

REVISTA MÉDICA

ÓRGANO OFICIAL DEL COLEGIO MÉDICO DE LA PAZ

MISIÓN: La publicación científica y académica actualizada y periódica, bajo normas internacionales, destinada a la comunidad Médica profesional y en formación en Salud.

VOLUMEN 29, NÚMERO 2
JULIO - DICIEMBRE 2023

COMITÉ EDITORIAL

Ac. Dr. Oscar Vera Carrasco
Director

Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva
Profesor Emérito Facultad de Medicina – U.M.S.A.

Dr. Raúl Arévalo Barea
Especialista en Pediatría Caja Nacional de Salud (C.N.S)
Profesor Emérito de la Facultad de Medicina – U.M.S.A.

Dr. Ricardo Amaru Lucana
Especialista en Oncohematología y Biología Molecular
Profesor Emérito de la Facultad de Medicina – U.M.S.A.

Dr. Miguel Angel Suarez Cuba
Especialista en Medicina Familiar C.N.S.

Dr. Guillermo Urquiza Ayala
Especialista en Medicina Interna Hospital de Clínicas
Profesor de la Facultad de Medicina U.M.S.A.

Dr. Jaime Rada Cuentas
Infectólogo Pediatra Epidemiólogo
Hospital del Niño “Ovidio Aliaga Uría”

Dr. Antonio Viruez Soto
Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva con Alta
Especialidad en Medicina Crítica en Obstetricia Hospital del Norte
Jefe del Departamento de Apoyo Crítico del Hospital del Norte

Dr. Mauricio Vicente Águila Gómez
Especialista en Cirugía General y Laparoscópica Hospital Municipal Los Pinos
Jefe de Enseñanza e Investigación Hospital Municipal Los Pinos
Docente de Cirugía UNIFRANZ, La Paz

Dr. Osman Onishi Sadud
Especialista en Anestesiología, Hospital del Norte
Docente Responsable Residencia Médica de Anestesiología Hospital del Norte

La “Revista Médica” está indexada en SciELO
(Scientific Electronic Library Online)
<http://scielo.org.bo>

COLEGIO MÉDICO DEPARTAMENTAL DE LA PAZ

Calle Ballivián N° 1266
Teléfonos: 2204117 – 2202838 – 2203978
Fax: 2203749. Casilla N° 1714
E-mail: revistamedica@colmedlapaz.org
www.colmedlapaz.org
La Paz - Bolivia

CONSEJO EDITORIAL DEPARTAMENTAL

ACADEMIA BOLIVIANA DE MEDICINA	Dra. Ana María Aguilar Liendo Dr. Guido Monasterios
CARDIOLOGÍA	Dr. Juan José Blanco Ferri Dra. Carla Losantos Saavedra
COLO PROCTOLOGÍA	Dra. Paola Senzano Méndez Dr. Carlos Rubén Fuertes Gómez
DERMATOLOGÍA	Dr. Javier Arene Hochkofler Dra. Heidy Monasterios Torrico
HEMATOLOGÍA	Dra. Wendy Cabrera Aguilar Dra. Mabel Oropeza Borges
NEUROLOGÍA	Dr. Gastón Schmidt Dra. María Eugenia Tejada
CANCEROLOGÍA	Dr. Marcio Dennis López Ramírez Dra. Maritza Natalia Candía
CIRUGIA PLÁSTICA	Dra. Claudia Alejandra Peláez Dr. Jorge Ríos Aramayo
HOSPITAL LA PAZ	Dra. Pamela Argollo Mamani Dra. Verónica Cuenca Caviedes
SEGURO SOCIAL UNIVERSITARIO	Dra. Ninosthka Guillen Flores Dra. María Eugenia Tejada Ocampo

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Dr. Gastón Ramos Quiroga (Cbba)
Dr. Jorge Oswaldo Soto Ferreira (Cbba)
Dr. Abel Barahona Arandia (Sucre)

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Dr. Carlos Ascaso Terén (España)
Dr. Arnulfo Irigoyen Coria (México)
Dr. Raúl Urquiza (Argentina)



MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL 2023 - 2025



SENTADOS: Dr. Jaime Rada Cuentas, Dr. Christian Fuentes Gutiérrez (Presidente Comité Científico CMDLP), Dr. Oscar Vera Carrasco (Director Revista Medica CMDLP), Dr. Ricardo Amaru Lucana

PARADOS: Dr. Guillermo Urquizo Ayala, Dr. Osman Onishi Sadud, Dr. Antonio Viruez Soto, Dr. Mauricio V. Águila Gómez

Que los logros de este año sean sólo las semillas para ser plantadas y que se cosechen con enorme éxito en los años venideros.

La REVISTA MÉDICA, Órgano Oficial del Colegio Médico de La Paz, desea a sus lectores:

¡Feliz Navidad y Próspero Año 2024!

RESEÑA HISTÓRICA DE LA “REVISTA MÉDICA”

Órgano oficial de comunicación científica y académica del Colegio Médico Departamental de La Paz-Bolivia

Hace 19 años, exactamente el 01 de abril de 1994, fue editado el primer volumen 1 y número 1 de la “REVISTA MÉDICA” oficial de comunicación científica y académica del Colegio Médico Departamental de La Paz (CMDLP) Bolivia. El objetivo de esta publicación, fue la visibilizarían ordenada, ordenada, precisa y actualizada de las actividades científicas y académicas de los profesionales en el área de la salud tanto del Departamento de La Paz como del resto de resto de nuestro país.

La primera edición tuvo su origen a iniciativa del Dr. Jorge Fernández Dorado, secundado por algunos miembros de la Directiva del CMDLP presidido en dicha ocasión (1994) por el Dr. Luis Zapata Guzmán y el encargado de la Comisión científica Dr. Jorge Ríos Aramayo ya fallecido.

El año 1995, durante la gestión 1994-1996, el consejo Medico Departamental se elige el Consejo Editorial de la revista, el mismo que estuvo constituido por los Doctores Oscar Vera Carrasco, Ángel Quiroga Medrano, Roberto Lavadenz Morales, Dante Chumacero del Castillo y Andrés Bartos Miklos, los que dan continuidad y regularidad a las ediciones de la “Revista Médica”, con publicaciones bimestrales y trimestrales hasta el año 2007 (13 años).

Entre los años 2007-2009 se renueva el Comité Editorial, asumiendo la responsabilidad de Director el Dr. Eduardo Aranda Torrelío, tiempo en el que se editan tres números de la revista. Por último, desde el 4 de agosto de 2010, la Directiva del CMDLP bajo la Presidencia del Dr. Luis Larrea García, en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento interno de la “Revista Médica”, aprobado en el III Congreso ordinario Médico Departamental de La Paz realizado en septiembre de 2003, designa al actual Comité Editorial conformado por el Dr. Oscar Vera Carrasco como Director y los doctores Raúl Arévalo Barea, Roxana Burgo Portillo, Rodolfo Jiménez Medinaceli y Miguel Ángel Suarez Cuba.

Entre las gestiones 2010-2012, el Comité Editorial antes indicado, ha impulsado y puesto al día las publicaciones que quedaron pendientes en la gestión precedente y, así dar nuevamente continuidad y regularidad a las ediciones de la “Revista Médica”, lográndose durante ese periodo la publicación de cuatro volúmenes con siete números. La próxima meta y uno de los objetivos a alcanzar por dicho Comité Editorial, fue la indexación a la base de datos Scielo, biblioteca electrónica que incluye una colección seleccionada de revistas científicas en todas las áreas de conocimiento, con la Visión de ser un medio de comunicación científica de excelencia, con reconocimiento nacional e internacional, y que dé a conocer sin restricciones las investigaciones científicas y académicas en Salud, alcanzándose dicho objetivo -indexación en la base de datos SciELO Bolivia (Scientific Electronic Library Online Bolivia)- el 24 de diciembre del 2012.

Posterior al anterior logro, el Comité Editorial de esta revista, ha recibido la comunicación del Viceministerio de Ciencia y Tecnología de nuestro país -mediante nota NE-ME/VCT/DGCT No. 0018/2016- en la que se da a conocer que el Comité Consultivo de SciELO Bolivia, luego de la evaluación periódica realizada el 25-02-2016 según los criterios establecidos para todas las revistas de la colección SciELO, ha concluido que la “REVISTA MÉDICA” de La Paz, PERMANECE EN LA COLECCIÓN SciELO BOLIVIA, vale decir, que está recertificada en lo que respecta a su indexación en esta base de datos.

El Congreso Médico Departamental Extraordinario de La Paz realizado el 29 de junio del 2016, ratifica en el cargo de Director de la “Revista Médica” al Dr. Oscar Vera Carrasco, por el periodo 2016-2019, conformándose al mismo tiempo un nuevo Comité editorial conformado por los Doctores: Miguel Suarez Cuba, Raúl Arévalo Barea, Ricardo Amaru Lucana, Héctor Mejía Salas, Guillermo Urquiza Ayala, Alfredo Manuel Mendoza Amatler y Malena Pino Sangüesa, asignándoseles la responsabilidad de dar cumplimiento de la continuidad a la difusión de la actividad científica y académica de la revista en nuestro país.

Finalmente, el actual Colegio Médico Departamental de La Paz, presidido por el Dr. Edgar Villegas Gallo, previo convocatoria abierta y evaluación de los antecedentes de los profesionales afiliados al CMDLP, nombra al nuevo Comité editorial de la “Revista Médica” por el periodo 2022-2023, el mismo que está conformado por los siguientes profesionales médicos: Dr. Oscar Vera Carrasco (Director de la Revista), Raúl Arévalo Barea, Miguel Ángel Suarez Cuba, Guillermo Urquiza Ayala, Ricardo Amaru Lucana, Osman Onishi Sadua, José Antonio Viruez Soto, Mauricio Vicente Águila Gómez y Jaime Rada Cuentas.

La Paz, octubre de 2023

Dr. Oscar Vera Carrasco
Director “Revista Médica”

CONTENIDO

EDITORIAL

La importancia de las publicaciones científicas en salud	9
<i>Ac. Dr. Oscar Vera Carrasco</i>	

ARTÍCULOS ORIGINALES

Defectos del tubo neural en recién nacidos en el Hospital de la Mujer.....	11
<i>Gabriela Jiménez, Beatriz Luna, Eduardo Jeung, Daniel Linares, Rolando Paz, Gonzalo Taboada</i>	
Eventos adversos de la vacuna SINOPHARM en adultos en La Paz - Bolivia.	21
<i>Dra. M.Sc. Esp. Paola Andrea Santos Magne, Dr. M.Sc. Esp. Juan Carlos Cajías Luna</i>	
Ictus en cuidado intensivo a muy alta altitud	30
<i>Dr. Antonio Viruez-Soto; Gary Chambi-Quilla; Alberto Chambi-Quilla; Neyda Quispe-Ticona; Dr. Jorge Jiris-Quinteros; Dr. Oscar Vera Carrasco</i>	
Imatinib en el tratamiento de pacientes con tumor del estroma gastrointestinal.....	38
<i>Carrasco Mireya, Velarde Jeaneth, Reyna Mamani, Amaru Eddy, Patón Daniela, Amaru Ricardo</i>	
Terapia celular en enfermedades neurodegenerativas: una opción de tratamiento innovadora.....	44
<i>Paz Helen, Carrasco Mireya, Mamani Reyna, Velarde Jeaneth, Patón Daniela, Quispe Teddy, Amaru Ricardo</i>	

CASOS CLÍNICOS

Defectos fetales gastrointestinales, de la pared abdominal y anomalía cromosómica. Reporte de caso.....	51
<i>Dra. Laydi Dayanna Ledezma Cuba. Dra. Lourdes Quisbert Lazo</i>	
Carcinoma pulmonar de células pequeñas en paciente neumonectomizada no fumadora – primera criobiopsia por fibrobroncoscopia en Bolivia, presentación de caso clínico	58
<i>Verçosa C, García M, Mena F</i>	

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

La terapéutica farmacológica razonada.....	65
<i>Ac. Dr. Oscar Vera Carrasco</i>	
Oximetría su aplicación en los celulares inteligentes.....	70
<i>Dr. A. Raúl Arévalo Barea, MD Dory E. Arévalo Salazar, MD Carlos Villarroel Subieta</i>	
Uso de inhibidores de SGLT 2 en pacientes con nefropatía diabética	77
<i>Dr. Guillermo Urquiza Ayala, Dra. Milenca Valentina Henao Sanjines</i>	

ACTUALIZACIONES

El metaanálisis en la investigación científica médica80
Ac. Dr. Oscar Vera Carrasco

Beneficios del plasma rico en plaquetas en el
tratamiento de las úlceras crónicas por pie diabético86
*Dra. Nadia Danitza Fernández Flores, Dra. María Renne Calderón Burgoa,
Dra. Danitza Diana Burgoa Campos*

RESÚMENES BIBLIOGRÁFICOS 100

MISCELÁNEAS

Homenaje a Médicos Bolivianos por las
Bodas de Oro de ejercicio profesional 105

Calificación de cargos jerárquicos en el Sistema de Salud Boliviano107
Dr. Guido Monasterios Vergara

Los modelos biomédico y biopsicosocial en medicina..... 112
Dr. Daniel Elío-Calvo

REGLAMENTO INTERNO DE LA “REVISTA MÉDICA” 118

REQUISITOS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS 120

EDITORIAL

LA IMPORTANCIA DE LAS PUBLICACIONES CIENTÍFICAS EN SALUD

Ac. Dr. Oscar Vera Carrasco*

Consideramos que las publicaciones de trabajos científicos en el contexto de salud cuentan con gran difusión internacional, gracias a la divulgación que permiten las redes sociales y las bases de datos de revistas en espacios electrónicos abiertos sobre todo si están incluidas en los principales índices mundiales.

La difusión del saber es un aspecto fundamental para el progreso, el desarrollo humano y el mejoramiento de las condiciones de salud. Las publicaciones científicas constituyen uno de los principales productos de la investigación y de la actividad médica. Escribir es más beneficioso para el autor que para el lector. Recoger datos, organizarlos y luego pasarlos a un escrito de diáfana es un buen ejercicio mental. Como observó Bacon, “el escribir hace hombres exactos”. El escribir puede determinar nuestra propia inmortalidad profesional, por lo que debe tenerse cuidado en la precisión y en la lógica al preparar un recuerdo permanente de nosotros mismos, que todos van a poder consultar y que no puede ser olvidado como un discurso.

Es una responsabilidad ética comunicar los resultados de una investigación. Los directores de las revistas científicas deberán plantear seriamente la publicación de cualquier estudio realizado meticulosamente acerca de una cuestión importante y pertinente para sus lectores, sean los resultados negativos o positivos. La falta de presentación o publicación de estudios con resultados negativos contribuye al sesgo de publicación. En algunas ocasiones, las empresas farmacéuticas se han declarado culpables de suprimir los resultados de investigaciones que demuestran la posibilidad de que sus no sean tan inocuos como declaran.

En el caso de la Revista Médica de nuestro país, los autores pueden sentirse satisfechos por la gran difusión que han tenido sus artículos a través de la base de datos sciELO en todos los volúmenes y números de la misma hasta la fecha. La importancia de las revistas médicas científicas en general, reside en que: Difunden nuevos conocimientos; Legitiman y dan credibilidad a la investigación biomédica o clínica; Garantizan los derechos intelectuales de los autores; Son foros para la discusión de temas; Distribuyen la información a los lectores; Archivan la información publicada.

El motivo que ha impulsado a nuestro Comité Editorial es difundir una investigación científica o trabajo académico de los profesionales de la salud, debido a que las revistas científicas actúan como un registro oficial público de la ciencia, se podría decir que las revistas científicas son el reflejo del funcionamiento de las instituciones de investigación y de las personas que las conforman, pero también son el signo de la salud científica de un país o un estado.

* Profesor Emérito de Pre y Postgrado Facultad de Medicina • Universidad Mayor de San Andrés

Para los investigadores es vital poder publicar sus estudios en este tipo de revistas, ya que buena parte de las asignaciones económicas de la investigación y de la carrera profesional están ligadas a esta publicación para beneficio no solamente de la comunidad académica y científica, sino también de la comunidad social a la que nos debemos.

La revista cuenta con un ISSN 1726-8958, D.L. 4-3-893-96, con una periodicidad establecida, con un Comité editorial y un equipo de pares revisores externos; contiene artículos originales, además de otras secciones como: casos clínicos y serie de casos, educación médica continua, artículos de revisión o actualizaciones, Iconografía, Cartas científicas al editor y, una diversidad de temas provenientes de diferentes especialidades del área de la salud.

En cuanto al proceso de revisión por pares expertos, así como el resumen de sus funciones y responsabilidades merece, también por primera vez, un apartado específico, es importante recordar que la valoración crítica, no sesgada, por expertos independientes se resalta como parte esencial del proceso científico. Aunque la mayor parte de los trabajos enviados deben ser valorados según este proceso, la utilización de estos revisores y el uso final de sus valoraciones se deja al criterio final de los editores.

En los aspectos relacionados con los potenciales conflictos de interés en las publicaciones científicas, no sólo de los autores sino también de evaluadores y editores, existe la necesidad de revelar los posibles conflictos de interés que debe ser clara, por lo que queda a criterio editorial en qué casos estas consideraciones deben ser expresamente mencionadas en la publicación final para que tanto el contenido científico como sus posibles implicaciones puedan valorarse adecuadamente.

Finalmente, corresponde señalar que existen seis buenas razones por las que los trabajos científicos en medicina deben ser publicados: 1. Informar sobre investigaciones experimentales u originales de tipo clínico o quirúrgico, o sobre los resultados de investigaciones clínicas que pueden afectar a la práctica cotidiana. 2. Informar de algo anormal o inesperado en medicina a fin de que otros puedan estar en alerta. Tal como ocurre con el informe de casos clínicos y las notas breves sobre los efectos adversos de algún fármaco. 3. Informar de una nueva patología, un nuevo tratamiento o sobre el análisis de una serie de pacientes con una afección poco frecuente, y añadirlo así al cuerpo general de los conocimientos médicos. 4. Describir nuevos descubrimientos, instrumentos o el perfeccionamiento de recursos diagnósticos o terapéuticos. 5. Revisar la práctica ordinaria y los resultados de los tratamientos tal como se llevan a cabo en una institución a fin de que otros puedan establecer comparaciones. Las revisiones de artículos, de capítulos de libros de texto y los estudios retrospectivos son de esta índole, y 6. Proponer una hipótesis basada en observaciones.



DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN RECIEN NACIDOS EN EL HOSPITAL DE LA MUJER

NEURAL TUBE DEFECTS IN NEWBORNS AT "HOSPITAL DE LA MUJER",

Gabriela Jiménez*, Beatriz Luna**, Eduardo Jeung*, Daniel Linares****, Rolando Paz***, Gonzalo Taboada**

RECIBIDO: 31/01/2023

APROBADO: 7/04/2023

RESUMEN

OBJETIVO: Conocer la prevalencia al nacimiento de los defectos del tubo neural en recién nacidos del Hospital de la Mujer, La Paz, Bolivia, período comprendido entre el año 2008 - 2017.

DISEÑO METODOLÓGICO: Observacional, descriptivo, de corte transversal, retrospectivo.

LUGAR: Hospital de la Mujer, a 3650 m s.n.m. La Paz, Bolivia.

MÉTODOS: Se examinaron los expedientes clínicos de todos los recién nacidos del Hospital de la Mujer, en período ya establecido. Para la detección de anomalías congénitas, se utilizaron libros de registro de nacimientos. Se ingresaron los datos a una base Excel, se procedió al análisis de los mismos a través del uso de la estadística descriptiva.

RESULTADOS: Se recurrió a registros de 58120 expedientes de recién nacidos, se presentaron 1269 casos con Anomalías Congénitas (2.2%) con una prevalencia al Nacimiento (PN) de 21.83/10.000 RN (22.57/10.000 RN vivos). De dichos 1269 casos, 69 (5.44%) correspondieron a Defectos del Tubo Neural (DTN), con una PN de 11.87/10.000 RN (12.27/10.000 RN vivos), 59.42% DTN asociados al sexo masculino. El tipo de DTN más frecuente evidenciado fue Mielomeningocele (52.17%), y los DTN mortinatos representan el 17.39%.

CONCLUSIONES:

La llamativa diferencia encontrada, (en relación a la predilección por el sexo masculino), podría sugerir la presencia de una carga genética cuantitativamente mayor (propia de la población estudiada) en la etiología de los DTN en nuestro medio, ya que cuando las condiciones multifactoriales como los DTN afectan al sexo menos frecuentemente descrito, se puede asumir un peso mayor de los factores genéticos en relación a factores ambientales, siguiendo conceptos de heredabilidad y la teoría del umbral para este modo de herencia, sin embargo,

* Médico cirujano. Ex Auxiliar de investigación, Instituto de Genética. Universidad Mayor de San Andrés.

** Docente Investigador, Instituto de Genética, Universidad Mayor de San Andrés.

*** Asistente de investigación, Instituto de Genética- Universidad Mayor de San Andrés

**** Auxiliar de investigación, Instituto de Genética. Universidad Mayor de San Andrés.

Correspondencia: Dra. Gabriela Emily Jiménez Cuba. Correo electrónico: gabrielajimenezcuba@gmail.com • Celular: 60536984

somos conscientes que se requiere un tamaño de muestra mayor para arribar a conclusiones más certeras, dichos factores se adicionan al subregistro y posibles sesgos de registro evidenciados durante la realización del estudio.

PALABRAS CLAVE: Defectos del Tubo Neural, Anomalías congénitas, La Paz

ABSTRACT

OBJECTIVE: *To know the prevalence at birth of neural tube defects in newborns at Hospital de La Mujer, La Paz, Bolivia, 3650 m.a.s.l, period between 2008 - 2017.*

PLACE: *Women's Hospital, La Paz, Bolivia.*

METHODS: *Observational, descriptive, cross-sectional, retrospective. The clinical records of all newborns were examined, in an already established period. For the detection of congenital anomalies, birth registration books were used. The data were entered into an Excel database, and analyzed through the use of descriptive statistics.*

RESULTS: *58120 newborn records were examined, 1269 cases with Congenital Anomalies (2.2%) with a prevalence at Birth (PB) of 21.83/10.000 RN (22.57/10.000 RN alive) were presented. Of these 1269 cases, 69 (5,44%) corresponded to Neural Tube Defects (NTD), with a PB of 11.87/10,000 RN (12.27/10,000 RN alive), 59.42% DTN associated with the male sex. The most frequent type of NTD evidenced was Myelomeningocele (52.17%), and stillborn DTNs represented 17.39%.*

CONCLUSIONS: *The distinctive difference found (predilection of NTD for the male sex), could suggest the presence of a quantitatively greater genetic load (typical of the population studied) in the etiology of NTDs in our environment, since when multifactorial conditions affect the less frequently described sex, a greater weight of genetic factors can be assumed compared to environmental factors, following concepts of heritability and the threshold theory for this mode of inheritance; however, we are aware that a larger sample size is needed to arrive at more accurate conclusions, these factors are added to the underreporting and possible recording biases evidenced during the study.*

KEYWORDS: *Neural Tube Defects, Congenital Anomalies, La Paz*

INTRODUCCIÓN

En la tercera semana de gestación se diferencia el ectodermo, capa germinativa a partir de la cual se dará la neurulación (especialización) de los tejidos destinados a ser parte del sistema nervioso central, siendo este el proceso inicial para la formación de la notocorda como agente inductor de la placa neural, que posteriormente formará el surco neural que evolucionará a tubo neural cuando sus bordes se aproximen y vayan cerrando en sentido caudal, con 2 neuroporos (anterior y posterior) que deberán cerrarse en torno a la 6ta semana de gestación⁽¹⁾ myelomeningocele (open spina bifida). En este sentido, por su naturaleza multifactorial; la interacción de distintas variantes patogénicas en cualquiera de

los genes implicados en este proceso con factores ambientales podría dar como resultado un cierre anormal, originando un defecto del tubo neural (DTN)

En el mundo, los DTN afectan a 0.5-2/1000 gestaciones, por lo que son considerados entre las anomalías congénitas (AC) más frecuentes, situadas luego de las cardiopatías congénitas. Presentan un amplio rango de severidad, como la anencefalias y craneoraquisquis que son defectos abiertos (no compatibles con la vida) y el encefalocele cuya gravedad depende del tamaño de la herniación cerebral, mientras que el meningocele y mielomeningocele pueden asentar en las distintas regiones de la columna vertebral, pudiendo involucrar meninges y parte de la médula espinal,

respectivamente⁽¹⁻³⁾ myelomeningocele (open spina bifida. Los diferentes tipos de DTN corresponden a los sitios de neurulación interrumpida^(4,5). Globalmente, el porcentaje más elevado de la prevalencia total de DTN corresponde a la espina bífida, seguida de la anencefalia y el encefalocele^(6,7). La prevalencia global de DTN varía en un rango muy amplio (rango: 1,2-124,1 por 10.000 nacimientos)⁽⁷⁾, dependiendo varios factores característicos de cada región del mundo, pero uno de los más importantes es la suplementación con ácido fólico, efecto reportado en múltiples estudios observacionales en la región^(8,9). Aproximadamente el 80% de las estimaciones de prevalencia notificadas a nivel mundial se encuentran por encima de 6,0 por 10.000 nacimientos, siendo dicha tasa la meta a alcanzar mediante una suplementación adecuada de ácido fólico periconcepcional^(7,10) preventable cause of morbidity and mortality worldwide.

Desde el punto de vista clínico pueden presentarse de manera aislada, formar parte de algún síndrome polimalformativo, incluirse en síndromes génicos o en cromosomopatías. Los cambios anatómicos asociados incluyen hidrocefalia, disminución del diámetro biparietal o circunferencia de la cabeza, y malformación de Arnold-Chiari o Chiari tipo II (herniación del rombencéfalo). También se asocian comúnmente con espina bífida: talipes equinovarus y escoliosis; y se han descrito alteraciones esfinterianas y anomalías anorrectales con malformación urogenital. Suelen predominar en productos femeninos, que presentan defectos localizados anatómicamente más cefálicos que los productos masculinos^(3,11).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional,

descriptivo, retrospectivo. Previa aceptación de las autoridades de turno del Hospital de la Mujer, y realización de un protocolo de registro se revisaron los datos de nacimiento propios de la institución con el fin de identificar los casos consignados como DTN. Variables del estudio: Número de casos, número total de RN, estado de vitalidad al nacimiento, presencia de DTN, DTN único vs con otras AC, tipo de DTN, sexo, año de registro, edad materna. Se ingresaron los datos a una base Excel y se procedió al análisis de los mismos y elaboración de gráficos a través del uso de estadística descriptiva. Las tasas se calcularon por 10 mil nacimientos. Las variables dicotómicas se expresan como números (porcentajes) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%), y las variables continuas como medias o medianas con rango, IC del 95%.

RESULTADOS

En el periodo de estudio, se registraron 58.120 nacimientos, (28145 de sexo femenino y 29975 de sexo masculino), entre los cuales 1269 casos (2.18%; IC95% = 2.06 – 2.3) tuvieron anomalías congénitas y 1914 (3.29%; IC95% = 3.15 – 3.44) fueron descritos como óbitos fatales.

De esa muestra, se evidenciaron 69 casos de neonatos con DTN, representando el 5.44% (IC95% = 4.25 – 6.83) de todos los RN con AC. De dichos casos, se evidenció un total de 12 casos de Defectos del Tubo neural asociados a mortalidad perinatal, figurando como 17.39% (IC95% = 9.32 – 28.4) de total.

Del total de DTN, el 59.42% (41 casos) (IC95% = 46.91 – 71.09) de recién nacidos fueron del sexo masculino y 40.58% (28 casos) fueron perteneciente al sexo femenino, resultados que serán analizados en posteriores secciones del presente artículo. (Cuadro 1)

CUADRO 1: TABLA COMPARATIVA DISTRIBUCIÓN EN SEXOS

AUTORES	POBLACIÓN DE ESTUDIO	DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR SEXO
Lara et al (3)	Servicio de Neonatología del Hospital Clínico "San Carlos" (HCSC) de Madrid(1983-2005)	70.3% DTN sexo femenino. 29.7 % DTN sexo masculino.
Chávez-Corral et al (12)	(5 hospitales) Chihuahua, México. 2013	85% DTN sexo femenino. 15% DTN sexo masculino.
Presente estudio	Hospital de La Mujer, La Paz, Bolivia. 2008-2017	59.42% DTN sexo masculino. 40.58% DTN sexo femenino.

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

Como se observa en los cuadros N°2 y N°3, los DTN aislados son más frecuentes, con una relación 3.9:1 y representan el 79.71% (IC95% = 68.31 – 88.44) del total de DTN. Asimismo, los

casos de DTN aislados en mortinatos representaron el 91,67% (IC95% = 61.52 – 99.79) del total de casos de DTN en mortinatos⁽¹²⁾.

CUADRO 2. PREVALENCIA AL NACIMIENTO DE DTN EN TODOS LOS RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER, 2008-2017.

	N	% de los DTN	% de todas las AC	PN
Todos los DTN	69	100%	5.44	11.87/10.000 RN 12.27/10.000 RNV
DTN aislados	55	79.71%	3.23	9.46/10.000 RN 9.78/10.000 RNV
DTN con otras AC	14	20.29%	2.21	2.41/10.000 RN 2.49/10.000 RNV
Todas las AC	1269			21.83/10.000 RN 22.57/10.000 RNV

Fuente: Elaboración propia.

CUADRO 3. PREVALENCIA AL NACIMIENTO DE DTN MORTINATOS EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER, 2008-2017.

	N	% de los DTN	% de todas las AC	PN
DTN mortinatos	12	17.39%	0.95%	2.065/10.000 RN 69.70/10.000 RN Muertos
DTN mortinatos aislados	11	15.94%	0.87%	1.89/10.000RN 9.78/10.000 RN Muertos
DTN mortinatos con otras AC	1	8.33%	0.078 %,	0.17/10.000 RN 5.22/10.000 RN Muertos

Fuente: Elaboración propia

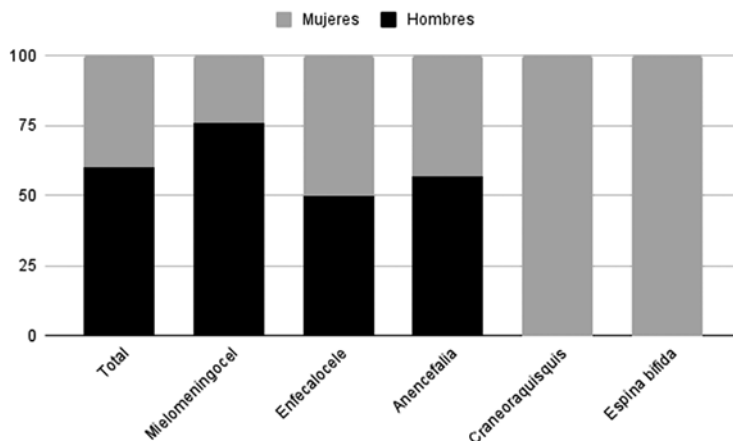
Los tipos de DTN más frecuentes fueron mielomeningocele (sin localización especificada en el registro), encefalocele occipital, anencefalia, craneorquisquis y espina bífida oculta. Cuadro 3. La distribución de los casos de DTN por sexo mostró una razón de sexo: 1.64:1. La distribución por sexo por distintos tipos de DTN muestra

predilección por el sexo masculino para mielomeningocele y anencefalia (75% y 57.14% respectivamente), mientras que la craneorquisquis y espina bífida en el sexo femenino y una distribución similar para ambos sexos en encefalocele occipital, tal como se observa en el cuadro 4 y figura 2.

CUADRO 4: TABLA COMPARATIVA ENTRE SEXOS DTN PERIODO 2008-2017.

DTN	Mielomenin- gocele	Encefalocele occipital	Anencefalia	Craneorquisquis	E.bífida oculta
n(%) PN:	36(52.17%) 6.19/10000RN	20(28.98%) 3.44/10.000RN	7(10.14%) 1.20/10000RN	3(4.35%) 0.52/10.000RN	3(4.35%) 0.52/10.000RN
Mujeres	9(24%)	10(50%)	3(42.86%)	3(100%)	3(100%)
Varones	27(76%)	10(50%)	4(57.14%)	0	0

Fuente: Elaboración propia

FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE DTN. PERÍODO 2008-2017

Fuente: Elaboración propia

Cabe destacar los casos encontrados de anencefalia, (7 casos, 10.14%; IC95% = 4.18 – 19.79), mismos se traducen en una tasa de prevalencia de 1.20/10.000

RN (IC95% = 0.48 – 2.4), como evidenciamos de manera comparativa en la figura 3 y cuadro 5, datos que serán analizados en apartados posteriores.

CUADRO 5. TABLA COMPARATIVA TASA DE PREVALENCIA DE ANENCEFALIA EN AMERICA

	Referencia	POBLACIÓN DE ESTUDIO	Tasa de prevalencia
ECLAMC	(13)	Argentina (1995-2008)	7.2/10.000 RN
ECLAMC	(13)	Brasil (1995-2008)	4.2/10.000 RN
ECLAMC	(13)	Chile (1995-2008)	4.5/10.000 RN
ECLAMC	(13)	Colombia(1995-2008)	5.6/10.000 RN
ECLAMC	(13)	Ecuador (1995-2008)	3.5/10.000 RN
ECLAMC	(13)	Paraguay (1995-2008)	7.8/10.000 RN
ECLAMC	(13)	Uruguay (1995-2008)	3.4/10.000 RN
ECLAMC	(13)	Venezuela(1995-2008)	4.2/10.000 RN
Navarrete Hernandez et al.	(14)	México (2009-2010)	2.1/10.000 RN
Navarrete Hernandez et al.	(14)	Costa Rica (2009-2010)	1.6/10.000 RN
ICBDSR 2011 Report	(15)	Canadá (2005 - 2009)	1/10.000 RN
Canfield MA, et al.	(16)	Estados Unidos (1999 - 2001)	1.3/10.000 RN
Sanabria Rojas HA, et al.	(17)	Perú (2006 - 2010)	1.9/10.000 RN
ICBDSR 2011 Report	(15)	Cuba (2005 - 2009)	3.8/10.000 RN
Acevedo CR, et al.	(18)	Guatemala (2001 - 2003)	2.3/10.000 RN
PRESENTE ESTUDIO		Hospital de La Mujer, La Paz, Bolivia. 2008-2017	1.2/10.000 RN 10.14%

Fuente: Elaboración propia

FIGURA 3. COMPARATIVA DE TASAS DE PREVALENCIA DE ANENCEFALIA EN AMERICA



Fuente: Elaboración propia

En relación a los casos coexistentes con otras AC, se observó su presencia en cromosomopatías, como síndrome de Down en 2 casos (7,14%), 2 (7,14%) síndrome de Patau. 4 casos (14,28%) se presentaron junto a criptorquidea, 3 (10,71%) junto a fisuras labiopalatinas unilaterales, 3 (10,71%) junto a malformaciones anorectales, y 4 casos de hidrocefalia (como consecuencia). Figura 4.

En relación a secuencias malformativas se evidenció la presencia de 3 casos de pie equino varo representando el 5,45% de DTN aislados.

Por último, se analizó la edad materna con una media de 28,09 años (IC:95% [26,48-29,70]) de edad, considerando edad materna avanzada (>35 años) 10 casos (14,49%), edad materna joven (<20 años) 13 casos (18,84%), 46 casos (70%) situado entre los 21 a 35 años.

FIGURA 4. FRECUENCIA DE DTN ASOCIADOS 2008-2017



Fuente: Elaboración propia

DISCUSIÓN

En el presente estudio se describen algunas características epidemiológicas de los DTN en un periodo de 10 años en población paceña, datos que fueron tomados del Hospital de la Mujer por medio del Centro de Registro y Vigilancia de Anomalías Congénitas del Instituto de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés. Considerando que ésta AC es

identificable al nacimiento es objeto de numerosas investigaciones en busca de los probables factores de riesgo asociados, en este sentido existen estudios sobre DTN en varias poblaciones del mundo, sin embargo, pocos se han llevado a cabo en población boliviana^(2,19).

Para la elaboración de la presente discusión, se han tomado en cuenta datos recabados por ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de

Malformaciones Congénitas), en años 1995-2008, como principal parámetro regional, donde se establece que la Tasa global de malformaciones congénitas fue de 18.8/10.000 RN, presentando a Bolivia una frecuencia de 1,8% del total de RN (13), en paralelo a lo evidenciado por nuestro equipo investigador; 21.83/10.000 RN del total de RN (2.2%) en el Hospital de la Mujer, en períodos entre 2008-2017, sin embargo, caben recalcar dos factores; sólo evidenciamos los datos presentes en un Hospital del país, no así del territorio completo y es probable que se presente subregistro o sesgo de registro por parte del sistema evaluado. Según los datos proporcionados por ECLAMC, entre los años 1995-2008, la tasa global de malformados (número de malformados en relación al total de recién nacidos en Bolivia) fue de 1.8%, dato similar a lo obtenido en el presente estudio, (2.2%). Según el mismo estudio, el porcentaje total de mortinatos en Bolivia durante dicho periodo fue del 2.2%; durante los últimos 10 años en el Hospital de la Mujer en la ciudad de La Paz, se ha visto un total de 3.3% total de mortinatos.

Múltiples trabajos de investigación relacionados al estudio de los DTN en otras poblaciones establecen que, dichas alteraciones congénitas están, en mayor frecuencia asociadas a muerte fetal (11,20) en el presente estudio, se ha demostrado menor frecuencia de mortinatos con DTN, en contraposición a lo evidenciado por Martínez Frías y colaboradores; con un 20.80% según la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas⁽²⁰⁾.

De la misma forma, existen variaciones en relación a la tasa de prevalencia de anencefalia en nuestro medio en comparación a otros territorios, evidenciamos una tasa de prevalencia de 1.20/10.000 RN en el Hospital de la Mujer en periodos ya descritos, en paralelo a lo publicado por Eduardo Navarrete Hernández et al, (Prevalencia de malformaciones congénitas registradas

en el certificado de nacimiento y de muerte fetal. México, 2009-2010) con una tasa de 2.1/10.000 RN en México y 1.6/10.000 RN en Costa Rica (14), y con el estudio multipoblacional ECLAMC (1995-2008), donde hay una variación significativa⁽¹³⁾. Así mismo, podemos realizar la comparación con diferentes territorios de África, donde se establece una PN de 1.4/1000 RN como resultado de un metaanálisis llevado a cabo por Oumer M, et al⁽²¹⁾.

Por otro lado el tipo de DTN más frecuente fue mielomeningocele (52,17%), relacionado a los datos recabados por Manuel Pantoja Ludueña y colaboradores, quienes afirman la frecuencia elevada de dicha variedad en nuestro medio y establecen un 2.1% del total de pacientes hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría", La Paz, Bolivia en el período entre 1993-2002⁽¹⁶⁾, dato similar a lo observado por López de Lara et al (Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, entre enero de 1983 y junio de 2005)⁽³⁾.

Cabe recalcar la asociación de DTN con síndromes genéticos; según los resultados obtenidos en el Hospital Clínico San Carlos en Madrid, existía una asociación del 27%, (10 RN), 2 de ellos asociados a Síndromes (20%); Síndrome de Edwards y Secuencia de Potter respectivamente, los siguientes tres presentaban alteraciones del macizo facial, uno de ellos asociado a onfalocele. También se registró agenesia renal unilateral, atresia esofágica, atresia de la válvula pulmonar, Malformación de Chiari como la malformación más frecuente (48,6%) y tres casos polimalformativos no catalogados, con un total de 80% de asociación a malformaciones estructurales y un 73% de DTN aislados (5), en contraposición, según Martínez Frías et al, en el 79,36% de los casos este defecto fue el único presente en el recién nacido (aislados), un 14,97% fueron polimalformados, y un 5,67% asociados a síndromes, datos congruentes al presente estudio con un total de DTN asociados 20,29%,

(en contraposición a lo expuesto previamente) asociados a criptorquidea, FLAP derecho, y ano imperforado. En relación a su asociación a Síndromes CROMOSÓMICOS; Trisomía 21 (Síndrome de Down) y junto a Trisomía 13 (Síndrome de Patau) y 79,71% aislados.

Bajo ciertos parámetros, se presenta a los DTN como una anomalía más frecuente en el sexo femenino, establecido por López de Lara et al con una frecuencia del 70.3%⁽³⁾, y por Sandberg et al, Bender et al, Martin et al y Lemire et al. con frecuencia oscilante al 65%^(12,22-25) y una frecuencia en el sexo masculino de 35%, dato confirmado por Chávez-Corral con el 85%⁽¹²⁾ de los casos de DTN de sexo femenino, a diferencia de lo descrito en el presente estudio; con un 59.42% de frecuencia en el sexo masculino y apenas un 40.58% perteneciente al sexo femenino, resultados que no llevan concordancia a las teorías embriológicas clásicas; que describen embriones machos de ratón, en los que el desarrollo del blastocisto hasta la neurulación era más rápida en comparación con embriones hembras, debido a que las células del embrión macho tienden a migrar más rápido y al momento de la neurulación hay suficientes células en los pliegues neurales para llevar a cabo un cierre normal del tubo neural, esto podría explicar la predisposición del género femenino para estos defectos⁽²⁶⁾. Así mismo, en otros mamíferos se ha reportado que la neurulación primaria es más tardía en el sexo femenino, aunque no se conoce la causa, por lo que el embrión femenino es más susceptible durante este período^(12,26-28).

La llamativa diferencia encontrada, podría sugerir la presencia de una carga genética cuantitativamente mayor (propia de la población estudiada) en la etiología de los DTN en nuestro medio, ya que cuando las condiciones multifactoriales como los DTN afectan al sexo menos frecuentemente descrito, se puede asumir un peso mayor de los factores genéticos en relación a factores

ambientales, siguiendo conceptos de heredabilidad y la teoría del umbral para este modo de herencia, sin embargo, somos conscientes que se requiere un tamaño de muestra mayor para arribar a conclusiones más certeras.

Al realizar un análisis por separado por cada tipo de DTN, se pudo observar que el sexo masculino no es predominante en todos ellos, siendo más frecuente únicamente en mielomeningocele y anencefalia, en contraposición a lo reportado por Jufen Liu et al (29), quienes demostraron mediante un estudio entre los años 1993 y 1996 en 21 países del norte y sur de China; además de alta prevalencia de DTN en el sexo femenino, alta prevalencia de anencefalia y encefalocele en el mismo y espina bífida con elevada prevalencia femenina. Datos similares fueron introducidos por Jufen Liu et al, mediante un estudio tomado entre los años 2003-2004 y los años 2011-2016⁽³⁰⁾, con alta prevalencia de casos de espina bífida y anencefalia en recién nacidos del sexo femenino, talos conclusiones inequívocamente establecen hipótesis a plantear en un futuro. Cabe recalcar que se utilizaron las tasas absolutas previas a la administración de ácido fólico para la comparación con nuestros resultados, debido a la ausencia de esa variable en los registros de nacimiento.

De la misma manera, se establece el gran número de recién nacidos cuyos grupos etarios maternos oscilan entre 21-35 años (70%), respaldando lo estipulado en precedentes estudios, tal como lo observó Lopez de Lara et al⁽³⁾, estableciendo un 54% en madres en edades 25-34 años, y de acuerdo al Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones; mismo que establece un promedio de 68.9% en madres cuyas edades oscilan entre 20-34 años. Esto podría significar que, si bien la edad materna es un factor de riesgo presente, no es el único a analizar.

Por último, dejamos a disposición del lector, las variaciones existentes

en países circundantes, gracias al diagnóstico prenatal, posiblemente tomado como un factor preponderante, el cual disminuye en gran cantidad el número de recién nacidos con Anomalías Congénitas, dicho factor se adiciona al subregistro y posibles sesgos de registro

Así como considerar la fortificación con ácido fólico de las harinas por el Decreto Supremo N° 24420 y la prescripción de ácido fólico periconcepcional en el primer trimestre de la gestación como variables que se debe estudiar a futuro en la epidemiología de esta anomalía congénita.

RECOMENDACIONES

Se observa que en el actual sistema de registro no se recabaron factores de riesgo para DTN, como; uso de fármacos (anticonvulsivos), ingesta de alcohol y/o drogas, enfermedades crónicas, historia genética familiar (agregación familiar), obesidad de la gestante, exposición paterna a agentes químicos, diabetes pregestacional, número de gesta, condición al nacimiento (mortinato vs. óbito), variables útiles para realizar un estudio epidemiológico. Se recomienda tomar en cuenta dichas variables debido a una clara necesidad de reestructuración integral del sistema de registro de nacimientos, con el objetivo de obtener tasas de prevalencia fidedignas que permitan tomar las medidas necesarias.

REFERENCIAS

1. Copp AJ, Greene NDE. Neural tube defects--disorders of neurulation and related embryonic processes. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2013;2(2):213-27.
2. Pantoja Ludueña M, Mazzi Gonzales de Prada E. Características clínicas de recién nacidos internados por mielomeningocele en el Hospital del Niño «Dr. Ovidio Aliaga Uría». 1993 2002. *Rev Soc Boliv Pediatría.* agosto de 2003;42(3):160-5.
3. Lopez de Lara D, Arruza Gómez L, Villar Villar G. Defectos del tubo neural: epidemiología y factores perinatales asociados en fetos y recién nacidos*. *Acta Pediátrica Esp.* 2008;66(9):445-51.
4. Avagliano L, Massa V, George TM, Qureshy S, Bulfamante GP, Finnell RH. Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics. *Birth Defects Res.* 15 de noviembre de 2019;111(19):1455-67.
5. González González AI, García Carballo M. Ácido fólico y defectos del tubo neural en Atención Primaria. *Medifam.* abril de 2003;13(4):69-74.
6. Blencowe H, Kanacherla V, Moorthie S, Darlison MW, Modell B. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. *Ann N Y Acad Sci.* febrero de 2018;1414(1):31-46.
7. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. *PloS One.* 2016;11(4):e0151586.
8. Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS, Dutra M da G, Nazer-Herrera J, Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A.* 1 de diciembre de 2003;123A(2):123-8.
9. Nazer H J, Cifuentes O L. [Effects of wheat flour fortification with folic acid on the prevalence of neural tube defects in Chile]. *Rev Med Chil.* junio de 2013;141(6):751-7.
10. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients.* marzo de 2011;3(3):370-84.
11. Sandi GF. Defectos del Tubo Neural: Factores de Riesgo Etiológico. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD.* 2019;9(1):65-71.
12. Chávez-Corral DV, López-Serna N, Levario-Carrillo M, Sanín LH. Defectos del Tubo Neural y de Labio y Paladar Hendido: un Estudio Morfológico. *Int J Morphol.* diciembre de 2013;31(4):1301-8.

13. Nazer H J, Cifuentes O L. Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008. *Rev Médica Chile*. enero de 2011;139(1):72-8.
14. Navarrete Hernández E, Canún Serrano S, Reyes Pablo AE, Sierra Romero M del C, Valdés Hernández J. Prevalencia de malformaciones congénitas registradas en el certificado de nacimiento y de muerte fetal: México, 2009-2010. *Bol Méd Hosp Infant México*. 2013;70(6):499-505.
15. ICBDSR. Annual Report, 2011 with Data for 2009. Centre of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and ...; 2011.
16. Canfield MA, Mai CT, Wang Y, O'Halloran A, Marengo LK, Olney RS, et al. The Association Between Race/Ethnicity and Major Birth Defects in the United States, 1999-2007. *Am J Public Health*. 2014;104(9):e14-23.
17. Sanabria Rojas HA, Tarqui-Mamani CB, Arias Pachas J, Lam Figueroa NM. Impacto de la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico en los defectos del tubo neural, en Lima, Perú. *An Fac Med*. 2013;74(3):175-80.
18. Acevedo CR, Anzueto ER, Mendez AG. Prevalencia de anomalías congénitas mayores externas, en recién nacidos atendidos en hospitales nacionales y regionales de Guatemala 2001-2003 [Undergraduate]. [Guatemala]: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2004.
19. Valenzuela JJP, Aponte WAT, Aponte MLT. Malformaciones del sistema nervioso central anencefalia y encefalocele: Reporte de dos casos. *Luz Vida Rev Méd-Científica*. 2011;2(1):55-8.
20. Martínez-Frías ML. Síndromes con defectos del tubo neural: análisis epidemiológico en España. *An Esp Pediatría*. 1996;45(3):276-80.
21. Oumer M, Kibret AA, Girma A, Tazebew A, Silamsaw M. Prevalence of anencephaly in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 9 de diciembre de 2021;11(1):23707.
22. Sandberg DJ, Magee WP, Denk MJ. Neonatal cleft lip and cleft palate repair. *AORN J*. marzo de 2002;75(3):490-8; quiz 501-4, 506-8.
23. Bender PL. Genetics of cleft lip and palate. *J Pediatr Nurs*. agosto de 2000;15(4):242-9.
24. Martin A, Enguidanos M. Lumbosacral myelomeningocele. *Rev Pediatr Atención Primaria*. 2001;3:403-9.
25. Lemire RJ. Neural tube defects. *JAMA*. 22 de enero de 1988;259(4):558-62.
26. Seller MJ. Neural tube defects and sex ratios. *Am J Med Genet*. marzo de 1987;26(3):699-707.
27. Antony AC, Hansen DK. Hypothesis: folate-responsive neural tube defects and neurocristopathies. *Teratology*. julio de 2000;62(1):42-50.
28. Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, Juriloff D, Harris M, McGillivray BC, et al. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet*. 1 de octubre de 1993;47(5):723-43.
29. Liu J, Xie J, Li Z, Greene NDE, Ren A. Sex differences in the prevalence of neural tube defects and preventive effects of folic acid (FA) supplementation among five counties in northern China: results from a population-based birth defect surveillance programme. *BMJ Open*. 2018;8(11):e022565.
30. Liu J, Li Z, Ye R, Liu J, Ren A. Periconceptional folic acid supplementation and sex difference in prevention of neural tube defects and their subtypes in China: results from a large prospective cohort study. *Nutr J*. 12 de diciembre de 2018;17(1):115.



EVENTOS ADVERSOS DE LA VACUNA SINOPHARM EN ADULTOS EN LA PAZ - BOLIVIA.

SINOPHARM VACCINE ADVERSE EVENTS IN ADULTS AT LA PAZ- BOLIVIA

Dra. M.Sc. Esp. Paola Andrea Santos Magne*, Dr. M.Sc. Esp. Juan Carlos Cajias Luna**

RECIBIDO: 24/03/2023

ACEPTADO: 25/09/2023

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La vacunación es la única herramienta práctica para detener la expansión y erradicar la pandemia COVID-19, la mayoría de las vacunas han demostrado capacidad de inducir respuestas inmunitarias. Es predecible que existan varias vacunas con distintos niveles de protección por lo que su uso dependerá en cada país de las autoridades sanitarias y recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

OBJETIVO: Determinar los Eventos Adversos (ESAVIS) de la vacuna Sinopharm administrada en personas adultas en el punto de vacunación masivo de la Red de salud N°4 ESTE de la ciudad de La Paz, meses de abril a octubre gestión 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo, observacional, muestra de 60 casos, con diagnóstico de Eventos Supuestamente atribuibles a la vacunación y/o inmunización. Los métodos empleados fueron análisis documental, instrumentos usados fichas ESAVIS del Ministerio de Salud y Deportes. Se recogieron datos sociodemográficos, sexo y edad.

RESULTADOS: Las personas que presentaron eventos adversos a la Vacuna Sinopharm son del sexo femenino en un 78,3% con un promedio de edad 44 años, con antecedentes patológicos de Hipertensión Arterial Sistémica en un 5%, el medicamento administrado en un 83,3% es el oxígeno, el síntoma más frecuente son los mareos 58,3%, se presentó más ESAVIS leves en un 98,3%.

CONCLUSIÓN: Las personas que recibieron la vacuna Sinopharm presentan ESAVIS Leves.

PALABRAS CLAVES: Vacuna Sinopharm - COVID-19 - SARS-CoV 2 - antecedentes patológicos.

* Doctorante en Epidemiología, Maestría en Salud Publica mención Epidemiología e Investigación Científica, posgrado en Infraestructura Hospitalaria, Inmunología Celular y Molecular, Bioestadística Descriptiva e Inferencial, Diabetología, Docencia y Gestión de Aula en Educación Superior, Experto de Cooperación al Desarrollo e Implementación de la agenda 2030. Docente de postgrado - Universidad del Valle

** Doctorante en Epidemiología, Maestría en Salud Publica mención Epidemiología y Farmacología Clínica, Especialista en Educación Superior en Salud, Médico del Centro de Salud Lotes y Servicios - Red de Salud Lotes y Servicios, Ciudad de El Alto.

Autor para correspondencia: Paola Andrea Santos Magne, La Paz - Bolivia, correo: paola177santos@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION: Vaccination is the only practical tool to stop the expansion and eradicate the COVID-19 pandemic, most vaccines have demonstrated the ability to induce immune responses. It is predictable that there are several vaccines with different levels of protection, so their use will depend in each country on the health authorities and recommendations of the World Health Organization (WHO).

OBJECTIVE: To determine the Adverse Events (ESAVIS) of the Sinopharm vaccine administered to adults at the mass vaccination point of the Health Network No. 4 ESTE of the city of La Paz, from April to October, 2021.

MATERIAL AND METHODS: A descriptive, observational study was carried out, a sample of 60 cases, with a diagnosis of Events Supposedly attributable to vaccination and/or immunization. The methods used were documentary analysis, instruments used ESAVIS files from the Ministry of Health and Sports. Sociodemographic data, sex and age were collected.

RESULTS: The people who presented adverse events to the Sinopharm Vaccine are 78.3% female with an average age of 44 years, with a pathological history of Systemic Arterial Hypertension in 5%, the medication administered in 83.3% is oxygen, the most frequent symptom is dizziness 58.3%, more mild ESAVIS occurred in 98.3%.

CONCLUSION: People who received the Sinopharm vaccine have Mild ESAVIS.

KEYWORDS: Sinopharm vaccine - COVID-19 - SARS-CoV 2 - pathological background.

INTRODUCCIÓN: La epidemia de Covid-19 constituye una urgencia de salud pública sin precedentes que llegó a Latinoamérica el 26 de febrero de 2020. El regreso a la normalidad depende cada vez más del éxito de las vacunas para prevenir enfermedades y se espera limitar la propagación de la infección.^{1,2,24} por lo tanto es muy importante conocer los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación y/o Inmunización y los Eventos Adversos de Especial Interés (ESAVIS Y AESI), La mayoría de los eventos adversos observados fueron en general más leves y se notificaron con menor frecuencia en adultos mayores (≥ 65 años). Es necesario conocer en la población andina cuales son los eventos adversos y su prevalencia, para decisiones futuras. Su adecuada implementación constituye el desafío de vacunación más importante de las últimas décadas para nuestro país.

La vacuna es una sustancia compuesta por una suspensión de microorganismos atenuados o muertos que se introduce en el organismo para prevenir y tratar determinadas enfermedades infecciosas; estimula la formación de

anticuerpos con lo que se consigue una inmunización, que previene la enfermedad contra la que está dirigida, inducen una respuesta inmune de menor intensidad y duración puede ser virus, bacterias o sus componentes y toxinas.³ La vacunación es una forma sencilla, inocua y eficaz de protegernos contra enfermedades dañinas antes de entrar en contacto con ellas.⁴ La inmunización es acción de conferir inmunidad mediante administración de antígenos (inmunización activa) o mediante la administración de anticuerpos específicos (inmunización pasiva). La inmunidad, se refiere a la protección de un individuo contra enfermedades infecciosas o sea la capacidad del organismo para resistir y sobreponerse a una infección.³

El proceso de desarrollo de una vacuna suele durar una década, pero la enfermedad por COVID-19 acelera la producción por ser una urgencia mundial.^{5,23} las vacunas pasan por ensayos de fase 1, en fase 2 en fase 3, e incluso fases tras comercialización

⁶ A principios de mayo de 2021, las vacunas de Sinopharm, BBIBP-Cor V

(desarrollada a partir de la cepa WIV04 evaluada en esta investigación) fue aprobada por la OMS para su uso de emergencia en mayores de 18 años de edad, lo que posibilita su distribución a través de la iniciativa COVAX en países con escasos recursos para acceder a la vacunación.⁷ Las vacunas inactivadas se utilizan ampliamente para la prevención de enfermedades infecciosas emergentes.⁸ La vacuna Sinopharm se desarrollaron a partir del aislamiento de dos cepas de SARS-CoV-2 (WIV04 y HB02) de dos pacientes en el Hospital Jinyintan, Wuhan – China.⁹ La vacuna Sinopharm proporciona protección parcial contra la infección por SARS COV-2. Podría deberse a la falta de su potencial para detectar variaciones recientes en la estructura proteica de la proteína o el virus de la espiga (S)¹⁰ Inmunogenicidad y seguridad de la vacuna inactivada contra el SARS COV-2 (BBIBP-CORV) en pacientes con neoplasia maligna presentaron dolor en el lugar de la inyección y la fiebre fueron los efectos secundarios locales y sistémicos más frecuentes.¹¹

Los ESAVI, término operativo que no supone en sí mismo una categoría diagnóstica, se refieren a “cualquier situación de salud no esperada (signo no favorable, o no intencionado, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) que ocurre con posterioridad a la vacunación y que no necesariamente tiene una relación causal con la vacunación o con el producto biológico”⁹

Los ESAVI leves y moderados son registrados en el sistema de Registro Nominal de Vacunaciones Electrónico (RNVe) y los ESAVI graves son registrados tanto en el RNVe como en el Formulario 030 de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI). El Form.030 se encuentra disponible en la página web de Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnología en Salud (AGEMED), en el siguiente enlace: <https://misa.agemed.gob.bo/externo>. En este boletín, se incluye los

resultados estadísticos de la información correspondiente a las notificaciones de ESAVI asociados a la vacuna contra la COVID-19, recibidas durante el periodo del 29 de enero de 2021 al 01 de mayo de 2021.¹²

Objetivo del trabajo: Describir los Eventos Adversos (ESAVIS) de la vacuna Sinopharm administrada en personas adultas en el punto de vacunación masivo de la Red de salud N°4 ESTE de la ciudad de La Paz, meses de abril a octubre gestión 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realiza un Estudio Epidemiológico el cual busca la objetividad de los resultados en términos cuantitativos, con el objeto de generar conocimientos sobre las causas¹³ Diseño de investigación no experimental retrospectivo, los datos serán recolectados de las fichas ESAVI gestión 2021, instrumento otorgado por el Ministerio de Salud y Deportes, y transversal los datos recolectados fueron tomados en un tiempo determinado sin realizar seguimiento, por último descriptivo.¹⁴

La población está constituida por personas adultas mayores¹⁵ de 18 años, que acudieron al punto de vacunación masivo (en ambientes de la Universidad Mayor de San Andrés de la facultad de medicina), en la ciudad de La Paz de la Red de Salud N° 4 ESTE gestión 2021, durante 7 meses, con un total de 28.520 personas vacunas, de primera y segunda dosis de la vacuna Sinopharm. En dicha gestión se presentaron 61 ESAVIS de ambas dosis.

Tamaño de la muestra para la estimación de frecuencias (Marco Muestral Conocido-MMC)

$$n = \frac{N \cdot Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot p \cdot q}{d^2 \cdot (N-1) + Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot p \cdot q}$$

Tipo de muestra: Probabilístico aleatorio simple¹⁶

Criterios de inclusión: Adultos mayores de 18 años que acudan al punto de vacunación masivo de la Red de salud N°4 ESTE de la ciudad de La Paz, ambos sexos con administración de 2 dosis de

la vacuna Sinopharm, con antecedentes de patologías diagnosticadas y controladas, antecedente de alergias a medicamentos y a otras vacunas resueltas sin complicaciones, que presenten una clasificación de ESAVIS posterior a la vacunación.

Criterios de exclusión: Adultos que no pertenezcan a la RED de Salud N°4 ESTE, que recibieron la 1ra dosis de vacuna Sinopharm en otro punto de vacunación, con enfermedades patológicas descompensadas, descontroladas o con desconocimiento de padecer alguna patología.

El instrumento ¹⁷ utilizado: Fichas ESAVIS del Ministerio de Salud y Deportes, 2021. Son ordenadas en una planilla de Excel, que conformará la base de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Para el análisis estadístico se usa estadística descriptiva: Como el índice de tendencia central y de dispersión, para las variables cuantitativas se emplea la media aritmética. Para las variables categóricas se emplea las frecuencias absolutas y relativas porcentuales. Todas las variables son dicotómicas con un intervalo de confianza al 95%. Se usa representaciones gráficas para variables categóricas y tablas para variables numéricas. Para el análisis de datos se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 22 para la elaboración de

las tablas y gráficos donde se analizará las variables de la investigación. Se utiliza una laptop TOSHIBA AMD 6ta generación y Excel 2016.

RESULTADOS

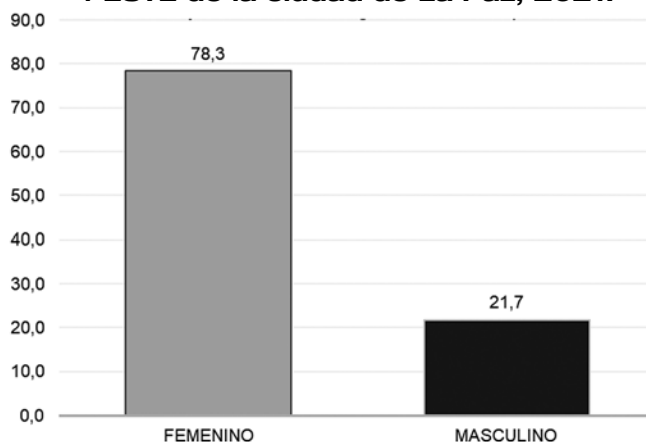
Descripción: Del total de los Eventos Adversos “ESAVIS” tras la administración de las vacunas Sinopharm, el 78,3% (47) corresponde al sexo femenino, con respecto al sexo masculino 21,7% (13).

Cuadro 1. Estadístico descriptivo de la edad en personas adultas que recibieron la vacuna Sinopharm, del punto de vacunación masiva de la Red de salud N° ESTE de la ciudad de La Paz, 2021.

ESTADÍSTICA	VALOR
Media	44,27
Error estándar de la media	1,573
Mediana	45
Moda	51
Desviación estándar	12,182
Varianza	148,402
Asimetría	-0,156
Error estándar de simetría	0,309
Curtosis	-0,829
Error estándar de curtosis	0,608
Rango	47
Mínimo	21
Máximo	68
Suma	2656
Percentiles	
25	33,25
50	45
75	52,75

Fuente: Datos recolectados de las fichas ESAVIS Red de salud N° 4 ESTE, 2021

Figura 1. Frecuencia relativa del sexo en personas adultas que recibieron la vacuna Sinopharm, en el punto de vacunación masiva de la Red de salud N° 4 ESTE de la ciudad de La Paz, 2021.

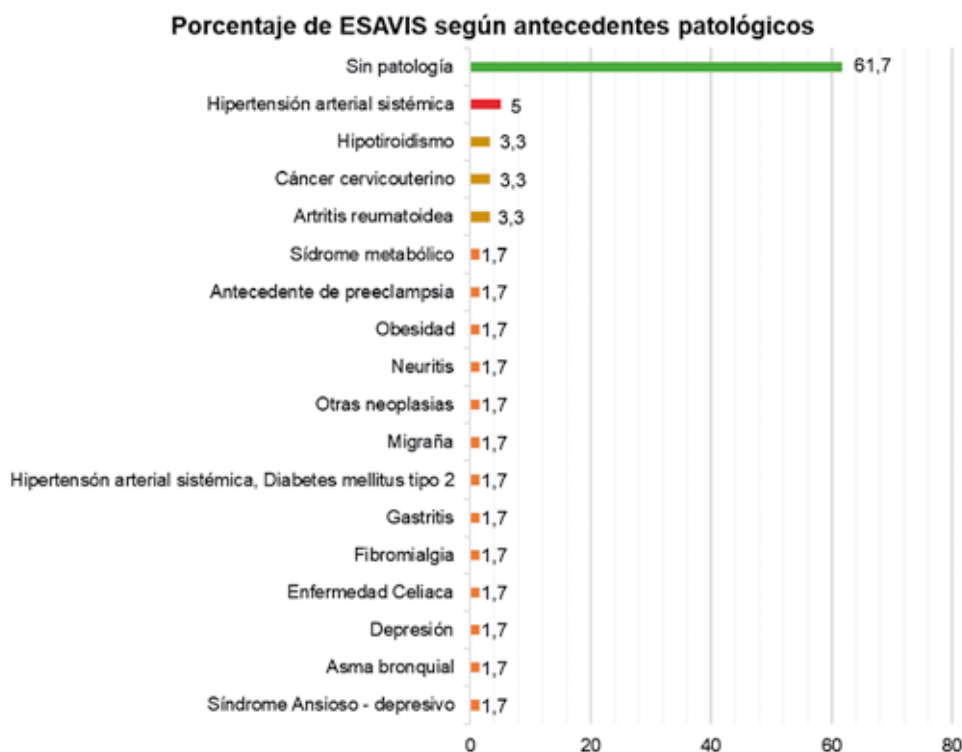


Fuente: Datos recolectados de las fichas ESAVIS Red de salud N° 4 ESTE, 2021.

Descripción: En el estudio llevado a cabo con un tamaño de muestra calculado mediante fórmula matemática ($n=60$) se tiene: la media aritmética de la edad de adultos que presentaron Eventos adversos “ESAVIS” tras la administración de la vacuna Sinopharm es de 44,27 años, el promedio las medias muestrales están dispersas de la media poblacional en 1,57 puntos, 50% de las edades están por encima de 45 años y el restante por debajo de este valor, el promedio final más frecuente es 51 años, en promedio las edades están dispersos de 44,27

(media) en $\pm 12,18$ (Desviación Típica.) años. La distribución de los datos tiene una asimetría negativa izquierda y la curtosis es negativa platocurtica. El promedio final mínimo es de 21 años y el máximo de 68 años, con un rango de distribución de 47. El 25% (1/4 parte) de las edades de la población vacunada con Sinopharm son menores de 33,24 años, el 50% (mitad) de las edades de la población vacunada con Sinopharm son menores de 45 años, el 75% (¾ parte) de las edades de la población vacunada con Sinopharm son menores de 52,75 años.

Figura 2. Frecuencia relativa de antecedentes patológicos en personas que se administró la vacuna Sinopharm adultas que recibieron la vacuna Sinopharm, del punto de vacunación masiva de la Red de salud N° 4 este de la ciudad de La Paz, 2021.

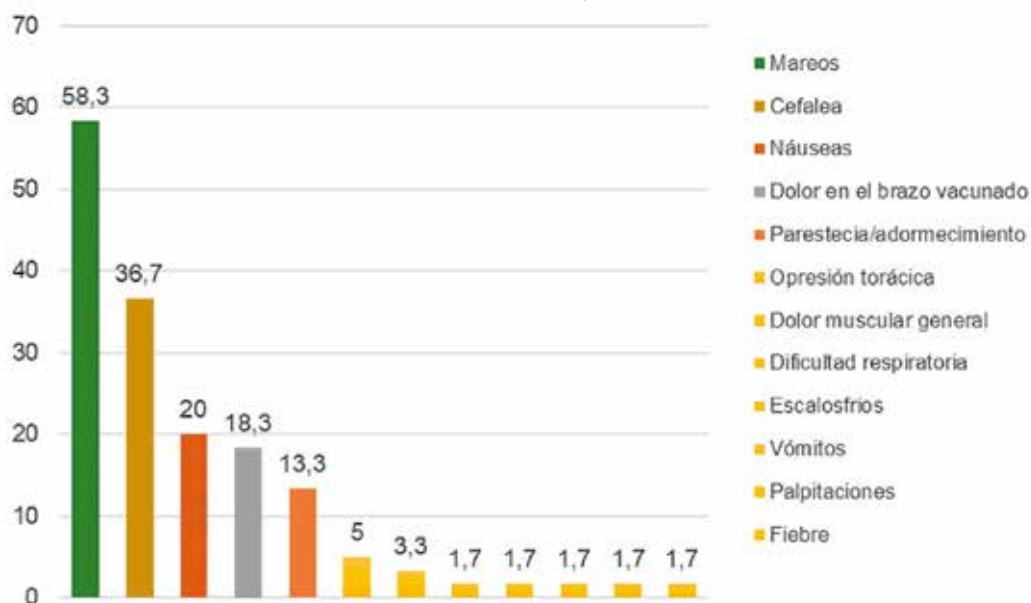


Fuente: Datos recolectados de las fichas ESAVIS Red de salud N° 4 ESTE, 2021.

Descripción: Del total de 60 casos que presentaron Eventos Adversos “ESAVIS” tras la administración de las vacunas Sinopharm, más del 60%⁽³⁷⁾ de la población estudiada no presentan enfermedades, solo el 38,3%⁽²³⁾ presentaron patologías como ser: el 5%⁽³⁾ presenta Hipertensión Arterial Sistémica, el 3,3%⁽²⁾ presentan

hipotiroidismo, cáncer uterino y artritis reumatoidea, por último 1,7%⁽¹⁾ Síndrome Metabólico, Obesidad, Neuritis, Diabetes Mellitus tipo 2, Gastritis, Fibromialgia, Enfermedad Celíaca, Asma Bronquial, Síndrome Ansioso Depresivo, y antecedentes de otras neoplasias.

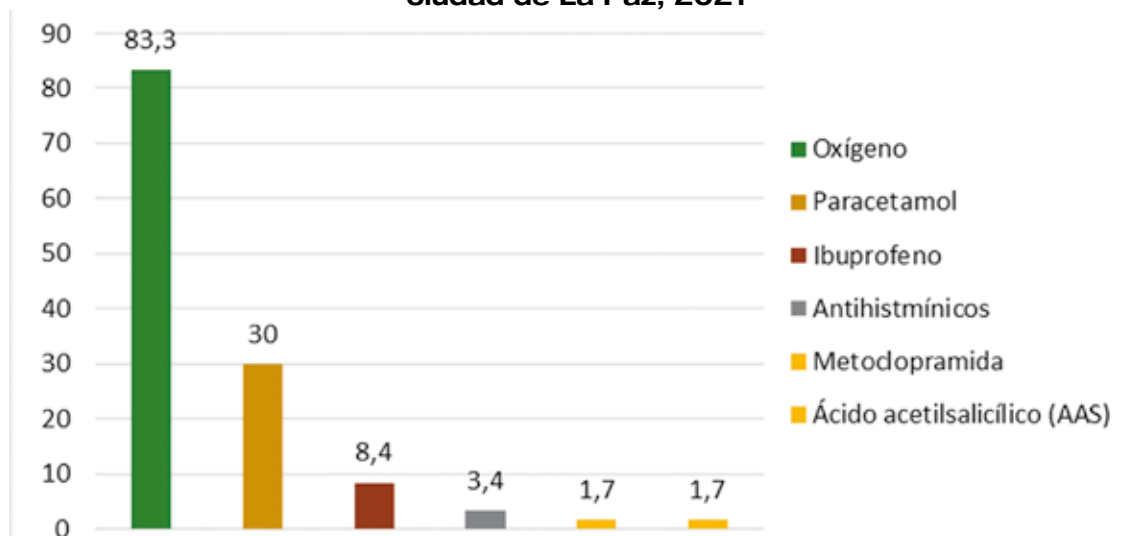
Figura 3. Frecuencia relativa de los signos y síntomas que presentaron las personas tras la administración de la vacuna Sinopharm en personas que acudieron al punto de vacunación masiva de la Red de salud N° 4 ESTE de la ciudad de La Paz, 2021.



Fuente: Datos recolectados de las fichas ESAVIS Red de salud N° 4 ESTE, 2021.

Descripción: Del total de la población estudiada el 58,3% (35) presentaron síntomas de Mareos, el 36,7% (22) presentaron cefalea, el 20% (12) presentaron náuseas y el 18,3% (11) presentaron dolor de brazo en el brazo vacunado, el 13,3% (8) parestesia/adormecimiento, el 5% (3) opresión torácica y en el 1,7% (1) dificultad respiratoria, escalofríos, vómitos, palpitaciones y fiebre posterior a la administración de las vacunas Sinopharm.

Figura 4. Frecuencia relativa de los medicamentos que se administraron a las personas tras la inoculación de la vacuna Sinopharm en personas que acudieron al punto de vacunación masiva de la Red de salud N° 4 ESTE de la ciudad de La Paz, 2021



Fuente: Datos recolectados de las fichas ESAVIS Red de salud N° 4 ESTE, 2021.

Descripción: El medicamento de mayor administración “tratamiento” presenta una frecuencia del 83,3% (50) es el oxígeno, en comparación medicamentos como ser: paracetamol en un 30% (18), ibuprofeno 8,4%

(4), antihistamínicos 3,4% (2), metoclopramida y ácido acetilsalicílico “aspirina” en un 1,7% (1) posterior a que presentaron Eventos Adversos “ESAVIS” tras la administración de las vacunas Sinopharm.

Cuadro 2. Frecuencia absoluta y relativa de la clasificación de eventos adversos (ESAVIS) que presentaron las personas tras la administración de la vacuna Sinopharm de la Red de salud N°4 este de la ciudad de La Paz, 2021.

Eventos Adversos		Mayores de 18 años (n=60)	
		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
ESAVIS	Leves	59	98,3
	Moderado	1	1,7

Fuente: En base a Datos recolectados de las fichas ESAVIS Red de salud N° 4 ESTE, 2021.

Descripción: La frecuencia los Eventos Adversos “ESAVIS” Leves es del 98,3% (59) del total de la población estudiada y solo el 1,7% (1) presento Eventos adversos “ESAVIS” Moderado posterior a la administración de las vacunas Sinopharm.

DISCUSIÓN

Las personas que presentaron Eventos Adversos (ESAVIS) posterior a la administración de la vacuna Sinopharm con el 78,3% corresponde al sexo femenino en comparación al sexo masculino con un 21,7%. Con respecto a la edad el promedio es de 44,27 años estos resultados son comparables con el estudio Saeed B. et al que son más comunes en los participantes de edad avanzada >49 años, los efectos secundarios posteriores a la vacunación para la primera y la segunda dosis fueron leves y predecibles.¹⁸ y solo se realizó una transferencia hospitalaria por una ESAVIS moderado.

El antecedente patológico de mayor relevancia que presentan los pacientes antes de la vacunación es la Hipertensión Arterial Sistémica en un 5%. Tras la administración de la vacuna Sinopharm los Signos y Síntomas que presentaron son los Mareos 58,3% y el 36,7% presento cefalea estos resultados que son comparables en el estudio Xia, Zhang et al. y en poblaciones de Medio

Oriente inmunizadas con Sinopharm.
19,20,21

Posterior al diagnóstico de ESAVI se administraron medicamentos (tratamiento ambulatorio en un consultorio designado) como ser el oxígeno 83,3% el cual tuvo una excelente respuesta disminuyendo los síntomas. Según la clasificación de Eventos Adversos “ESAVIS” el 98,3% son Leves.

Estos resultados son respaldados^{18,22} En tal sentido se debería esta relación porque las poblaciones son similares o bien el tipo de vacuna.

El manejo y control de un Evento Adverso (ESAVIS) tras la administración de la vacuna Sinopharm es importante para el personal de salud y control del paciente, si bien no se presentaron ESAVIS moderados o graves en el estudio, es representativo los signos, síntomas y el tratamiento que se administró, con el objetivo de informar a la población sobre los efectos adversos, para evitar la mala información. Actualmente la vacunación seguirá hasta concluir con la pandemia, y probablemente la vacuna anticovid ingresará al Programa Ampliado de Inmunización en nuestro país. Esta información es importante para los Organismos Internacionales quienes apoyan con la adquisición de las vacunas y para el Ministerio de Salud y Deportes por ser el ente Rector

Nacional.

Reforzar el sistema de farmacovigilancia para ESAVI para realizar análisis e identificar posibles nuevas reacciones adversas que deben someterse a una evaluación más amplia y profunda para tener la confirmación de que son ocasionadas por la vacuna.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES.

No declaramos ningún conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS.

Se agradece: A la RED de Salud por la oportunidad de investigación, Coordinadora Dra. Raquel Mamani y a todo el personal de salud por el gran trabajo en el punto de vacunación masivo.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Ciencia e Innovación - España. Informe Grupo de Trabajo Multidisciplinar (GTM) sobre “ Vacunas frente al SARS CoV-2 causante de la COVID-19: Conceptos y desarrollos”. España: GTM; [sitio web online] 2020 [citado 3 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/227605>
2. Viruez J, Molano D, Gomez M, Luna A, Tinoco A. Neumonía por SARS-CoV-2 en cuidados intensivos a tres niveles de altitud en Latinoamérica. Presentación y desenlace clínico. Respirar [revista online] 2022 [citado 3 de febrero de 2022]; 13(1): 07-14. Disponible en: <https://respirar.alatorax.org/index.php/respirar/article/view/64>
3. Secretaria de Salud Republica de Honduras - Departamento de Salud Materno Infantil. Manual de Normas y Procedimientos del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) Honduras 2000-2004. Honduras: Secretaria de Salud de Honduras [sitio web online] 2000 [citado 9 de junio de 2022]. Disponible en: <http://www.bvs.hn/Honduras/PAI/ManualNormasyProcedimientos/MNPPAIH1-7.pdf>
4. Organización Mundial de la Salud. Vacunas e inmunización: situación mundial [sitio web online] 3a ed. 2010 [citado 9 de junio de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44210>
5. Ciapponi A. Seguridad y eficacia preliminar de las vacunas para la prevención de COVID-19. Rev Evid Actual Pract Ambul [revista online] 2021 [citado 9 de junio de 2022]; 24(1). Disponible en: <https://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/6912>
6. Picazo J. Vacuna frente al COVID-19. Rev Esp Quimioter [revista online] 2021 [citado 3 de febrero de 2022]; 34(6): 569-598. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2021/06/picazo28jun2021.pdf>
7. Carrara C. Eficacia de la vacuna Sinopharm contra el COVID-19. Evid Actual En Práctica Ambulatoria [revista online] 2021 [citado 3 de febrero de 2022]; 24(3). Disponible en: <https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6955>
8. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. Cell [revista online] 2020 [citado 3 de febrero de 2022]; 182:713-721. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867420306954>
9. García E. Análisis de la Seguridad de las Vacunas contra la COVID-19 en la provincia de Buenos Aires, Argentina. Rev Argent Med [revista online] 2021 [citado 09 de junio de 2022]; 9(2):61-9. Disponible en: <http://www.revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/view/584>
10. Jahromi M, Al Sheikh M. Partial protection of Sinopharm vaccine against SARS COV2 during recent outbreak in Bahrain. Microb Pathog [revista online] 2021 [citado 9 de junio de 2022]; 158(September 2021): 105086. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0882401021003582>
11. Ariamanesh M, Porouhan P, PeyroShabany B, Fazilat-Panah D, Dehghani M, Nabavifard M, et al. Immunogenicity and Safety of the Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (BBIBP-CorV) in Patients with Malignancy. Cancer Invest [revista online] 2022 [citado 25 de agosto de 2022]; 40(1):26-34. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/073757907.2021.1992420>
12. Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud - Bolivia. Socialización del boletín Estadístico de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización [sitio web online] [citado 25 de agosto febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.agemed.gob.bo/#farmacovigilancia/contenido>

13. Bayarre H. Pérez, M. Estudios epidemiológicos descriptivos, Métodos y técnicas para la investigación primaria en salud. STUDOCU [sitio web online] 2000 [citado 3 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.studocu.com/pe/document/universidad-nacional-hermilio-valdizan/medicina-preventiva-y-salud-publica/1-estudios-descriptivos/38205584>
14. Sampieri R. Fernández C. Baptista O. Metodología de la investigación. 6ta edición. Ciudad de México - México. Ed. Mc Graw Hill 2014.
15. Definición de Adulto mayor. DefiniciónABC.com [sitio web online] [citado 3 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.definicionabc.com/social/adulto-mayor.php>
16. Otzen T, Manterola C. Técnicas de Muestreo sobre una Población a Estudio. Int J Morphol [revista online] 2017 [citado 25 de agosto de 2022]; 35(1):227-32. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022017000100037&lng=en&nrm=iso&tlng=en
17. Rojas I. Elementos para el diseño de Técnicas de Investigación: una propuesta de definiciones y procedimientos en la Investigación Científica. Tiempo de Educar, [revista online] 2011 [citado 25 de agosto de 2022]; 12(24):277-297. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/311/31121089006.pdf>
18. Saeed B. Al-Shahrabi R. Alhaj S. Alkokhardi Z. Adrees A. Side effects and perceptions following Sinopharm COVID-19 vaccination. Int J Infect Dis [revista online] 2021 [citado 3 de febrero de 2022];111 (2021):219-26. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971221006469>
19. Xia S. Zhang Y. Wang Y. Wang H, Yang Y. Gao G. et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis [revista online] 2021 [citado 3 de febrero de 2022]; 21(1):39-51. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309920308318>
20. Mezarina-Mendoza J. Carrasco-Freitas M. Aguirre-Siancas E. Sobre eventos adversos de la vacuna contra la COVID-19 de Sinopharm. Rev Chil Infectol [revista online] 2021 [citado 9 de junio de 2022];38(4):586-7. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182021000400586&lng=en&nrm=iso&tlng=en
21. Ali M, Ghadiri F, Azimi A, Naser A. Adverse events reported by Iranian patients with multiple sclerosis after the first dose of Sinopharm BBIBP-CorV. Vaccine [revista online] 2021 [citado 9 de junio de 2022]; 39(43):6347-50. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X21012214>
22. Moghnieh R. Mekdashi R. El-Hassan S. Abdallah D. Jisr T. Bader M., et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in BBIBP-CorV-vaccinated individuals compared with homologous BNT162b2 vaccination: Results of a pilot prospective cohort study from Lebanon. Vaccine [revista online] 2021 [citado 3 de febrero de 2022];39(46):6713-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X21013141>
23. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Vacunas contra la COVID-19. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. [Sitio web online] 2020 [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/12/1140939/iecs-irr-814-va-1-3.pdf>
24. Pastrian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. Int J Odontostomatol [revista online] 2020 [citado 25 de agosto de 2022];14(3):331-7. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331&lng=en&nrm=iso&tlng=en



ICTUS EN CUIDADO INTENSIVO A MUY ALTA ALTITUD

STROKE IN CRITICAL CARE AT VERY HIGH ALTITUDE

TÍTULO ABREVIADO: STROKE AT VERY HIGH ALTITUDE

Dr. Antonio Viruez-Soto*; Gary Chambi-Quilla**; Alberto Chambi-Quilla**; Neyda Quispe-Ticona**; Dr. Jorge Jiris-Quinteros***; Dr. Oscar Vera Carrasco****

RECIBIDO: 31/01/2023

APROBADO: 7/04/2023

RESUMEN

Objetivo: Describir la casuística de los pacientes con ictus atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro de Trauma “Hospital Corazón de Jesús” a 4150 metros sobre el nivel del mar.

Metodología (casuística): Estudio retrospectivo transversal descriptivo. Se incluyen todos los pacientes residentes permanentes a muy alta altitud, ingresados en el periodo Enero 2019-Enero 2022. Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva y creación de una base de datos en el programa Excel v16.

Resultados: Se ingresaron 74 pacientes, 39 mujeres (53%), edad promedio de 64.82 (± 10.53 años), 51 casos (69%) por ictus isquémico y 23 casos (31%) por ictus hemorrágico, con una mortalidad de 18% para ictus isquémico y 17% para ictus hemorrágico. La escala de coma de Glasgow, el nivel del hemoglobina, la presión parcial arterial de dióxido de carbono, hiperoxemia y depuración de lactato al ingreso se constituyen en factores pronósticos de mortalidad. Así también se evidencia que, la hipertensión arterial sistémica así como la eritrocitosis son comorbilidades asociadas a la presentación de ictus a muy alta altitud.

Discusión: La mortalidad en el presente estudio fue similar a la literatura consultada, constatando que la altitud, por sí sola, no produce mortalidad ni ofrece algún tipo de protección, al menos en pacientes neurocríticos con ictus a muy alta altitud. De igual manera se verifica la edad de presentación del ictus en concordancia a la literatura internacional.

Conclusiones: Resulta imperativo describir la casuística concerniente a nuestros Centros Asistenciales para conocer las características propias de la patología de altitud destacando la presión parcial de dióxido de carbono, la hiperoxemia y la depuración de lactato como factores pronóstico en nuestro medio.

Palabras clave: Ictus, cuidados intensivos, altitud.

* Médico Intensivista

** Estudiante de la Carrera de Medicina

*** Médico de Emergencias, Director Médico

**** Médico especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Docente Emérito de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés, La Paz (Bolivia)
Centro de Trauma “Hospital Corazón de Jesús”, El Alto, La Paz (Bolivia)
Los autores niegan conflictos de intereses.

Autor responsable de correspondencia: Dr. Antonio Viruez Soto, Celular 591+78804139, Villa Jesús del Gran Poder, Calle 2, El Alto, La Paz (Bolivia), email antonioviruez@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: To describe the casuistry of stroke patients treated in the Intensive Care Unit of the Trauma Center “Hospital Corazón de Jesús”.

Methodology (casuistry): Retrospective cross-sectional descriptive study. All permanent resident patients at very high altitude, admitted in the period January 2019-January 2022, were included. For the analysis of the data, descriptive statistics and creation of a database in the Excel v16 program were used.

Results: 74 patients were admitted, 39 women (53%), mean age 64.82 ($\pm$ 10.53 years), 51 cases (69%) due to ischemic stroke and 23 cases (31%) due to hemorrhagic stroke, with a mortality of 18%. The Glasgow coma scale, hemoglobin level, arterial partial pressure of carbon dioxide, hyperoxemia, and lactate clearance on admission are prognostic factors for mortality. Thus, it is also evident that systemic arterial hypertension as well as erythrocytosis are comorbidities associated with the presentation of stroke at very high altitude.

Discussion: Mortality in this study was similar to the literature consulted, confirming that altitude alone does not cause mortality or offer any type of protection, at least in neurocritical patients with stroke at very high altitude. In the same way, the age of presentation of the stroke is concordant with the international literature.

Conclusion: It is imperative to describe the casuistry concerning our Health Centers to know the characteristics of the altitude pathology.

Keywords: Stroke, critical care, altitude.

INTRODUCCIÓN

El término ictus (lt.) significa “golpe” y su utilización ha sido recomendada por el Grupo Español de Estudio de las Enfermedades Vasculares Cerebrales, para referirse de forma genérica al infarto cerebral y a la hemorragia intracerebral o la subaracnoidea.¹ El ictus, accidente cerebrovascular (ACV) o evento cerebrovascular (ECV) se caracteriza por el déficit neurológico mayor a 24 horas atribuido a una lesión del sistema nervioso central justamente debido a infarto cerebral, hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea.^{1,2} Se estima que, cada año, alrededor de 15 millones de personas en el mundo padecen de ictus, dando como resultado a 5 millones de muertes y 5 millones de personas con algún tipo de discapacidad constituyéndose así en una de las causas más importantes de morbilidad y discapacidad en el mundo.³ En los países en desarrollo de medianos y bajos se ha reportado un incremento en los casos de ictus en los últimos años. De manera global, se reporta hasta 19.7% de mortalidad hospitalaria, la mayoría durante los

tres primeros días. La presentación del ictus se da alrededor de los 65 años en varones y 70 años en mujeres.^{2,4} La forma más frecuente de ictus es el isquémico, con el 48-74% de los casos (con el territorio de la arteria cerebral media como el más comprometido), seguido del hemorrágico, con el 25% y la causa más común de mortalidad es la de tipo hemorrágico con el 32%. La edad es un factor importante de aparición del ictus ya que después de los 55 años, por cada década que se incrementa la vida se duplica la incidencia del ictus. Se reportan factores de riesgos modificables para el ictus isquémico como la hipertensión arterial en 61-68%, obesidad 51%, diabetes mellitus 14-39%, tabaquismo 26%, fibrilación auricular 11-19%, enfermedad valvular reumática 5-7% y dislipidemia destacando la hipercolesterolemia en 45%. Por su lado, en el ictus hemorrágico, los factores de riesgo identificados son la hipertensión arterial en 79%, tabaquismo en 35%, diabetes 10%, fibrilación auricular en 3% e insuficiencia cardíaca en 3%. En más del 70% los pacientes se presentan con cifras de presión arterial sistólica mayor a 140mmHg y en más

del 20% por encima de 180mmHg, lo cual se relaciona a mal pronóstico. Semanas previas al ictus hemorrágico existe aumento de la presión arterial en comparación a los pacientes que desarrollan ictus isquémico, en la cual la presión arterial antes del evento es baja en comparación a los niveles de presión arterial posterior al evento isquémico.^{5,6} La reducción controlada de la presión arterial parece estar asociada con la atenuación del crecimiento absoluto del tamaño del hematoma dentro de las 24 horas posteriores al inicio del cuadro clínico. Por otro lado, aproximadamente 400 millones de personas en el mundo, viven a más de 1500 metros sobre el nivel del mar (m s.n.m.), de los cuales 35 millones aproximadamente residen de forma permanente en los Andes. La hipoxia hipobárica o barométrica ocasiona cambios fisiológicos, desde adaptaciones anatómicas, respiratorias, circulatorias, hematológicas y metabólicas para hacer frente al frío y evidentemente, a los niveles bajos de presión de oxígeno, entre los cuales destacan hipertensión pulmonar relativa con eritrocitosis, asociándose a un incremento en el riesgo de ictus.⁷ Comparando los casos de ictus a nivel del mar con la altitud, se reporta que el ictus isquémico es más frecuente a nivel del mar (70%) en comparación a una ciudad de altitud (56%), mientras que para el ictus hemorrágico la frecuencia es mayor en altitud (44%) que a nivel de mar (30%), existiendo aún controversia acerca de si la presión barométrica afectaría la presentación y rotura de un aneurisma.⁸ En cuanto a las características reportadas, el ictus en altitud es más frecuente en personas de 60 o más años de edad, en mujeres, raza mestiza, nivel socioeconómico bajo y el antecedente de enfermedad valvular, mientras que el ictus a nivel del mar estuvo asociado con mayor frecuencia al sexo masculino, nivel socioeconómico medio, el antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus y fibrilación auricular². De hecho, existen reportes que asocian la altitud mayor a 3000m s.n.m. con

hipertensión arterial sistémica en el 87.5% de pacientes con ictus.^{9,10} Una variable afectada por la altitud que también es parte componente de la adaptación es el PaCO₂, habiéndose descrito que la hiperventilación (léase hipocapnia) se asocia a mayor isquemia cerebral y peor pronóstico.¹¹ Así también se ha postulado que los valores extremos de hemoglobina se asocian a peor evolución, ambas situaciones relacionadas a una alteración en la disponibilidad de oxígeno, por hipoxia hipémica o anémica y por hipoxia por estancamiento, respectivamente.^{12,13} El objetivo del presente estudio es describir las características del ictus a muy alta altitud en la ciudad de El Alto a 4150 metros sobre el nivel del mar (msnm) tomando en cuenta la clasificación actual de los niveles de altitud¹⁴.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo transversal descriptivo realizado durante la gestión Enero 2019-Enero 2022 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro de Trauma “Hospital Corazón de Jesús”. Se incluyeron pacientes adultos mayores de 18 años, residentes permanentes¹⁵ (residentes al menos el último año con ausencias menores de 2 semanas del lugar) de la ciudad de El Alto, con diagnóstico de ingreso de ictus (presentación clínica corroborada por neuroimagen) a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de COVID-19. Se consideró hipertensión arterial cuando las cifras de presión arterial fueron mayor a 140/90mmHg o los pacientes tenían el diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica y recibían tratamiento farmacológico antihipertensivo, así como crisis hipertensiva cuando la presión arterial era mayor o igual a 180/110mmHg, dislipidemia cuando los valores de colesterol total eran mayor a 190mg/dl, colesterol LDL mayor a 115mg/dl, colesterol HDL menor a 40mg/ml en varones y menor a 46mg/dl en mujeres o triglicéridos mayor a 150mg/dl, obesidad con índice de masa corporal

mayor a 30kg/m², diabetes mellitus con glucemia en ayunas mayor a 126mg/dl, hemoglobina glucosilada (HbA1c) mayor a 7% o glucemia posprandial mayor a 198mg/dL y tabaquismo a fumar 1 cigarrillo o más por día durante el último año, eritrocitosis excesiva (eritrocitosis patológica) con nivel de hemoglobina mayor a 18g/dl en mujeres y mayor a 19g/dl en varones. Se realizó el análisis estadístico descriptivo mediante Excel v16 con porcentajes y medias, el análisis inferencial con T student para variables cuantitativas y la medida de efecto con Odd Ratio (OR) e intervalo de confianza al 95%. Se consideró significativo un p menor a 0.05. El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Bioética

Institucional. Los datos recolectados durante el estudio se utilizaron solo para fines de investigación y fueron en todo momento manejados como confidenciales

RESULTADOS

Se incluyeron 74 pacientes en el estudio, 39 mujeres (53%), promedio de edad de 64.82 años con desviación estándar de 10.53 años, 64 años en sobrevivientes y 69 años en fallecidos con valor de p 0.09, de los cuales 44 casos (60%) acudieron de forma primera al Centro Hospitalario y los restantes 30 casos (40%) fueron referidos de otros Centros, en el Cuadro 1 se expresa la evolución de los pacientes, así como las comorbilidades y complicaciones.

Cuadro 1. Evolución de los pacientes en relación a comorbilidades y complicaciones.			
	TOTAL	ICTUS ISQUÉMICO	ICTUS HEMORRÁGICO
CASOS	74 (100%)	51 (69%)	23 (31%)
MORTALIDAD	13 (18%)	9 (18%)	4 (17%)
COMORBILIDADES			
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	28 (38%)	22 (43%)	6 (26%)
DIABETES MELLITUS TIPO 2	12 (16%)	6 (12%)	6 (26%)
OBESIDAD	13 (16%)	11 (22%)	2 (9%)
ERITROCITOSIS	11 (15%)	9 (18%)	2 (9%)
FIBRILACIÓN AURICULAR	2 (3%)	1 (2%)	1 (4%)
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	2 (3%)	1 (2%)	1 (4%)

En el Cuadro 2 se expresan las variables clínicas y la evolución.

Cuadro 2. Variables clínicas al ingreso y a las 6 horas así como su relación la evolución.

Variables clínicas	Supervivientes	Fallecidos	Valor de p	Límite inferior supervivientes	Límite superior supervivientes	Límite inferior fallecidos	Límite superior fallecidos
GLASGOW COMA SCALE al ingreso	10.56	4.46	< 0.05	7.35	13.77	3.00	6.13
GLASGOW COMA SCALE al egreso	12.31	3.00	< 0.05	10.62	14.00	3.00	3.00
PAS al ingreso (mmHg)	146.59	150.62	0.72	109.77	183.41	114.46	186.77

Variables clínicas	Supervivientes	Fallecidos	Valor de p	Límite inferior supervivientes	Límite superior supervivientes	Límite inferior fallecidos	Límite superior fallecidos
PAD al ingreso (mmHg)	87.74	91.23	0.62	66.33	109.15	63.20	119.26
PAM al ingreso (mmHg)	107.36	111.03	0.65	82.06	132.65	81.42	140.63
PAS a las 6 horas (mmHg)	128.05	127.54	0.95	101.23	154.87	93.32	161.75
PAD a las 6 horas (mmHg)	76.07	79.46	0.61	54.35	97.78	58.51	100.42
PAM a las 6 horas (mmHg)	93.39	95.49	0.75	72.17	114.61	70.84	120.14
Tiempo de internación en UTI (horas)	201.61	115.08	0.08	30.12	373.10	43.26	186.90
Hemoglobina al ingreso (g%)	15.57	19.04	0.01	11.68	19.45	14.86	23.22
Hemoglobina al egreso (g%)	14.11	14.44	0.63	11.94	16.28	11.90	16.97
Lactato al ingreso (mmol/L)	5.27	14.08	< 0.05	1.93	8.61	10.53	17.64
Lactato a las 6 horas (mmol/L)	1.67	10.70	< 0.05	0.74	2.59	8.01	13.39
Depuración de Lactato (%)	0.56	0.22	< 0.05	0.23	0.89	0.08	0.37
FiO2 al ingreso (%)	77.66	82.46	0.54	51.26	104.05	62.49	102.43
FiO2 a las 6 horas (%)	60.21	67.46	0.27	38.99	81.43	44.83	90.09
PaFi al ingreso	132.76	102.13	0.10	69.08	196.44	64.66	139.60
PaFi a las 6 horas	137.30	122.22	0.44	73.15	201.44	57.82	186.62
PEEP al ingreso (cmH2O)	5.90	6.77	0.16	4.17	7.64	4.38	9.16
PEEP al ingreso (cmH2O)	5.48	6.15	0.22	3.94	7.01	3.92	8.38
pH arterial al ingreso	7.39	7.14	0.02	7.29	7.49	6.32	7.97
PaO2 al ingreso (mmHg)	92.80	78.94	0.25	50.84	134.76	56.77	101.11
PaCO2 al ingreso (mmHg)	26.78	41.15	< 0.05	18.60	34.96	30.75	51.56
HCO3 arterial al ingreso (mmol/L)	18.81	18.65	0.90	14.56	23.06	14.88	22.42
Saturación de oxígeno al ingreso (%)	95.59	93.38	0.11	91.51	99.67	87.46	99.31

Variables clínicas	Supervivientes	Fallecidos	Valor de p	Límite inferior supervivientes	Límite superior supervivientes	Límite inferior fallecidos	Límite superior fallecidos
pH arterial a las 6 horas	7.43	7.43	0.96	7.34	7.52	7.37	7.49
PaO ₂ a las 6 horas (mmHg)	75.24	70.35	0.59	43.70	106.78	55.54	85.16
PaCO ₂ a las 6 horas (mmHg)	26.17	47.93	< 0.05	19.96	32.38	31.17	64.69
HCO ₃ arterial a las 6 horas (mmol/L)	18.85	18.77	0.92	15.97	21.73	16.68	20.86
Saturación de oxígeno a las 6h (%)	92.58	92.98	0.83	86.10	99.07	89.89	96.07
SOFA al ingreso	3.87	4.31	0.46	1.81	5.93	3.45	5.16
SOFA a las 48 horas	3.23	3.54	0.59	1.25	5.21	2.27	4.80
APACHE a las 24 horas	17.61	22.00	0.03	10.84	24.37	16.42	27.58
APACHE a las 48 horas	16.18	17.85	0.44	9.41	22.95	9.98	25.71
Episodios de hipoxemia (menor a 89%) en las primeras 24h	1.15	2.54	0.18	1.72	4.01	-2.50	7.58
Episodios de hiperoxemia (mayor a 95%) en las primeras 24h	5.66	16.54	< 0.05	1.15	10.16	11.14	21.94
Rankin modificado al egreso	2.10	6.00	< 0.05	1.33	2.87	6.00	6.00

Dónde: PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, PAM: Presión arterial media, UTI: Unidad de Terapia Intensiva, FIO₂: Fracción inspiratoria de oxígeno, PaFi: Índice de Kirby que expresa Presión parcial arterial de oxígeno / Fracción inspiratoria de oxígeno, PEEP: Presión positiva telesperatoria, pH: Potencial de hidrogeniones, PaO₂: Presión parcial arterial de oxígeno, PaCO₂: Presión parcial arterial de dióxido de carbono, HCO₃: Bicarbonato, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
Fórmula de depuración de lactato: (Lactato a ingreso – lactato a las 6 horas) / lactato al ingreso.

Entre las variables más relevantes, el Odd ratio para mortalidad en relación a la escala de coma de Glasgow (GCS) menor o igual a 8 al ingreso es de 22.86 (IC 95%, 2.7787-188.03; p 0.0036), para una hemoglobina mayor a 19g% en varones y mayor a 18g% en mujeres es de 5.37 (IC 95%, 1.51-19.06; p 0.0093), para un pCO₂ menor a 21mmHg o mayor

a 30mmHg al momento del ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos es de 15.47 (IC 95%, 3.09-77.47; p 0.0009), para un pCO₂ menor a 21mmHg o mayor a 30mmHg a las 6 horas después de la admisión es de 11.47 (IC 95%, 2.94-44.66; p 0.0004), más de 10 episodios de hiperoxemia con saturación mayor a 95% durante las primeras 24 horas es

de 49 (IC 95%, 5.79-414.59; p 0.0004) y para una depuración de lactato menor a 0.22 es de 9 (IC 95%, 2.34-34.54; p 0.0014).

DISCUSIÓN

La mortalidad en el presente estudio fue similar a la literatura consultada,² constatando que la altitud, por sí sola, no produce mortalidad ni ofrece algún tipo de protección, al menos en pacientes neurocríticos con ictus a muy alta altitud. De igual manera se verifica la edad de presentación del ictus en concordancia a la literatura internacional.² Sin embargo, resulta interesante encontrar una predominancia del ictus hemorrágico (31%) a comparación de la literatura consultada (25%) así como una predominancia en el sexo femenino (53% de los casos),^{2,3} a muy alta altitud. Se evidencia que, la hipertensión arterial sistémica así como la eritrocitosis son factores de riesgo asociados a la presentación de ictus a muy alta altitud. Finalmente, parece que la escala de coma de Glasgow al momento de la admisión, los valores elevados de hemoglobina (eritrocitosis),

la hipo/hipercapnia ajustada a muy alta altitud considerando entonces el valor recomendado de PaCO₂ entre 21-30mmHg¹⁶, los episodios frecuentes de hiperoxia¹⁷ durante las primeras 24 horas luego de la admisión y la depuración de lactato¹⁸ son importantes factores pronóstico de mortalidad en el paciente con ictus a muy alta altitud. Evidentemente, la limitación del estudio fue el reducido número de la muestra, por lo que se sugiere realizar más estudios para mejorar la potencia estadística.

CONCLUSIONES

Resulta imperativo describir la casuística concerniente a nuestros Centros Asistenciales para conocer las características propias de la patología de altitud destacando la presión parcial de dióxido de carbono, la hiperoxemia y la depuración de lactato como factores pronóstico en nuestro medio. Así también destacar la presencia de eritrocitosis patológica como una comorbilidad importante asociada al ictus en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. Lacruz F, Herrera M, Bujanda M, Erro E, Gállego J. Clasificación del ictus. En *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2000;23:59-65.
2. Romero-Córdova JA, Díaz-Lazo AV. Factores de riesgo para primer episodio de accidente cerebro vascular encefálico a diferentes niveles de altitud. *Rev Peru Cienc Salud*. 2020;2(4):225-32. <https://doi.org/10.37711/rpcs.2020.2.4.224>.
3. O'Donnell MJ, Siu L, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and Regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case control study. *Lancet*. 2016;38(10046):761-75 doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
4. Bigham AW, Wilson MJ, Julian CG, Kiyamu M, Vargas E, León-Velarde, et al. Andean and Tibetan patterns of adaptation to high altitude. *Am J Hum Biol*. 2013;25(2):190-7 doi: 10.1002/ajhb.22358
5. Gibson C. Cerebral ischemic stroke: is gender important? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(9):1355-1381. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.102
6. Manning LS, Robinson TG. New Insights into blood Pressure control for intracerebral haemorrhage. *Front Neurol Neurosci*. 2015;37:35-50. DOI: 10.1159/000437112.
7. Moore LG. Comparative human ventilatory adaptation to high altitude. *Respir Physiol*. 2000;121(2-3):257-76.
8. Landers AT, Narotam PK, Govender ST, Van Dellen JR. The effect of changes in barometric pressure on the risk of rupture of intracranial aneurysms. *British Journal of Neurosurgery*. 1997;11(3):191-195.
9. Romero J, Díaz-Lazo AV. Accidente cerebro vascular y dominancia cerebral en pobladores que habitan a gran altitud. *Rev Peru Cienc Salud*. 2019;1(3):119-26. DOI: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2019.1.3.23>.
10. García-Campos C, Domínguez-Mayoral A. Ictus en las alturas. *Neurorecordings*. 2021;3(4):29.

11. Stetter C, Weidner F, Lilla N, Weiland J, Kunze E, Ernestus R, et al. Dose Optimization Study of Therapeutic Hypercapnia for Prevention of Secondary Ischemia After Severe Subarachnoid Hemorrhage. *Research Square* 2021. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-138551/v1>.
12. Yang R, Wang A, Ma L, Su Z, Chen S, Wang Y, et al. Hematocrit and the incidence of stroke: a prospective, population-based cohort study. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:2081-8.
13. Tanne D, Molshatzki N, Merzeliak O, Tsabari R, Toashi M, Schwammenthal Y. Anemia status, hemoglobin concentration and outcome after acute stroke: a cohort study. *BMC Neurol*.2010;10:22.
14. Viruez-Soto A, Viscarra-Machaca Z, Ticona-Flores R, Jiménez-Torres F, Alí-Yucra N, Thompson-Maldonado S y col. Cuidado Intensivo COVID-19 a Muy Alta Altitud. *Rev Med La Paz*.2021;27(2):35-41.
15. Tinoco-Solórzano A, Nieto-Estrada VH, Vélez-Páez JL, Molano-Franco D, Viruez-Soto A, Villacorta-Córdova F y col. Medicina intensiva en la altitud. Revisión de alcance. *Revista de Medicina Intensiva y Cuidados Críticos*.2020;13(4):218-25. DOI: <https://10.37463/intens-samay/0024>.
16. Viruez-Soto JA, Jiris-Quinteros J, Antezana-Aramayo JS, Cáceres-Flores FM, Tinoco-Solórzano A. pCO₂ en trauma craneoencefálico grave en la gran altitud. *Revista de Medicina Intensiva y Cuidados Críticos*.2020;13(3):153-7. DOI: <https://10.37463/intens-samay/0015>.
17. Viruez-Soto A, Arias S, Casas-Mamani R, Rada-Barrera G, Merino-Luna A, Molano-Franco D y col. Oxygen therapy limiting peripheral oxygen saturation to 89-93% is associated with a better survival prognosis for critically ill COVID-19 patients at high altitudes. *Respiratory Physiology & Neurobiology*.2022;299:103868. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2022.103868>.
18. Viruez-Soto JA, Ibáñez-Velasco BR, Jiménez-Torres F, Briones-Garduño JC, Díaz de León-Ponce Ma, Vera-Carrasco O. Depuración de Lactato a Gran Altitud. *Revista "Cuadernos"*.2019;60(1):32-36.



IMATINIB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS TREATED WITH IMATINIB

Carrasco Mireya¹, Velarde Jeaneth¹, Reyna Mamani¹, Amaru Eddy¹, Patón Daniela², Amaru Ricardo^{1,2},

RECIBIDO: 13/08/2023

ACEPTADO: 25/09/2023

RESUMEN

Introducción. Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son neoplasias de tejido blando (sarcomas) originados en el sistema gastrointestinal (células intersticiales de Cajal). Se presentan mayormente en el estómago y el intestino delgado. La introducción del imatinib en el tratamiento ha cambiado el pronóstico de esta enfermedad.

Objetivo. Describir las características clínicas, biológicas y la respuesta al tratamiento con imatinib de pacientes bolivianos con GIST.

Material y métodos. Estudio descriptivo transversal de tipo retrospectivo de pacientes con diagnóstico de GIST (n=9) remitidos entre marzo de 2012 a julio de 2022. Se recopiló y analizó datos demográficos, clínicos y laboratoriales de pacientes con estudio inmunohistoquímica positivos para GIST (CD117, CD34, mutación PDGFRA) que posterior a cirugía recibieron tratamiento con imatinib dentro del programa asistencial GIPAP. Se consideró criterios SWOG y signos de desaparición del tumor para evaluar la respuesta y remisión completa.

Resultados. La media de edad de los pacientes (4 mujeres, 5 varones) fue 56 años. Los sitios primarios del GIST fueron el estómago e intestino, 56 % de pacientes presentó tumor >10 cm de diámetro, y 78 % metástasis (peritoneo e hígado). Todos los pacientes alcanzaron remisión completa tras el primer año de tratamiento. Dos pacientes presentaron recaída después de abandonar el tratamiento tras 4 y 8 años respectivamente; uno de ellos reflejó una segunda remisión tras reiniciar tratamiento.

Conclusiones. Los datos epidemiológicos son similares a los reportados en otros trabajos, empero un diagnóstico en estadios avanzados y abandono del tratamiento aun tratándose de un programa de tratamiento gratuito constituyen variables diferenciales. Más allá del desconocimiento, la negligencia e irresponsabilidad de los pacientes resulta preocupante.

Palabras clave: Tumor del Estroma Gastrointestinal, GIST, imatinib, epidemiología

1. Instituto Boliviano de Oncohematología, La Paz, Bolivia.

2. Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz, Bolivia.

Correspondencia: Ricardo Amaru

Email: amaru.ricardo@icloud.com

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés.
La Paz, Bolivia.

ABSTRACT

Introduction. *Gastrointestinal stromal tumor (GIST) are mesenchymal neoplasms (sarcomas) in the gastrointestinal tract (interstitial cells of Cajal). It occurs mostly in the stomach and small intestine. The introduction of imatinib for GIST treatment has changed the prognosis of this disease.*

Objective. *To describe the clinical and biological characteristics, and the treatment response to imatinib in Bolivian patients with GIST.*

Material and methods. *Retrospective descriptive cross-sectional study of patients with GIST (n=9) referred between March 2012 and July 2022. It was collected demographic, clinical, and laboratory data of patients with immunohistochemical study positive for GIST (CD117, CD34, PDGFRA mutation) who after surgery received treatment with imatinib within the GIPAP program. SWOG criteria and signs of tumor vanishing were considered to assess treatment response and complete remission.*

Results. *The mean age of patients (4 women, 5 men) was 56 years. Primary sites of GIST were the stomach and intestine, 56% of patients presented tumor >10 cm in diameter, and 78% metastasis (peritoneum and liver). All patients achieved complete remission after the first year of treatment. Two patients presented relapse after discontinuing treatment, with a follow-up 4 and 8 years respectively; one of them reflected a second remission after restarting treatment.*

Conclusions. *These epidemiological data are similar to those reported in other studies, however a late-stages diagnosis and treatment dropout, even when trying a free treatment program, constitute differential variables. Beyond misinformation, patients' neglect and irresponsibility is worrying.*

Keywords: *Gastrointestinal stromal tumor, GIST, imatinib, epidemiology*

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) son tumores mesenquimales que se originan a partir de células intersticiales de Cajal y dependen del factor de transcripción ETV14 con expresión de CD117, CD34 y/o DOG-1^(1,2,3). Estos tumores presentan mutaciones en el gen KIT en un 75 %, o en el gen PDGFRA en un 10 %⁽⁴⁾. Los restantes GIST de “tipo salvaje” conllevan una variedad de otras mutaciones que pueden afectar la vía SDH6^(5,6).

Los GIST son los tumores mesenquimales más comunes del tracto digestivo, constituyen el 1% de todos los tumores del tracto gastrointestinal. Su incidencia es de 10 a 15 casos por un millón de habitantes al año^(7,8), aparecen con mayor frecuencia en el estómago y en el intestino delgado. Afecta de igual forma a hombres y mujeres, con preponderancia en personas entre los 50 y 80 años de edad⁽⁹⁾.

Los GIST se clasifican en grupos de

riesgo muy bajo, bajo, intermedio y alto; esto de acuerdo con el riesgo de recurrencia, el tamaño del tumor primario y la actividad mitótica del tumor. Los tumores >5 cm de diámetro más un recuento mitótico superior a 5/50 campos de alta potencia (HPF), así como, los tumores >10 cm con cualquier índice mitótico tienen mayor riesgo de recidiva⁽¹⁰⁾. Una diseminación metastásica puede presentarse en el hígado y el peritoneo, raramente en los huesos, pulmones y ganglios^(11,12). El tratamiento principal cuando los GIST están localizados es la cirugía, la resección completa es posible en la mayoría de los casos⁽⁵⁾; sin embargo, en tumores GIST con metástasis se recomienda tratamiento con imatinib.

El imatinib, utilizado originalmente para tratar la leucemia mieloide crónica, es un fármaco inhibidor de las tirosina quinasas KIT y PDGFRA. El hallazgo de mutación en genes KIT o PDGFRA en los tumores GIST condujo rápidamente a la introducción exitosa del fármaco en diversos

ensayos clínicos, consolidándolo como medicamento de elección^(13,14). A partir de ello, se han desarrollado variedad de inhibidores alternativos; así por ejemplo, se indica *sunitinib* para tumores GIST con mutaciones de los exones 9, 13 y 14 de KIT; *ponatinib* para mutaciones del exón 17; y, *regorafenib* para los tumores altamente refractarios⁽³⁾. Recientemente, se ha incluido el *ripretinib* como tratamiento de segunda línea y para tumores irresecables^(15,16).

Considerando lo anterior, surge de interés describir las características clínicas de los pacientes con tumores estromales gastrointestinales en nuestro contexto, la respuesta al tratamiento concatenado con cirugía e imatinib y el respectivo seguimiento tras varios años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de tipo retrospectivo. Se analizó las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de tumor estromal gastrointestinal (n=9) remitidos al Instituto Boliviano de Oncohematología 'Paolo Belli' de La Paz-Bolivia entre marzo de 2012 a julio 2022 para inicio de tratamiento con imatinib. Todos los pacientes fueron remitidos a la institución posterior a cirugía y estudio histopatológico.

Se recolectó los datos demográficos, clínicos y laboratoriales. Se consideró pacientes con estudios de histología patológica positivos para tumor del estroma gastrointestinal (CD117 y CD34), mismos que recibieron tratamiento farmacológico con imatinib dentro del programa asistencial GIPAP (Glivec International Patient Assistance Program) que provee acceso gratuito al medicamento.

Se consideró los criterios SWOG (Southwest Oncology Group) para la evaluación de la respuesta al tratamiento; juntamente, los signos de desaparición de tumor primario y paciente asintomático para valoraciones de Remisión Completa (RC)⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾. Los

registros y análisis de datos fueron realizados mediante programa Microsoft Office Excel versión 16.23.

RESULTADOS

De los 9 pacientes con GIST, transferidos a nuestro centro entre marzo de 2012 a julio 2022, 5 fueron varones y 4 mujeres. La media de edad fue 56 años.

Respecto de la presentación clínica, el dolor abdominal fue el síntoma más frecuentemente reportado. Los sitios primarios de presentación fueron el estómago y el intestino. Se observó tumores con diámetro mayor a 10 cm en 56 % de los pacientes, la presencia de metástasis también fue notable (78%). Se confirmó mutación del PDGFRA en dos casos (Cuadros 1 y 2).

Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de pacientes con GIST

Edad (años)		56 ± 17
Sexo	Femenino	4
	Masculino	5
Sitio primario	Estómago	5
	Intestino	4
Tamaño Sitio primario	< 5 cm	0
	5 – 10 cm	3
	> 10 cm	5
	Sin dato	1
Metástasis	No	2
	Hígado	4
	Peritoneo	3
Mutación	PDGFR	2
	No se realizó	7

Los pacientes recibieron imatinib 600 mg/día, con excepción de 3 pacientes que requirieron dosis menores. Se evidenció que, todos los pacientes alcanzaron una Remisión Completa del tumor tras el primer año de tratamiento. Considerando hasta 8 años de seguimiento clínico, esta respuesta favorable persistió en la mayoría de los pacientes (78 %), exceptuando dos que abandonaron el tratamiento por más de un año y presentaron recaída, después de 4 y 8 años respectivamente (Cuadro 2).

Cuadro 2. Características patológicas, tratamiento y respuesta clínica de los pacientes

Pte	Tumor primario	Tamaño (cm)	Metástasis	Tipo cirugía	Imatinib mg/día	Seguimiento 1 año	Seguimiento años/condición clínica
1	Estómago	20 x 30	Hígado	Gastrectomía	300	RC	8 años / RC*
2	Estómago	7 x 7	No	Gastrectomía	400	RC	2 años / RC*
3	Estómago	23 x 3	Peritoneo	Gastrectomía	600	RC	2 años / RC
4	Estómago	--	Peritoneo	Gastrectomía	400	RC	7 años / RC*
5	Intestino	20 x 20	Peritoneo	Res intestinal	600	RC	8 años / Recaída (abd)
6	Intestino	10 x 15	Hígado	Exéresis	600	RC	4 años / RC **
7	Intestino	5 x 4	Hígado	Res intestinal	600	RC	1 año
8	Intestino	6 x 5	No	Res intestinal	600	RC	1 año
9	Estómago	10x12	Hígado	Gastrectomía	600	RC	1 año

Pte: paciente. *Se consideró en su seguimiento el último de control clínico en consultorio externo. **Abandonó por un año luego retomó tratamiento.

DISCUSIÓN

Una variedad de estudios evidencian que los GIST se presentan en la quinta década de la vida, generalmente se considera una media de edad de 58 años^(8,19), cercano a lo reportado en nuestro estudio donde la media constituyó 56 años de edad. Respecto de la preponderancia en hombres y mujeres, los reportes de otros estudios reflejan mayor frecuencia en varones^(20,21), dato semejante en nuestro reporte con representatividad del 56 % en varones.

Asimismo, respecto de la localización primaria del tumor, reportes de estudios que albergaron un número mayor de casos (293 pacientes) mostraron que un 59 % presentaron tumor primario en el estómago y el 22 % en el intestino delgado⁽²²⁾; en nuestro estudio, se observó que el 56 % fue gástrico y el otro 44 % en el intestino delgado. En referencia a las dimensiones de los tumores, diversos autores reportan una dimensión media alrededor de 7 cm^(22,23), en nuestro estudio oscilan hasta 15 cm de diámetro, probablemente esto último debido a que los pacientes acuden al médico en estadios avanzados. Adicionalmente, el 78% de nuestros pacientes presentó metástasis en el peritoneo y el hígado al momento de diagnóstico, porcentaje semejante a lo reportado por otros autores⁽²⁴⁾. Los pacientes de nuestro estudio también

fueron intervenidos quirúrgicamente, similar a lo reportado por otros grupos de trabajo^(25,26).

El pronóstico de los pacientes con GIST mejora significativamente con la introducción al tratamiento con imatinib, obteniendo controlar la enfermedad en el 70 al 85 % de los pacientes⁽²⁷⁾. De forma similar, todos nuestros pacientes presentaron remisión completa tras alcanzar un año de tratamiento; sin embargo, se observó que, posterior a tal remisión completa, aquellos pacientes que abandonaron el tratamiento años más tarde y presentaron recaídas con metástasis importantes (n=2) atravesaron implicaciones determinantes, uno obtuvo una segunda remisión completa una vez reiniciado el tratamiento, pero el otro no respondió al imatinib.

De esta manera, desde una perspectiva epidemiológica los datos reflejados en este estudio son similares a los reportados en otros trabajos, con la diferencia de que nuestros pacientes acuden a ser diagnosticados en estadios avanzados, así también, que el abandono del tratamiento repercute preocupante aun tratándose de la accesibilidad al programa gratuito (GIPAP). Muchas veces el desconocimiento, pero sobretudo la negligencia y carente responsabilidad de los pacientes constituyen un factor limitante en la optimización terapéutica.

REFERENCIAS

1. Moreira TDM. Perfil epidemiológico e anatomopatológico de pacientes diagnosticados com tumor estromal gastrointestinal. 2021.
2. Chi P, Chen Y, Zhang L, Guo X, Wongvipat J, Shamu T, et al. ETV1 is a lineage-specific survival factor in GIST and cooperates with KIT in oncogenesis. *Nature*. 2010;467(7317):849.
3. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, Grasso SA, Issack PS, Duarte DA, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2019;10(1):144.
4. Joensuu H, DeMatteo RP. The management of gastrointestinal stromal tumors: a model for targeted and multidisciplinary therapy of malignancy. *Annual review of medicine*. 2012;63.
5. Balbuena Ciprián LB. Supervivencia libre de recurrencia a los dos años en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal localizados tratados con resección quirúrgica. Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter. Junio, 2015-2018: Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña; 2021.
6. Cavnar MJ, Seier K, Curtin C, Balachandran VP, Coit DG, Yoon SS, et al. Outcome of 1,000 patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) treated by surgery in the pre-and post-imatinib eras. *Annals of surgery*. 2021;273(1):128.
7. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *The lancet oncology*. 2012;13(3):265-74.
8. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a systematic review of population-based cohort studies. *Cancer epidemiology*. 2016;40:39-46.
9. García JLS, Pérez ML, Calvo VF, Alvarez CD, Meisozo MG, Santiesteban LTF, et al. Características clínicas y patológicas de pacientes con tumores estromales gastrointestinales en Cuba. *Acta Médica de Cuba*. 2021;22(1).
10. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human pathology*. 2002;33(5):459-65.
11. Ahmed M. Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumor. *World journal of clinical cases*. 2020;8(15):3142.
12. Watson G, Kelly D, Melland-Smith M, Gleeson J, McEntee G, Kelly C, et al. Get the GIST? An overview of gastrointestinal stromal tumours. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*. 2016;185(2):319-26.
13. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, di Paola ED, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *The Lancet*. 2001;358(9291):1421-3.
14. Antonescu CR. The GIST paradigm: lessons for other kinase-driven cancers. *The Journal of pathology*. 2011;223(2):252-62.
15. OncLive T, Exchange P. NCCN Adds Ripretinib to Guidelines for Second-line Treatment of GIST.
16. Bauer S, Jones RL, Blay J-Y, Gelderblom H, George S, Schöffski P, et al. Ripretinib versus sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after treatment with imatinib (INTRIGUE): a randomized, open-label, phase III trial. *Journal of clinical oncology*. 2022;40(34):3918-28.
17. Villalobos-Villalobos JP. Duración de tratamiento y evaluación de la respuesta al imatinib en pacientes con tumor avanzado del estroma gastrointestinal. *fármacos*. 2005;18:1-2.
18. García AC, Álvarez AM, Filgueira PG, Del Valle AF, Hevia MM, Fernández CÁ. Evaluación de la respuesta al tratamiento de los GIST:: Papel de la TCMD. *Seram*. 2018.
19. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of surgery*. 2000;231(1):51.
20. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of Gastrointestinal Stromal Tumors in the Era of Histology Codes: Results of a Population-Based Study. *Epidemiology of GIST in the Era of Histology Codes. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2015;24(1):298-302.
21. Li J, Zhang H, Chen Z, Su K. Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors among a Chinese population. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(12):15969.
22. Wang M, Xu J, Zhang Y, Tu L, Qiu W-Q, Wang C-J, et al. Gastrointestinal stromal tumor: 15-years' experience in a single center. *BMC surgery*. 2014;14(1):1-10.
23. Aroffo S, Teggia PM, Nano M. Gastrointestinal stromal tumors: thirty years experience of an institution. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2011;17(14):1836.
24. Al-Kalaawy M, El-Zohairy MA, Mostafa A, Al-Kalaawy A, El-Sebae H. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), 10-year experience: patterns of failure and prognostic factors for survival of 127 patients. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2012;24(1):31-9.

25. Bejarano Glez-Serna D, González Benjumea P, Rodríguez Padilla ÁdR, Balongo García R. Tumores del estroma gastrointestinal: Revisión de nuestra experiencia. *Revista chilena de cirugía*. 2015;67(4):386-92.
26. McCarter MD, Antonescu CR, Ballman KV, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;215(1):53-9.
27. Sciot R, Debiec-Rychter M, editors. *GIST under imatinib therapy*. *Seminars in diagnostic pathology*; 2006: Elsevier.



TERAPIA CELULAR EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: UNA OPCIÓN DE TRATAMIENTO INNOVADORA

CELL THERAPY IN NEURODEGENERATIVE DISEASES: AN INNOVATIVE TREATMENT OPTION

Paz Helen¹, Carrasco Mireya³, Mamani Reyna³, Velarde Jeaneth³, Patón Daniela², Quispe Teddy², Amaru Ricardo^{2,3}

RECIBIDO: 5/08/2023

APROBADO: 13/09/2023

RESUMEN

Introducción. Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la degeneración y pérdida de células nerviosas que conllevan trastornos de disfunción cognitiva y sensoriomotora, enfermedades tales como la esclerosis múltiple (EM) y la enfermedad de Párkinson (EP) entre otras. Recientemente, se ha reportado sobre resultados prometedores de la terapia celular con Células Madre Mesenquimales, células con la capacidad de diferenciarse en células del tejido nervioso, en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Objetivo. Evidenciar la utilidad de las células madre mesenquimales de médula ósea en el tratamiento de la esclerosis múltiple y enfermedad de Párkinson, como una posibilidad terapéutica en los tratamientos convencionales no favorables.

Material y métodos. Estudio longitudinal prospectivo que consideró pacientes con EM (n=2) y EP (n=2), quienes como tratamiento coadyuvante recibieron células madre mesenquimales de médula ósea mediante método de trasplante autólogo.

Resultados. Los pacientes recibieron entre 1 a 3 sesiones de reinfusión de células madre mesenquimales, cuyos seguimientos y evaluaciones periódicas reflejaron respuestas beneficiosas. Se observó mejoras representativas en las respectivas puntuaciones EDSS y UPDRS, así como, en la calidad de vida de los pacientes.

Conclusiones. La terapia celular con células madre mesenquimales de médula ósea constituye una posibilidad terapéutica factible para las enfermedades neurodegenerativas como la EM y EP.

Palabras clave: Terapia Celular; Células Madre Mesenquimales; Esclerosis Múltiple; Enfermedad de Párkinson

1. Unidad de Neurología, CONMED, La Paz, Bolivia.

2. Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz, Bolivia.

3. Instituto Boliviano de Oncohematología, La Paz, Bolivia.

Correspondencia:

Ricardo Amaru • Email: amaru.ricardo@icloud.com

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

ABSTRACT

Introduction. Neurodegenerative disorders are characterized by a degeneration and loss of nerve cells leading to cognitive and sensorimotor dysfunction disorders, such as multiple sclerosis (MS) and Parkinson's disease (PD) among others. Recently, it has been reported promising results of cell therapy employing Mesenchymal Stem Cells, cells with the ability to differentiate into nervous tissue cells, in the treatment of neurological diseases.

Objective. To expose the utility of bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis and Parkinson's disease, as a therapeutic option in unfavorable treatment outcomes.

Material and methods. Prospective longitudinal study that included MS (n=2) and PD (n=2) patients, who received autologous transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells as adjuvant treatment.

Results. Patients received autologous MSC therapy from 1 to 3 reinfusions, follow-up and regular evaluations reflected beneficial responses. Representative improvements concerning patients' respectively EDSS or UPDRS scores, as well as in their quality of life were observed.

Conclusions. Mesenchymal stem cells therapy constitutes a feasible therapeutic option for neurodegenerative disorders such as MS and PD.

Keywords: Cell Therapy; Mesenchymal Stem Cells; Multiple sclerosis; Parkinson's disease

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por presentar degeneración y pérdida neuronal manifestándose en trastornos de disfunción cognitiva y sensoriomotora, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Huntington (EH), atrofia multisistémica (AMS), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM) y la enfermedad de Parkinson (EP). En estas, algunas células específicas como las neuronas dopaminérgicas, motoras o colinérgicas pierden de forma gradual su estructura, función y número desencadenando la enfermedad. A pesar del avance de las terapias y la tecnología, hasta la fecha no tienen una cura⁽¹⁻³⁾. Las más frecuentes dentro de este grupo de enfermedades son el Alzheimer, la esclerosis y el Parkinson; estas últimas dos incumben al presente estudio.

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, autoinmune y progresiva, asociada a diversos factores genéticos y medioambientales. Según la OMS, afecta a 1 de cada 3000 personas,

con una representatividad del 69% en mujeres y promedio de edad de 39 años⁽⁴⁾. Es la enfermedad con etiología desconocida más discapacitante en adultos jóvenes y su prevalencia es más elevada en países desarrollados, pero asociada con áreas geográficas en latitudes elevadas⁽⁵⁾. Su manifestación clínica es variada y coincide con la afectación del tracto nervioso, conlleva alteración motora, sensitiva y cerebelosa; afectación de pares craneales, y alteraciones autonómicas y psíquicas. Puede evolucionar de distintas maneras, brotes y remisiones (EMRR) entre los más frecuentes, pasando a la forma progresiva de la enfermedad.⁽⁵⁾

La enfermedad de Parkinson (EP), por su parte, es la segunda enfermedad degenerativa (disfunción motora) más frecuente después de la EA. Se estima que, alrededor de 17 millones se verán afectados para el año 2040, convirtiéndola en una de las enfermedades de más rápido crecimiento a nivel mundial⁽⁶⁾. Su etiología está relacionada con el envejecimiento, el rango de edad prevalente oscila entre los 85 y 89 años;

además, es frecuentemente observado el sexo masculino con una relación hombre mujer de 1/4. Alberga diversas manifestaciones clínicas relacionadas con el compromiso de múltiples sistemas de neurotransmisores, principalmente motores por la presencia de bradicinesia, temblor de reposo y rigidez. Una vez los síntomas motores aparecen, se considera entre el 50 y 80 % de pérdida de neuronas dopaminérgicas pars compacta de la sustancia negra⁽⁷⁾.

Ahora bien, en los últimos años, se ha recurrido a la terapia celular en este tipo de enfermedades, misma que ha reflejado resultados prometedores. Esta terapia ha conllevado el empleo de las células madre mesenquimales (MSC, del inglés *Mesenchymal Stem Cells*), células progenitoras con la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en una variedad de tipos de células como las del sistema nervioso, la piel, músculos y cartílagos entre otros. Su fácil obtención a partir de la médula ósea las hace potencialmente beneficiosas en terapia celular e ingeniería de tejidos^(8,9); según su definición estándar, las MSC son células clonales que expresan marcadores de diferenciación (CD) tales como los marcadores CD73, CD90 y CD105, observables y analizables mediante citometría de flujo^(10,11).

Las MSC tienen ventajas únicas en la aplicación clínica. Como un tipo de células madre pluripotentes, las MSC pueden diferenciarse en células derivadas de endodermo y ectodermo, como la glía y las neuronas, lo que proporciona un enfoque nuevo para la terapia de reemplazo celular en enfermedades neurodegenerativas^(12,13). Debido a sus características únicas que comprenden la autorrenovación, la multipotencia y la disponibilidad, la terapia basada en MSC ha atraído una atención creciente en el contexto de la terapia de enfermedades neurodegenerativas⁽¹⁾. Recientemente, la terapia celular en modelos animales destinada al tratamiento de la EP ha demostrado cierto éxito⁽¹⁴⁾.

Es de esta manera que, con el propósito de plantear la aplicabilidad de la terapia celular como una opción terapéutica innovadora para el manejo de las enfermedades neurodegenerativas en nuestro medio, se describe la utilidad de la terapia con células madre mesenquimales en pacientes con EM y EP como tratamiento coadyuvante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio longitudinal prospectivo que consideró pacientes con enfermedad neurodegenerativa (n=4), 2 con Esclerosis Múltiple y 2 con enfermedad de Parkinson, mismos que recibieron terapia celular como tratamiento coadyuvante. Todos los pacientes con radicatoria en la ciudad de La Paz, Bolivia, (3650 m s.n.m.).

Previo a la consideración del procedimiento con terapia celular, los pacientes fueron valorados por el servicio de neurología según lo correspondiente. La severidad de la enfermedad para los pacientes con Esclerosis Múltiple fue realizada según la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS)^(15,16), así mismo, la severidad para Enfermedad de Parkinson conforme a la Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS)^(17,18). (Cuadro 1).

Se consideró procedimiento terapéutico con terapia celular mediante trasplante autólogo de médula ósea de acuerdo a protocolo institucional, con especial atención en la aplicabilidad de células madre mesenquimales⁽¹⁹⁻²¹⁾. Previo consentimiento informado, se programó sesiones de reinfusión de MSC autólogas de médula ósea vía sangre venosa periférica, con el respectivo seguimiento y evaluación periódica (Cuadro 1). Las células madre mesenquimales fueron caracterizadas y cuantificadas por citometría de flujo (FACS Canto II, BD) utilizando los anticuerpos CD45, CD90, CD73 y CD 105 (BD Stemflow™ Human MSC Analysis Kit)^(22, 23).

Cuadro 1. Datos clínicos de pacientes que recibieron terapia celular

Edad	Sexo	Diagnóstico	Severidad	Reinfusión MSC
42	F	Esclerosis Múltiple	EDSS 6	2 sesiones
19	F	Esclerosis Múltiple	EDSS 2	2 sesiones
68	M	Enfermedad Parkinson	UPDRS 2	3 sesiones
76	M	Enfermedad Parkinson	UPDRS 3	1 sesión

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad de Esclerosis múltiple

UPDRS: Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad de Parkinson

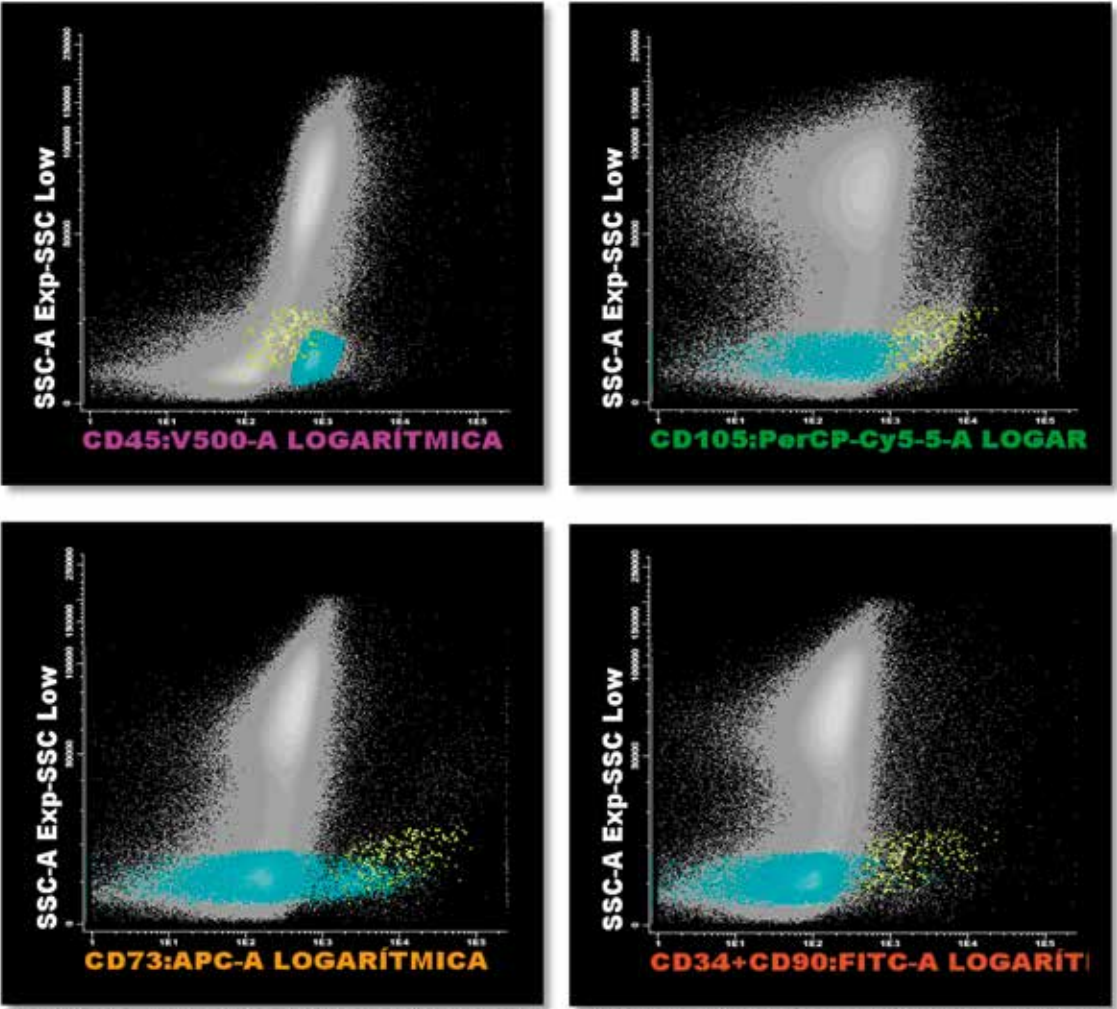
MSC: Células Madre Mesenquimales

RESULTADOS

Se observó que, cada paciente tuvo una evolución distinta o particular según la severidad de la enfermedad, los ciclos de terapia celular y el seguimiento. Datos descritos en Tabla 2. Sin embargo, la mejoría posterior al procedimiento

realizado fue favorable, cada caso alcanzó respectivamente scores EDSS y grados UPDRS mejorados y positivamente representativos (Tabla 2). Así mismo, la identificación de células madre mesenquimales por inmunofenotipo, fue evidenciable y cuantificable (Figura 1).

Figura 1. Identificación de células madres mesenquimales en médula ósea.



Las Células Madre Mesenquimales (MSC) son positivas para CD105, CD73 y CD90. Los puntos amarillos corresponden a MSC: 0.001%

Tabla 2. Seguimiento de pacientes y su evolución al tratamiento con terapia celular

Paciente MRL, femenino, 42 años	
Diagnóstico	Esclerosis Múltiple Remitente – Recurrente. Evolución de 5 años
Clínica	Neuritis óptica, piramidalismo bilateral. Deterioro cognitivo. EDSS 6
Tratamiento	Recibió interferón beta por 2 años. Actualmente fingolimod.
RMI	RMI encefálico con múltiples lesiones periventricular y subcortical.
Control post terapia celular	1er. Control a la semana: Recuperación inmediata con EDSS 5. RMI encefálico reducción de lesiones desmielinizantes 2do. Control a los 3 meses: sin recaídas manteniendo EDSS 5. 3er. Control a los 6 meses. Asintomática. EDSS 5
Paciente AA, femenino, 19 años	
Diagnóstico	Esclerosis Múltiple Remitente – Recurrente. Evolución de 2 años
Clínica	Diplopía y neuritis óptica. EDSS 2
Tratamiento	Recibió interferón beta por 2 años. Actualmente con fingolimod
RMI	RMI encefálico con lesiones aisladas subcortical
Control post terapia celular	1er. Control a la semana: Recuperación inmediata. EDSS 0. 2do. Control a los 3 meses. Asintomática. RMI cerebral sin lesiones. 3er. Control a los 6 meses: Asintomática. EDSS 0
Paciente RSE, masculino, 68 años	
Diagnóstico	Enfermedad de Parkinson, grado 2. Evolución de 5 años
Clínica	Temblor de reposo en mano izquierda, rigidez y bradicinesia. UPDRS de off I=2, II=20, III=35, IV=9
Tratamiento	Levodopa Carbidopa 200/50 mg 1½ comp. al día. Biperideno 4 mg al día Pramipexol 0.75 mg cada 12 horas
RMI	RMI cerebral sin alteraciones
Control post terapia celular	1er. Control a la semana: mayor movilidad. UPDRS de off I=0, II=7, III=17, IV=3 2do. Control a los 3 meses UPDRS de off I=0, II=15, III=20, IV=3
Paciente VJ, masculino, 76 años	
Diagnóstico	Enfermedad de Parkinson grado 3. Evolución 12 años
Clínica	Temblor de reposo mayor en lado derecho, rigidez, bradicinesia. UPDRS de off I=6, II=30, III=39, IV=8
Tratamiento	Levodopa carbidopa 200/50 mg 2 comp al día Pramipexol 0.75 mg ½ comp cada 12 horas Pregabalina 50 mg cada noche
RMI	No realizado
Control post terapia celular	1er. Control a la semana: sin rigidez con mayor movilidad. UPDRS de off I=4, II=20, III=35, IV=6

DISCUSIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas, causadas por un deterioro de neuronas en el sistema nervioso, conllevan dificultades terapéuticas porque la reparación de las células nerviosas es limitada, lo que también repercutiría en el fracaso de los tratamientos

convencionales, constituyéndose estos factores en obstáculos importantes para el manejo de las enfermedades neurodegenerativas ^(24, 25).

Ahora bien, el potencial regenerativo de las células madre mesenquimales (MSC) atrajo la atención de los investigadores hacia la terapia basada

en células para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas ^(24, 26). La aplicabilidad clínica de las células madre puede ayudar a sustituir nuevas células y superar la incapacidad del sistema de reparación endógeno para reparar las neuronas dañadas. En ello, se alude la característica de Homing que refiere a la capacidad de las MSC para migrar espontáneamente a la región lesionada cuando el tejido está dañado, característica importante de las MSC que puede utilizarse ampliamente en el tratamiento de enfermedades ^(27, 28).

En este trabajo, se pudo evidenciar que el tratamiento de 4 pacientes con enfermedades neurodegenerativas (EP, EM) que recibieron células madres mesenquimales de médula ósea con técnica de trasplante autólogo obtuvieron resultados prometedores. Se observó que, posterior a la terapia celular, los pacientes con esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson presentaron

una mejoría que no habían tenido con los medicamentos, esto probablemente por un conveniente reemplazo de células neuronales y el aumento de la capacidad de reparación de la mielina endógena. Esto concordante con varios estudios preclínicos al respecto que reportaron la capacidad de las células madre mesenquimales de reparar las neuronas lesionadas y recuperar déficits neurológicos funcionales ^(29, 30). De manera que, concerniente a los resultados observados, la terapia celular podría ser una herramienta terapéutica clave para encaminar una efectiva neurorestauración ⁽³¹⁾.

En conclusión, considerando los resultados de este trabajo, la terapia celular con células madre mesenquimales autólogas de médula ósea, administrados vía venosa periférica a los pacientes, se podría constituir en una opción factible para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

REFERENCIAS

1. Shariati A, Nemati R, Sadeghipour Y, Yaghoubi Y, Baghbani R, Javidi K, et al. Mesenchymal stromal cells (MSCs) for neurodegenerative disease: A promising frontier. *European journal of cell biology*. 2020;99(6):151097.
2. Sivandzade F, Cucullo L. Regenerative stem cell therapy for neurodegenerative diseases: an overview. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4):2153.
3. De Gioia R, Biella F, Citterio G, Rizzo F, Abati E, Nizzardo M, et al. Neural stem cell transplantation for neurodegenerative diseases. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(9):3103.
4. Bravo-González F, Álvarez-Roldán A. Esclerosis múltiple, pérdida de funcionalidad y género. *Gaceta Sanitaria*. 2019;33(2):177-84.
5. Martínez-Altarriba M, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño I, Arrieta-Antón E. Revisión de la Esclerosis Múltiple (1). A propósito de un caso. *SEMERGEN-Medicina de Familia*. 2015;41(5):261-5.
6. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3(1):1-21.
7. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2009;373(9680):2055-66.
8. Fu X, Liu G, Halim A, Ju Y, Luo Q, Song G. Mesenchymal stem cell migration and tissue repair. *Cells*. 2019;8(8):784.
9. Sivandzade F, Cucullo L. Regenerative Stem Cell Therapy for Neurodegenerative Diseases: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4).
10. Brown C, McKee C, Bakshi S, Walker K, Hakman E, Halassy S, et al. Mesenchymal stem cells: Cell therapy and regeneration potential. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2019;13(9):1738-55.
11. Nery AA, Nascimento IC, Glaser T, Bassaneze V, Krieger JE, Ulrich H. Human mesenchymal stem cells: from immunophenotyping by flow cytometry to clinical applications. *Cytometry Part A*. 2013;83(1):48-61.
12. Yao P, Zhou L, Zhu L, Zhou B, Yu Q. Mesenchymal stem cells: a potential therapeutic strategy for neurodegenerative diseases. *European Neurology*. 2020;83(3):235-41.
13. Ferrero I, Mazzini L, Rustichelli D, Gunetti M, Mareschi K, Testa L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells from healthy donors and sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Cell transplantation*. 2008;17(3):255-66.

14. Kim H-J. Stem cell potential in Parkinson's disease and molecular factors for the generation of dopamine neurons. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2011;1812(1):1-11.
15. Gaspari M, Roveda G, Scandellari C, Stecchi S. An expert system for the evaluation of EDSS in multiple sclerosis. *Artificial intelligence in medicine*. 2002;25(2):187-210.
16. Cao H, Peyrodie L, Boudet S, Cavillon F, Agnani O, Hautecoeur P, et al. Expanded Disability Status Scale (EDSS) estimation in multiple sclerosis from posturographic data. *Gait & posture*. 2013;37(2):242-5.
17. Disease MDSToRSfPs. The unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS): status and recommendations. *Movement Disorders*. 2003;18(7):738-50.
18. Brusse KJ, Zimdars S, Zalewski KR, Steffen TM. Testing functional performance in people with Parkinson disease. *Physical therapy*. 2005;85(2):134-41.
19. Amaru R, Miguez H, Quispe T, Quisbert E, Miranda A, Mamani J, et al. Terapia celular para el tratamiento de úlceras crónicas. *Revista Médica La Paz*. 2016;22(1):20-6.
20. Teddy Q-S, Rafael R-F, Valencia-Tola JC, Daniela P-M, Ricardo A-L. Terapia celular en quemadura de segundo grado profundo: reporte de caso clínico. *Cuadernos Hospital de Clínicas*. 2022;63(1):50-4.
21. Amaru A, Quispe T, Velarde J, Mamani R, Carrasco M, Paton D, et al. TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN ENFERMEDADES LINFOPROLIFERATIVAS: REPORTE DE 5 CASOS. *Revista Médica La Paz*. 2019;25(1):21-8.
22. Tan KL, Chia WC, How CW, Tor YS, Show PL, Looi QHD, et al. Benchtop isolation and characterisation of small extracellular vesicles from human mesenchymal stem cells. *Molecular biotechnology*. 2021;63(9):780-91.
23. Araújo A, Furlan J, Salton G, Schmalfuss T, Röhsig L, Silla L, et al. Isolation of human mesenchymal stem cells from amnion, chorion, placental decidua and umbilical cord: comparison of four enzymatic protocols. *Biotechnology letters*. 2018;40:989-98.
24. Ahmadian-Moghadam H, Sadat-Shirazi M-S, Zarrindast M-R. Therapeutic potential of stem cells for treatment of neurodegenerative diseases. *Biotechnology letters*. 2020;42:1073-101.
25. Checkoway H, Lundin JI, Kelada SN. Neurodegenerative diseases. *IARC Sci Publ*. 2011(163):407-19.
26. Santamaria G, Brandi E, Vitola PL, Grandi F, Ferrara G, Pischiutta F, et al. Intranasal delivery of mesenchymal stem cell secretome repairs the brain of Alzheimer's mice. *Cell Death & Differentiation*. 2021;28(1):203-18.
27. Saito T, Kuang J-Q, Bittira B, Al-Khaldi A, Chiu RC-J. Xenotransplant cardiac chimera: immune tolerance of adult stem cells. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;74(1):19-24.
28. Chopp M, Zhang XH, Li Y, Wang L, Chen J, Lu D, et al. Spinal cord injury in rat: treatment with bone marrow stromal cell transplantation. *Neuroreport*. 2000;11(13):3001-5.
29. Genc B, Bozan HR, Genc S, Genc K. Stem cell therapy for multiple sclerosis. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2019:145-74.
30. Staff NP, Jones DT, Singer W. Mesenchymal Stromal Cell Therapies for Neurodegenerative Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(5):892-905.
31. Yasuhara T, Kameda M, Sasaki T, Tajiri N, Date I. Cell Therapy for Parkinson's Disease. *Cell Transplant*. 2017;26(9):1551-9.



CASOS CLÍNICOS

DEFECTOS FETALES GASTROINTESTINALES, DE LA PARED ABDOMINAL Y ANOMALÍA CROMOSÓMICA. REPORTE DE CASO

FETAL GASTROINTESTINAL AND ABDOMINAL WALL DEFECTS AND CHROMOSOMAL ANOMALY. CASE REPORT

Dra. Laydi Dayanna Ledezma Cuba¹. Dra. Lourdes Quisbert Lazo².

RESUMEN.

Los defectos importantes de la pared ventral del cuerpo (toracoabdominal) en la vida intrauterina son relativamente infrecuentes y letales en casi todos los casos. Con mayor frecuencia se asocian con otras anomalías, incluidas las de las extremidades, deformaciones posicionales, malformaciones craneofaciales inusuales y una variedad de anomalías viscerales que incluyen el corazón pulmones, sistema genitourinario e intestino. Este complejo de anomalías de la pared ventral se ha discutido bajo una nomenclatura amplia y cambiante que ha incluido la secuencia de bandas amnióticas, secuencia de ruptura del amnios, el complejo OEIS (del inglés onphalocele, extrophy, imperforated ano, spinal defects), el complejo miembro pared, LBWC (del inglés Llimb body wall complex) y la Pentalogía de Cantrell.

Se han sugerido tres teorías principales para explicar la etiología de este complejo: ruptura temprana del amnios (a través de la presión uterina y/o ruptura por bandas amnióticas), compromiso vascular (principalmente hipoperfusión) y un defecto intrínseco temprano del embrión en desarrollo, una anomalía en el disco germinal en etapa temprana de desarrollo, lo que resulta en malformaciones estructurales finales. Presentamos un caso que ilustra el espectro de defectos de la pared corporal ventral y, a partir de ahí, analizamos las hipótesis actuales de la patogenia sumado a estudio genético encontrando además una alteración cromosómica. Concluimos que esta asociación de malformaciones se origina en la etapa del disco embrionario, y que algunas de las anomalías asociadas observadas son complicaciones secundarias de la alteración primaria en la embriogénesis y propias del feto.

Palabras clave: Complejo OEIS, Complejo miembro-pared, trisomía 13

1. Médico Especialista en Ginecología – Obstetricia, Subespecialidad en Medicina Materno Fetal. Médico adscrito al Servicio de Obstetricia del Hospital Materno Infantil. Caja Nacional de Salud.
2. Residente de Segundo año Ginecología – Obstetricia del Hospital Materno Infantil. Caja Nacional de Salud.

*SERVICIO DE OBSTETRICIA, HOSPITAL MATERNO INFANTIL CAJA NACIONAL DE SALUD.

Correspondencia:

Dra. Laydi Dayanna Ledezma Cuba. Hospital Materno Infantil. Caja Nacional de Salud.

Dirección: La Paz – Bolivia. Departamento de Obstetricia. Calle República Dominicana s/n, La PAZ. Bolivia. Teléfonos: 2223641 – 2223392. E mail: laydidayanna@gmail.com. LA PAZ- BOLIVIA

ABSTRACT.

Major defects of the ventral body wall (thoracoabdominal) in intrauterine life are relatively infrequent and lethal in almost all cases. They are most often associated with other anomalies, including limb anomalies, positional deformities, unusual craniofacial malformations and a variety of visceral anomalies including the heart, lungs, genitourinary system and intestine. This complex of ventral wall anomalies has been discussed under a broad and changing nomenclature that has included the amniotic banding sequence, amnion rupture sequence, OEIS complex, limb wall complex (LBWC) and Cantrell's Pentalogy. Three main theories have been suggested to explain the etiology of this complex: early rupture of the amnion (through uterine pressure and/or rupture by amniotic bands), vascular compromise (mainly hypoperfusion) and an early intrinsic defect of the developing embryo, an abnormality in the germinal disc early in development, resulting in final structural malformations. We present a case that illustrates the spectrum of ventral body wall defects and, from there, we analyze the current hypotheses of pathogenesis in addition to a genetic study, finding a chromosomal alteration. We conclude that this association of malformations originates in the embryonic disc stage, and that some of the associated anomalies observed are secondary complications of the primary alteration in embryogenesis and specific to the fetus.

INTRODUCCION.

Los defectos disruptivos se definen como anomalías estructurales de un órgano, parte de un órgano o una región más grande del cuerpo que resulta en la interferencia con un proceso de desarrollo originalmente normal ¹.

Las principales anomalías asociadas con defectos de la pared abdominal anterior incluyen el complejo OEIS, el LBWC (del inglés Llimb body wall complex) y la Pentalogía de Cantrell. La prevalencia de estas malformaciones fetales a nivel mundial y en diversos estudios ha sido descrita de 1 entre 15.000 nacimientos, 1 entre 200.000 y 400.000 y 3 en 100.000 nacimientos en la población general, y ha ido en incremento por el mayor conocimiento del tema y los progresos en el diagnóstico prenatal por ecografía ^{2,3}.

El complejo OEIS (del inglés onphalocele, extrophy, imperforated ano, spinal defects), que incluye una constelación de malformaciones, representa la forma más grave del complejo extrofia-epispadias. La mayoría de los casos son esporádicos sin una etiología obvia. Los pocos pacientes informados con familiares con malformaciones similares o con anomalías cromosómicas sugieren una contribución genética ³.

El complejo miembro-pared (LBWC) es una anomalía compleja de la pared del cuerpo con anomalías viscerales y de las extremidades asociadas. Incluye al menos dos de las siguientes características. (1) Exencefalia/encefalocele con hendiduras faciales (2) toracoabdominosquisis/defecto de la pared corporal ventral y (3) defectos de las extremidades ⁴.

Se han propuesto dos fenotipos claramente distinguibles al describir estos complejos: El "placento-craneal" y el "placento-abdominal". Los fetos con "defectos placento-craneales" se caracterizan por (a) encefalocele o exencefalia siempre asociados con hendiduras faciales y (b) banda amniótica entre los defectos craneales y la placenta. Los fetos con "defectos placento-abdominales" presentan anomalías urogenitales, atresia anal, meningocele lumbosacro y anomalías placentarias como presencia de cordón corto, persistencia de celoma extraembrionario y amnios intacto ⁴.

La pentalogía de Cantrell o síndrome toracoabdominal se caracteriza por defecto de la pared abdominal anterior (onfalocele), hernia diafragmática anterior, hendidura esternal, ectopia cordis y defectos intracardiacos.

Este tipo de defectos de pared abdominal puede ser difícil de diagnosticar prenatalmente, y es posible que la extensión total de las anomalías no esté clara hasta el examen posnatal. La superposición de características encontradas entre los casos de LBWC y OEIS (extrofia cloacal) representan un espectro continuo de anomalías, que en lugar de condiciones separadas también pueden compartir una etiología común o un mecanismo patogénico en nuestro caso presentado una alteración cromosómica.

CASO CLINICO

Paciente de sexo femenino 32 años de edad que acude por servicio de emergencias ginecología por primera vez con cuadro clínico caracterizado por: dolor abdominal de 2 semanas de evolución en fosa iliaca derecha de moderada intensidad tipo cólico. Al examen físico y evaluación: Paciente en regular estado general, hemodinámicamente estable, signos vitales con PA (presión arterial): 120/80 mmHg, FC (frecuencia cardiaca): 88 lpm, FR (frecuencia respiratoria): 20 rpm, SatO₂: 95%. Al examen físico segmentario: llama la atención abdomen con RHA (ruidos hidroaéreos) (+), blando depresible, doloroso a la palpación a nivel de fosa iliaca derecha. En el examen ginecológico: a la palpación bimanual útero de aproximadamente 9 x 6 cm, anexo derecho se palpa masa de 5 x 4 cm, doloroso a la movilización. Se realiza ecografía ginecológica transvaginal institucional por servicio de Imagenología que reporta: útero aumentado de tamaño a expensas de saco gestacional de contornos regulares, situado en fondo uterino, en su interior se aprecia producto único con LCC (longitud cráneo-cauda) de 30 mm y FCF (frecuencia cardiaca fetal) de 155 lpm (latidos por minuto), adyacente al saco se observa colección hipoecoica de 0.8 mL que condiciona desprendimiento del 15% (hematoma perisacular). A nivel de anexos, en ovario derecho se observa formación quística de paredes delgadas y contenido

aneicoico de 55x37mm. Dentro de los laboratorios solicitados: Hb: 13.5 g/dl, Hto: 41%, GB: 8800 μ L, plaquetas: 268 000, TP: 13 seg, VDRL: no reactivo, Prueba rápida VIH: negativa.

Por persistencia de sintomatología y riesgo de complicaciones se decide intervención quirúrgica de urgencia con los diagnósticos preoperatorios de: TU (tumor) anexial derecho sintomático, Embarazo de 10 semanas, Amenaza de Aborto. Se realiza laparotomía exploratoria con extirpación de masa anexial derecha (quistectomía), con hallazgos operatorios de quiste de ovario derecho torcido en una vuelta de 6 x 6 cm, de contenido citrino. Los diagnósticos postoperatorios: Quiste de ovario torcido/ Quistectomía de ovario derecho, Embarazo de 10 semanas por FUM (fecha de última menstruación).

Posterior al procedimiento quirúrgico paciente con adecuada evolución y mejoría clínica. Se realiza para su mejor seguimiento y control del embarazo; ecografía obstétrica temprana transvaginal que describe: saco gestacional de bordes regulares, en su interior producto único con LCC (longitud cráneo-cauda) de 35 mm y FCF (frecuencia cardiaca fetal): 144 lpm (latidos por minuto), llama la atención aparente defecto de pared anterior en feto, sugestivo de hernia fisiológica vs gastrosquisis, no se observa hematomas.

Por dichos hallazgos en último reporte ecográfico se realiza nueva anamnesis; y actualización de antecedentes obstétricos maternos. Paciente sin antecedentes familiares de malformaciones congénitas, niega antecedentes tóxicos, alérgicos o farmacológicos.

Posteriormente continua con controles prenatales por consultorio externo de ginecología, en semana 21 del embarazo se realiza nueva ecografía obstétrica estructural, con los siguientes hallazgos: feto único vivo, FCF (frecuencia cardiaca fetal) 130 lpm (latidos por minuto), movimientos

fetales presentes, inserción placentaria posterior con grado de maduración I, líquido amniótico normal. Dentro la descripción de morfología fetal: cráneo con aplanamiento de huesos frontales (cráneo en limón), cerebelo: presencia de dos hemisferios, vermis cerebeloso ausente con líquido adyacente, se evidencia ausencia de cuerpo calloso. **Figura 1.** Columna vertebral: dorsal con hipercifosis de segmento dorsal bajo; lumbar impresiona en segmento distal presencia de imagen de aspecto quístico de contenido denso de aproximadamente 15 mm de diámetro. **Figura 2.** Corazón: con presencia de comunicación interventricular, pulmones: pulmón derecho de ecogenicidad conservada, pulmón izquierdo disminuido de tamaño impresiona colapsado. Diafragma no definido de lado izquierdo. Pared abdominal: no visible, por defecto de cierre anterior a través del cual protruyen estructuras abdomino pélvicas (hígado, estómago, asas intestinales, vejiga). **Figura 3.** Miembros superiores: longitud conservada con desviación del eje del miembro superior (mano zambagarrá). Miembros inferiores: derecho se observa deformidad de pie de forma equino varo, miembro izquierdo no caracterizable. Observaciones: presencia de banda amniótica antero

posterior, inferior que impresiona comprometer miembro inferior izquierdo.

Figura 1. Ecografía estructural. Corte axial de cráneo. Plano transventricular. Aplanamiento de huesos frontales y ventriculomegalia



Figura 2. Ecografía estructural. Corte sagital de columna vertebral. Hipercifosis de segmento dorsal bajo.



Figura 3. Ecografía estructural. Imagen 1. Corte sagital. Defecto de pared abdominal amplio. Imagen 2. Corte axial de abdomen. Protruye hígado y asas intestinales, lo cual se corrobora a la aplicación del Doppler color.



Con todos estos hallazgos se realizó junta médica en el servicio de obstetricia con apoyo y participación

multidisciplinaria de los servicios de Medicina Materno fetal, Genética, Psicología, Neonatología, y Trabajo

social, se expuso sobre las múltiples malformaciones, estructuras dañadas y la severidad de estos defectos. Posteriormente se realizó asesoramiento a paciente y familia apoyados por el servicio de Psicología explicando el pronóstico malo para la función del feto y reservado para la vida. Una vez recibida toda la información la paciente y esposo solicitan interrupción del embarazo. Se realiza interrupción del embarazo vía vaginal, con inducción con análogos de prostaglandina E1. Al momento del nacimiento se evidencio

recién nacido de sexo femenino con peso de 350 gramos. Se corroboró el defecto amplio de pared abdominal con protrusión a través del mismo del hígado, el bazo, el estómago y los intestinos. Presencia de un cordón umbilical corto y la placenta adherida excéntricamente a la pared y al saco del cuerpo. **Figura 4.** La hemipelvis izquierda estaba ausente. No había indicios de una pierna izquierda, y la derecha estaba anormalmente rotada en la cadera; los miembros superiores eran normales.

Figura 4. Defecto amplio de pared abdominal con protrusión a través del mismo del hígado, el bazo, el estómago y los intestinos.



Al nacimiento se recolectó muestra de sangre de cordón umbilical para estudio genético con metodología MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples), el cual es un método reciente, basado en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), de cuantificación relativa del número de copias normales y anormales de ácido desoxirribonucleico (ADN). Siendo el resultado 47, XX, +13. Una

trisomía que implica un reordenamiento en la estructura del cromosoma 13, presentándose 3 copias del mismo cromosoma, esta alteración conlleva una alta tasa de mortalidad en la vida intrauterina, siendo muy pocos los casos que llegan a un embarazo de término, con un tiempo medio de supervivencia de 7 – 10 días, y tasas de supervivencia del 3% a los 6 meses de edad ⁶.

PCR - CF, con metodología de MPLPA (P-425-B2)			
CROMOSOMA	GEN	RATIO	INTERPRETACION
13	BRCA2-15	1.23	-
	CCNA1-9	1.31	DUPLICACION HETEROCIGOTA
	RB1-27	1.03	NORMAL
	DLEU1-3	1.28	-
	DACH1-2	1.40	DUPLICACION HETEROCIGOTA
	ABCC4-23	0.90	NORMAL
	ING1-4	1.31	DUPLICACION HETEROCIGOTA
	ARHGEF7-24	0.89	NORMAL

DISCUSIÓN

Los hallazgos al nacimiento descritos en el presente caso incluyeron todas las manifestaciones clásicas de OEIS, además de pie zambo en concordancia con lo descrito en la literatura. Un hallazgo muy interesante en nuestro caso fue la asociación de alteraciones a nivel cerebral como aplanamiento de huesos frontales (cráneo en limón), ventriculomegalia, vermis cerebeloso ausente, ausencia de cuerpo calloso; datos que nos llevaron al diagnóstico diferencial de una cromosomopatía ⁵.

Un análisis crítico de la literatura sobre defectos de pared anterior como el complejo miembro-pared (LBW) revela un espectro variado y bastante confuso de casos, de donde se distinguen dos fenotipos: tipo placento-craneal y tipo placento-abdominal ⁴. El presente caso tuvo hallazgos consistentes con el fenotipo placento-abdominal de LBWC. Las anomalías de la placenta y el cordón son una característica importante de LBWC y algunos autores han enfatizado la importancia de examinar la placenta y el cordón en tales casos ⁴.

Por lo tanto, este caso es único en el sentido de que tuvo hallazgos que se superponían con el complejo OEIS y con el complejo miembro - pared (LBWC), sumado a una alteración cromosómica, trisomía 13. Considerando que el espectro de la trisomía 13 incluye defectos cerebrales, defectos faciales de la línea media, anomalías cardíacas, anomalías genitourinarias, anomalías de las extremidades y defectos de la pared abdominal, logramos corroborar esta

superposición de hallazgos al realizar el estudio genético al nacimiento ^{6,7}.

En varias revisiones y estudios de casos de complejo miembro-pared (LBWC), Heyroth-Griffs et al. encontraron características superpuestas entre esta y otras condiciones por lo cual se ha propuesto que estas condiciones representan un espectro de anomalías que en lugar condiciones separadas pueden compartir una etiología y un mecanismo patogénico común ⁸.

La causa principal descrita en la literatura está relacionada directamente con el plegamiento del embrión, momento en el cual se desarrolla el cordón umbilical, la pared anterior abdominal y torácica. Una falla en el plegamiento o cierre incompleto de la pared ventral del embrión, genera un cordón umbilical corto que al producirse la expansión de la cavidad amniótica y obliterar la cavidad coriónica, dejaría al embrión prácticamente pegado a la placenta. Toda esta tensión puede llevar a defectos de la pared abdominal y del amnios. El defecto de la pared generaría la gastrosquisis, mientras que la ruptura del amnios podría terminar produciendo bandas amnióticas y sus consecuencias ⁹.

Por lo que un insulto en la etapa temprana de gestación es una alteración grave que no sólo compromete el plegamiento sino el resto de los procesos que se están dando simultáneamente. Un defecto tan temprano por tanto genera alteraciones estructurales muy graves y complejas que alteran el campo primario del desarrollo del embrión.

CONCLUSIONES

La importancia de la descripción de este caso radica en que al tener en cuenta los procesos morfogénéticos que están alterados y el período crítico en que se producen, es posible llegar a un diagnóstico prenatal **más preciso con**

la posibilidad de predecir un resultado final adverso para poder informar a los padres y planear conjuntamente con ellos una estrategia de manejo ante e intraparto, además de dar una visión más clara de la fisiopatología de estas entidades que permite un consejo genético más preciso a las parejas.

REFERENCIAS.

1. Bianchi D, Crombleholme T, D Alton M. *Fetology*. Cap 59,101. New York: McGraw Hill; 2000. p. 454-457; 701-825.
2. Baltimore, Hopkins University, OMIN (Online Mendelian Inheritance in Man), Omphalocele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects (OEIS complex). Septiembre 2004, N° 258040.
3. Mandrekar SR, Amoncar S, Banaulikar S, Sawant V, Pinto RG. Omphalocele, exstrophy of cloaca, imperforate anus and spinal defect (OEIS Complex) with overlapping features of body stalk anomaly (limb body wall complex). *Indian J Hum Genet*. 2014 Apr;20(2):195-8. doi: 10.4103/0971-6866.142906.
4. Russo R, D'Armiento M, Angrisani P, Vecchione R. Limb body wall complex: A critical review and a nosological proposal. *Am J Med Genet*. 1993;47:893-900.
5. Panaitescu AM, Ushakov F, Kalaskar A, Pandya PP. Ultrasound Features and Management of Body Stalk Anomaly. *Fetal Diagn Ther*. 2016;40(4):285-290.
6. Shah HR, Patwa PC, Tannk AV, Pandya JB, Nayak C, Garacia R. A case report of foetus having combined features of LBWC+OEIS complex. *Indian J Radiol Imaging*. 2005;15:85-8
7. Chen CP. Prenatal sonographic features of fetuses in trisomy 13 pregnancies (I). *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009 Sep;48(3):210-7. doi: 10.1016/S1028-4559(09)60292-8. PMID: 19797008.
8. Heyroth-Griffis CA, Weaver DD, Faught P, Bellus GA, Torres-Martinez W. On the spectrum of limb-body wall complex, exstrophy of the cloaca, and urorectal septum malformation sequence. *Am J Med Genet*. 2007;143A:1025-31.
9. Panaitescu AM, Ushakov F, Kalaskar A, Pandya PP. Ultrasound Features and Management of Body Stalk Anomaly. *Fetal Diagn Ther*. 2016;40(4):285-290.



CASOS CLÍNICOS

CARCINOMA PULMONAR DE CELULAS PEQUEÑAS EN PACIENTE NEUMONECTOMIZADA NO FUMADORA – PRIMERA CRIOBIOPSIA POR FIBROBRONCOSCOPIA EN BOLIVIA, PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

SMALL CELL LUNG CARCINOMA IN A NON-SMOKING PNEUMONECTOMIZED PATIENT – FIRST CRYOBIOPSY BY FIBROBRONCHOSCOPY IN BOLIVIA, CLINICAL CASE PRESENTATION

Vercosa C¹, Garcia M², Mena F³.

RESUMEN

El cáncer broncogénico tiene una base genética, que se expresa por factores externos relacionados a la exposición medioambiental y laboral, en los últimos años ha cambiado el perfil epidemiológico con incidencia creciente en mujeres sin hábito tabáquico en rangos de 50-70 años. Paciente femenino de 50 años con el antecedente de exposición a humo de leña y uso de pesticidas, con síndrome de atelectasia pulmonar masiva izquierda. Se realizó estudios fibrobroncoscopicos con toma de biopsia de masa tumoral endobronquial izquierda y se realizó la primera criobiopsia por fibrobroncoscopía en Bolivia, posteriormente paciente fue sometida a neumonectomía izquierda con estudio histopatológico concluyente de carcinoma indiferenciado de células pequeñas con primario pulmonar. Existe una fuerte asociación entre la exposición medio-ambiental y laboral y el cáncer broncogénico en pacientes no fumadores, incluso en variantes histopatológicas infrecuentes en este subgrupo como el cáncer de células pequeñas o microcítico.

Palabras clave: Carcinoma, microcítico, fibrobroncoscopia, criobiopsia, neumonectomía.

ABSTRACT

Bronchogenic cancer has a genetic basis, which is expressed by external factors related to environmental and occupational exposure. In recent years, the epidemiological profile has changed with increasing incidence in women without tobacco habit in ranges of 50-70 years. A 50-year-old female patient with a history of exposure to wood smoke and pesticide use, with massive left lung atelectasis syndrome. Fibrobronchoscopy studies were performed with a biopsy

1 Médico especialista en Medicina Interna-Caja Nacional de Salud y especialista en Neumología- Instituto Nacional del Tórax

2 Médico especialista en Neumología - Fibrobroncoscopía- Instituto Nacional de Tórax

3 Médico Residente de tercer año de la especialidad Neumología- Instituto Nacional del Tórax
CENTRO DONDE SE REALIZO EL TRABAJO DE INVESTIGACION:
Instituto Nacional de Torax

Carlo Vercosa Velasquez • Karlo777.v.v@gmail.com • 64035062-78840064

of the left endobronchial tumor mass and the first cryobiopsy was performed by fibrobronchoscopy in Bolivia, later the patient underwent left pneumonectomy with a conclusive histopathological study of undifferentiated small cell carcinoma with a pulmonary primary. There is a strong association between environmental and occupational exposure and bronchogenic cancer in non-smokers, even in infrequent histopathological variants in this subgroup such as small cell or microcytic cancer.

Keywords: Carcinoma, microcytic, fiberoptic bronchoscopy, cryobiopsy, pneumonectomy.

INTRODUCCION

La existencia del cáncer se conoce desde la antigüedad se menciona en el papiro descubierto por Ebers (1500 a.C.). Hipócrates (460-375 a.C.) lo denomina karkinoma o karkinos (cangrejo). Fue en 1914 cuando T. Boveri enuncia el principio básico de la carcinogénesis al reconocer que el defecto fundamental que conduce al desarrollo del cáncer reside en el material genético de la célula ⁽¹⁾. El desarrollo de un tumor maligno requiere interacciones complejas entre factores exógenos y endógenos y se produce a través de múltiples estadios. El cáncer se debe a la acción de agentes externos que alteran los genes o a fallos en los procesos celulares intrínsecos.

Se diagnostican 2.09 millones de casos de cáncer de pulmón cada año a nivel mundial. El cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial incluyendo 1.76 millones de muertes este año. En América Latina y el Caribe se identificaron 97,601 nuevos casos de cáncer de pulmón en el 2020 y 86,627 muertes. El cáncer de pulmón (CP) es un importante problema de Salud Pública siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en el mundo. Según **datos publicados en 2020 por el observatorio global del cáncer Globocan**, en Bolivia se han diagnosticado unos 971 casos nuevos de cáncer de pulmón y se han registrado más de 870 muertes por esta causa, convirtiéndose en el **segundo tipo de cáncer más letal en el país**, después del cérvico uterino ^{6,7}.

En la mayoría de los casos el hábito tabáquico es el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta entidad, sin embargo, hay un grupo de pacientes que

desarrollan la enfermedad sin estar expuestos al tabaco. La atención sobre este tema se ha intensificado recientemente ya que se ha evidenciado que el 15% de los hombres y 53% de las mujeres diagnosticados con cáncer de pulmón no tienen como antecedente el consumo de tabaco³.

El uso de leña y otros biomateriales para cocinar está asociado a la pobreza, y algunas de sus múltiples consecuencias o causas pudieran estar explicando la asociación con cáncer, a pesar de los ajustes realizados, pero la inhalación de humos, con conocidos carcinógenos, es un buen candidato.

Se ha descrito asimismo que la exposición a humo de biomasa puede ser el principal factor de riesgo de cáncer pulmonar entre mujeres no fumadoras. En México, esta exposición es importante debido a que la leña sigue siendo la principal fuente de energía de los hogares rurales, misma situación que pasa en Bolivia, y la exposición a los benzopirenos, cancerígenos conocidos, puede ser considerable como lo demuestra un estudio en la India².

El carcinoma de células escamosas y el cáncer de pulmón de células pequeñas se observan con mayor incidencia en los fumadores habituales y el adenocarcinoma es más común en los que nunca han fumado, los fumadores ocasionales y los exfumadores. De la misma manera una de las diferencias más evidentes entre el cáncer de pulmón en los que nunca han fumado frente a los fumadores actuales y anteriores es la expresión y las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El cáncer pulmonar debe tener un origen

genético de manera sin equa non por lo que deben portar el oncogen que se expresa por distintos factores exógenos y endógenos, entre los oncogenes más involucrados en el Cáncer Pulmonar están: C-JUN, FOS ABL1¹ .

CASO CLINICO

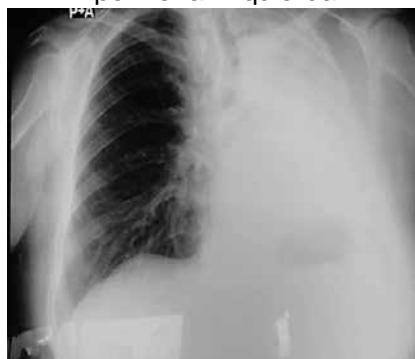
Paciente de sexo femenino de 50 años edad ocupación agricultora procedente de Pulacayo-Potosí y residente de Uyuni-Potosí, con antecedente de exposición a pesticidas, humo de leña, sin hábito tabáquico. La paciente acudió por consulta externa de Neumología del Instituto Nacional de Tórax presentando cuadro evolutivo de 3 años caracterizado por dolor torácico en hemitórax izquierdo y disnea progresiva, durante este periodo de tiempo no efectuó consulta institucional, en algunas oportunidades asociado a tos con expectoración mucosalival que no mejoraba con la administración de tratamiento sintomático prescritos en centros hospitalarios previos donde ella acudió. Al examen físico de ingreso se evidenció frecuencia cardíaca de 94 lpm, frecuencia respiratoria de 24 rpm, con cifras tensionales de 130/80 mmHg, SpO2 de 84% con una FiO2 de 21%; Cuello sin ingurgitación yugular ni reflujo hepato-yugular. Sin adenopatías en cadenas ganglionares. al examen físico de tórax: Pulmón: en hemitórax izquierdo: a la palpación ausencia de las vibraciones vocales, matidez con ausencia de murmullo vesicular en la totalidad del hemitórax izquierdo. En examen Cardiovascular: ruidos cardiacos rítmicos normofonéticos, sin sobreagregados. A nivel abdominal sin alteración. Resto del examen sin particularidades. Impresión diagnostica presuntivos inicial de: Atelectasia pulmonar masiva Izquierda, cancer broncogénico, cuerpo extraño endobronquial.

En los exámenes complementarios realizados se encontro: Hemograma GR 5870000/mm3, Htc 55%, Hb 18.7 g/dl, GB 6100 /mm3, cayados 0%, seg 60%, linfocitos 35%, eosinófilos 3%, mono-

citos 2%; coagulograma: TC 8 min, TS 1.15 min, TP 11.7 seg, act 94%, INR 1.05; Química sanguínea con urea 22 mg/dl, NUS 10 mg/dl, creatinina 0.8 mg/dl, Na 143 mmol/L, Cl 100 mg/dl, potasio 4.6 mmol/L, ca i 1.29 mmol/L, ca t 2.51 mmol/L, P 4.6 mg/dl, proteínas 7 g/dl, albúmina 3.9 g/dl, globulina 3.1 g/dl , LDH 369 mg/L, Cultivo de Lavado Bronquial con desarrollo de Pseudomona aeruginosa sensible carbapenemicos, cefalosporinas de 3ra y 4ta generación. GeneXpert de Tu endobronquial: No detectado.

Los Rx de tórax muestra **(FIGURA 1)**

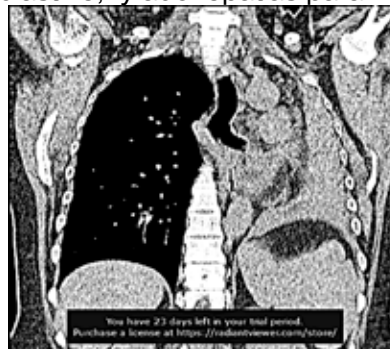
FIGURA 1 Radiografía PA de torax: imagen radiopaca que vela el campo pulmonar izquierdo, traccion de traquea ipsilateral y elevacion de hemidiafragma izquierdo, compatible con atelectasia pulmonar izquierda



Fuente: Propia

Ante la sospecha de neoplasia a nivel pulmonar se realiza tomografía contrastada de tórax donde se evidencio:

FIGURA 2 TAC de tórax: pulmon derecho hiperinsuflado. vicariante, lesion filiforme en brônquio izquierdo, pulmon izquierdo colapsado, área de necrosis en mediastino, y adenopatias parahiliares

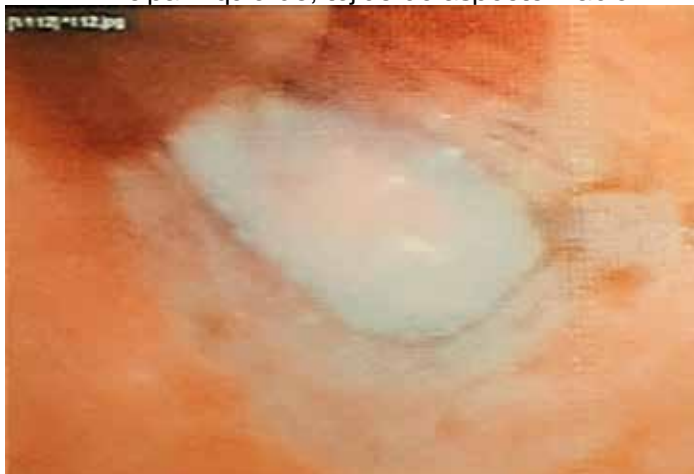


Fuente: Propia

Por lo que se concluye en el diagnóstico de Atelectasia pulmonar izquierda de probable causa obstructiva decidiéndose

ampliar estudios complementarios y se efectuó fibrobroncoscopia (**FIGURA 3**).

FIGURA 3 Fibrobroncoscopia: BFI lesión neoproliferativa que obstruía el lumen del Bronquio Principal Izquierdo, tejido de aspecto friable



Fuente: Propia

Anatomía patológica de biopsia de Tu endobronquial, Describe áreas de necrosis con áreas de infiltrado leucocitario predominio linfocitario, hay tejido fibroconectivo correspondiente a la capsula de la lesión, diagnóstico histopatológico compatible con proceso inflamatorio crónico inespecífico. Ante el mismo se planteó un proceso benigno por la presencia de capsula blanquecina, atribuyendo un **adenoma pleomorfo endobronquial**.

En fecha 05 de Noviembre de 2022 en el *Curso Itinerante de Broncoscopia Básica y Avanzada* realizado en La Paz Bolivia, en predios del *Instituto Nacional de Tórax* se realizó la PRIMERA CRIOBIOPSIA POR FIBROBRONCOSCOPÍA en Bolivia.

FIGURA 4, Criobiopsia por fibrobroncoscopia de Tu endobronquial



Fuente: Propia

El estudio Anatomopatológico de criobiopsia por fibrobroncoscopia de Tu endobronquial reporta que corresponde material fibroinflamatorio de predominio linfocitario observándose algunos macrófagos y neutrófilos, en un extremo de la muestra se reconoce epitelio bronquial con signos de hiperplasia reactiva, no se observan células neoplásicas, diagnóstico histopatológico es de proceso bronquial inflamatorio crónico inespecífico asociado a hiperplasia reactiva del epitelio bronquial.

Y las pruebas de Inmunohistoquímica eran compatibles con carcinoma poco diferenciado de tejido pulmonar, presentando un grupo de células atípicas representado menos del 3% de la muestra, las mismas siendo inmunopositivas para Pancitoqueratina +++, Citoqueratina de alto peso molecular ++, Ki 67 +++ (45%) y p53 + (5%). Estas debían ser correlacionadas con clínica del paciente y características imagenológicas.

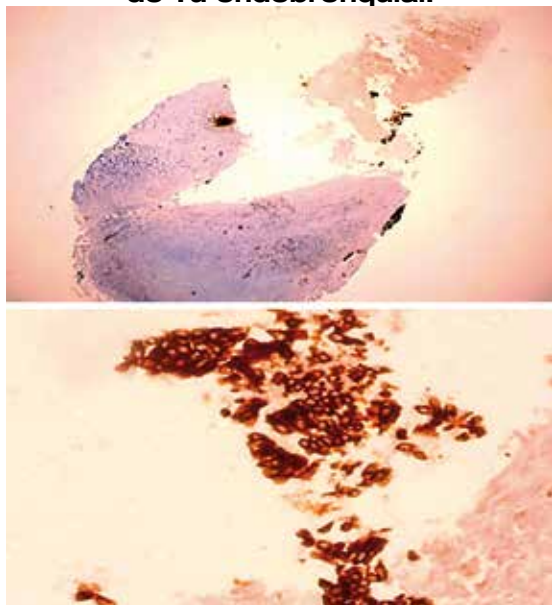
Ante tal hecho se realizó por tercera ocasión toma de biopsia y lavada bronquial por fibrobroncoscopia

En estudio anatomopatológico describe

cortes histológicos constituidos por grandes áreas de necrosis con especto eosinofílico-rosado agrietado se ven algunos leucocitos polimorfonucleares, no se ven granulomas ni células neoplásicas.

Diagnostico Histopatológico de bronquitis crónica inespecífica necrotizante y bronquitis ulcerativa. En pruebas de inmunohistoquímica concluye en **carcinoma poco diferenciado de pulmón** siendo inmunopositivas para Pancitoqueratina +++, Citoqueratina de alto peso molecular ++, Ki 67 + (5%).

FIGURA 5 Cortes histológicos tejido de Tu endobronquial.



Fuente: Propia

En la imagen microscopia (5A) se observan nichos aislados de células neoplásicas pequeñas en medio de abundante tejido fibrinoinflamatorio no neoplásico, y en la ampliación microscopica (5B) se observan células neoplásicas de tamaño pequeño similar al tamaño de un linfocito con núcleos prominentes y poco citoplasma que cubre casi la totalidad de la célula representa menos del 5% de la muestra. Se realiza JUNTA MÉDICA con las

especialidades de Neumología, Cirugía de Tórax y Oncología Clínica concluyendo en conducta quirúrgica: Neumonectomía Izquierda para estudio histopatológico del pulmón y tumoración para confirmar el diagnóstico de neoplasia y estudio histológico.

Tras estudios de pruebas de función pulmonar espirometría sugerente de Patrón Restrictivo Moderado y tras valoración de riesgo Cardiológico ingresa a Quirofano donde se realizó disección de Hilio Pulmonar y Bronquio Fuente Izquierdo posteriormente Neumonectomía Izquierda y resección de masa tumoral pulmonar.

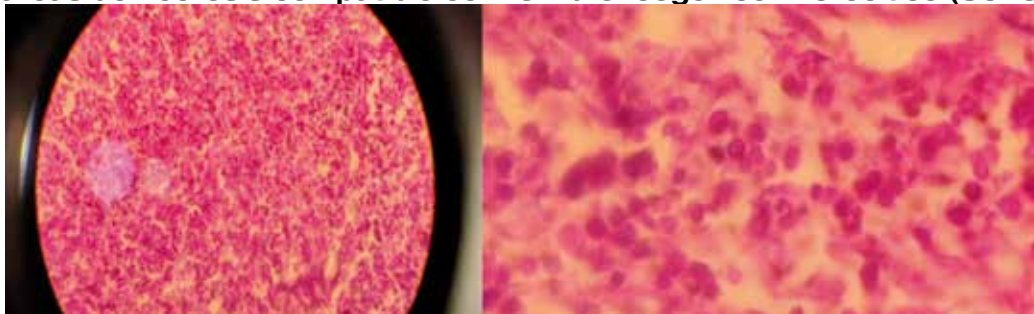
FIGURA 6 Pieza operatoria - pulmón izquierdo con neoformación intraparenquimatosa de 6 mcs hilar blanquecina de consistencia firme.



Fuente: Propia

Presento pérdida sanguínea de 2000 ml, en mal estado general con manejo de vía aérea avanzada es transferida a la Unidad de Terapia Intensiva donde ingreso con los diagnósticos de Shock hipovolémico hemorrágico grado IV, PO inmediato de toracotomía posterior lateral izquierda mas neumonectomía izquierda e instalación de drenaje pleural. Se optimiza volemia de paciente con transfusión de hemoderivados e hidratación paraneural. Paciente tras evolución clínica favorable con respiración espontánea, retiro de TOT es transferido a la Unidad de Cirugía de Tórax. Se realizó estudio histopatológico de pieza operatoria que fue compatible con Carcinoma indiferenciado de células pequeñas

FIGURA 7: células atípicas pequeñas con núcleos hipercromicos con y áreas de necrosis compatible con CA broncogenico microcitico (SCLC)



FUENTE: PROPIA

Tras evolución favorable, adecuada tolerancia a aire ambiental fue dada de Alta Hospitalaria para seguimiento por Consultorio Externo de Neumología y Oncología Clínica acudiendo al momento hasta el mes de Agosto de 2023 sin mayores complicaciones. Por todo lo expuesto se llegó al diagnóstico de **carcinoma pulmonar indiferenciado de células pequeñas**.

DISCUSION

Se presenta el siguiente caso inusual por sus características propias habiendo producido una atelectasia de larga data por 3 años, en la fibrobroncoscopia presenta un tumor con estructura externa conformado por una capsula color blanco nacarado con cubierta benigna orientando a adenoma pleomorfo. Además por tratarse de cáncer pulmonar en paciente no fumador con una variedad histopatológica inusual en estos pacientes, siendo esta una variedad típica de fumadores, es realmente infrecuente la presencia de un adenoma pleomorfo con transformación maligna demostrada y se realizó la primera criobiopsia por fibrobroncoscopia en Bolivia.

Es conveniente aclarar que el presente caso y en otros muchos pacientes no fumadores que el factor de riesgo convencional para la génesis de la neoplasia pulmonar y no es la exposición al humo de tabaco cobrando mayor protagonismo los factores exógenos que contribuyen en la patogenia que indudablemente deben tener de base el componente genético.

En un estudio prospectivo realizado en Bolivia por Gutierrez Saravia G. y Vercosa Velasquez C. donde participaron 107 pacientes internados en la sala de Neumología del Instituto Nacional De Torax donde la incidencia hospitalaria fue de 37 de cada 1000 pacientes internados. 49% eran menores de 60 años, 68% fue de sexo femenino y la variedad histopatológica mas frecuente fue Adenocarcinoma con 58%, fumadores activos 19% y no fumadores 81% con ocupación de labores de casa 42%, perfil que contrasta con estudios internacionales lo que sugiere un factor de riesgo medioambiental y laboral ⁵.

Si bien algunos estudios muestran asociaciones no significativas con factores socioambientales, otros muestran mayor riesgo de cáncer pulmonar en personas expuestas, sobre todo en mujeres, después de usar agentes de biomasa por más de 20 años y en los que reportan haber usado leña para calentar la vivienda o para cocinar.

En el estudio de Medina y Salazar realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en Mexico, el cáncer pulmonar ocupó del octavo al segundo lugar entre los pacientes que ingresaron al INER, entre 1983 y 1996, y representó de 3.9 a 10.3%. En 40 años (1957-1996) se estudiaron 1 961 pacientes, en cuanto al tipo histológico el carcinoma epidermoide varió su frecuencia como sigue: 61, 61, 36 y 26%, respectivamente, en las cuatro décadas, y el adenocarcinoma varió en los mismos periodos de 21,14,

41 y 62%. En cuanto al sexo, de los 1 961 casos, 36% fueron mujeres ⁴.

El presente caso refleja un incremento en la incidencia el cáncer broncogenico en pacientes no fumadores, incluso de la variedad de estirpes histológicas que eran infrecuentes en este subgrupo como es el caso de cáncer de células pequeñas, resaltando que en este grupo de pacientes no fumadores el estirpe histologica mas frecuentes es el adenocarcinoma y que el carcinoma de células pequeñas es mas propio de pacientes fumadores.

Se demuestra la importancia de considerar otros diagnosticos diferenciales como el adenoma pleomorfo endobronquial cuando tienes un tumor que obstruye completamente la luz de un bronquio principal o segmentario y también se debe descartar la posibilidad de una

transformación neoplásica de estos tumores. Además la utilidad de la criobiopsia por fibrobroncoscopia para obtener muestras mas representativas con menos complicaciones.

El perfil epidemiológico de hace 2 o 3 décadas reflejan un franco predominio del sexo masculino, sin embargo en los últimos años reportan un incremento paulatino del sexo femenino, sobretodo sin asociarse al tabaquismo en relación a la literatura internacional. El cáncer broncogénico en no fumadores es cada vez más frecuente y subdiagnosticada en nuestro medio no existiendo conocimiento en la comunidad sobre los factores de riesgo asociados a su aparición y progresión sin embargo claramente existe una fuerte asociación con la exposición medio-ambiental-laboral como parte de factores de riesgo en la población predispuesta a desarrollar Cáncer Broncogénico.

REFERENCIAS

1. Pérez GL, Rodríguez FO, Morales MY, Amores RA, Jaime VL, Pérez RA. Cáncer de pulmón: aspectos clínicos y diagnósticos en pacientes afectados del Policlínico "Marta Abreu". Estudio de cinco años. *Acta Medica del Centro*. 2017;11(2017):49-56.
2. Mora PD, Martínez BD, Franco MF, Pérez PJ, García-SC, Rosario FF, et al. Humo de leña como factor de riesgo de cáncer pulmonar en población hospitalizada no fumadora. *Neumo Cir Torax*. 2012;71(4):325-32.
3. Feria DG, Genes involucrados en el cáncer pulmonar. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2021;40(2):1189.
4. Medina MF. Frecuencia y patrón cambiante del cáncer pulmonar en México. *salud pública de méxico*. 2000;42(4):333-6.
5. Gutierrez SG, Vercosa VC. Incidencia y caracterización de cáncer broncogénico en el Servicio de Neumología del Instituto Nacional de Tórax, Bolivia de 2015-2018. *Suplemento Respirar*; 2019. [citado el 01 de Junio de 2023]. Disponible en: https://alatorax.org/es/publicaciones/respirar/numero/24/download/24_file_es_tqJ0Uj_respirar-congreso2019.pdf
6. American Cancer Society. Acerca del cancer de pulmon. *Cancer.org*. 2023. [citado el 21 de Junio de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9436.00.pdf>
7. Mcneil P. Cancer de pulmon. *Pharmaceutical companies of JhonsonyJhponson*. 2021. [citado el 21 de Junio de 2023] Disponible en: <https://www.janssen.com/latinoamerica/cancer-de-pulmon-new>



LA TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA RAZONADA

Ac. Dr. Oscar Vera Carrasco*

INTRODUCCIÓN

La farmacología es la disciplina que se ocupa de estudiar todos los aspectos relativos a los fármacos, por lo que, dentro de la formación Médica, el curso de farmacología tiene como propósito el que los estudiantes adquieran las competencias requeridas para hacer buen uso de los medicamentos en la práctica clínica.

En consecuencia, durante las sesiones teóricas y prácticas, el proceso Enseñanza Aprendizaje busca que los estudiantes comprendan los principios básicos de la terapéutica en que descansa la disciplina; que profundicen en los mecanismos de acción; que consideren las consecuencias biológicas de la interacción fármaco-receptor, particularmente de las moléculas consideradas prototipo, y que manejen eficientemente las fuentes de información. Todo lo anterior con el objetivo de que puedan aplicar, más adelante, ese tipo de conocimientos en la solución de problemas médicos específicos.

Se acepta que el conocimiento farmacológico constituye el fundamento del uso racional de las sustancias químicas o principios activos en la *prevención, diagnóstico y tratamiento* o *aliviar* los síntomas de una enfermedad o un estado anormal. También se llama farmacoterapia, terapia medicamentosa, tratamiento con medicamentos y tratamiento farmacológico de las enfermedades.

Sin embargo, tal conocimiento no es suficiente para tratar apropiadamente a los enfermos. Por lo que cabe recordar,

que existen diferencias importantes entre la farmacología, que refiere el conocimiento sobre los fármacos, incluyendo sus indicaciones en el control de enfermedades específicas, y la terapéutica, que implica la aplicación de los mismos y otras medidas para beneficio del enfermo. En otras palabras, la farmacología se ocupa de las sustancias químicas que son potencialmente útiles en el manejo de las enfermedades y la terapéutica del tratamiento de los procesos patológicos que afectan al paciente.

DEFINICIÓN DE TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA RAZONADA

El proceso de la terapéutica razonada es un método elaborado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que sirve de guía para realizar una prescripción médica correcta. Esta última se debe efectuar considerando criterios de: eficacia, costo, etc. Aquí se dará un breve resumen y estará enfocada en el proceso de selección de un medicamento.

Al principio de la formación clínica, lo más habitual es que las “lagunas terapéuticas” a rellenar sean muy simples, generalmente en relación con el conocimiento fisiopatológico general de una enfermedad (incluyéndose tanto aspectos biológicos, psicológicos como sociológicos), identificando síntomas y signos en el paciente. La formación de pregrado se centra a menudo en las capacidades diagnósticas, más que en las terapéuticas. A veces sólo se espera de los estudiantes que transcriban en las historias clínicas o métodos de cuerpos de guardia las decisiones

* Profesor Emérito de Pre y Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés. La Paz Bolivia.
Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

de prescripción de sus profesores, o las directrices terapéuticas al uso, sin que se les explique el por qué han de seleccionar determinados tratamientos lo que puede magnificarse en el futuro; además las referencias en la literatura actual tienden a ser poco útiles refiriéndose los textos o formularios de uso en farmacología excesivamente orientados al medicamento. Ello conlleva a que, aunque se adquieran conocimientos farmacológicos básicos, las capacidades para prescribir siguen presentándose muy débiles durante largo tiempo.

EL PROCESO DE LA TERAPÉUTICA RAZONADA

Para la aplicación del proceso terapéutico razonado, el profesional médico debe adquirir lo siguiente: una sistemática de razonamiento basada en el método científico para abordar un problema de salud; criterios de selección de medicamentos sobre la base de los conceptos de eficacia, seguridad, conveniencia y costo propuestos por la OMS; adquirir metodología para la selección y el análisis crítico de información Médica confiable, que permita tomar decisiones basadas en evidencias.

EL PROCESO DE SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El proceso de elección de un tratamiento farmacológico, consta de seis pasos:

1. En primer lugar, es necesario definir cuidadosamente el problema del paciente (el diagnóstico).
2. Después se debe especificar el objetivo terapéutico.
3. Elegir un tratamiento de eficacia y seguridad probadas, entre diversas alternativas (comprobar si el tratamiento es el adecuado).
4. Entonces se inicia el tratamiento, por ejemplo, escribiendo cuidadosamente una prescripción (la prescripción es el vínculo entre el prescriptor, el farmacéutico (o dispensador) y el paciente; esto es importante para el éxito del tratamiento de la enfermedad existente).
5. Dar al paciente información e instrucciones claras y advertencias. Este paso es importante para asegurar la adhesión del paciente. Todos los tratamientos deben ser monitorizados. Monitorizar significa vigilar, controlar si el tratamiento instituido, tiene el efecto esperado. Los efectos esperados son tanto los terapéuticos, así como los adversos. Debemos averiguar la tolerabilidad de los medicamentos prescritos y la *adhesión al tratamiento*. Esto último es de gran importancia: debemos asumir que el cumplimiento es una variable más en el proceso terapéutico. En realidad, preferimos el término adhesión más que cumplimiento, ya que muchas veces el problema es que no se comprendió la prescripción, no se toleró un efecto adverso, no se pudo comprar la medicación y no necesariamente no "obedeció".
6. Al cabo de un tiempo se evalúan los resultados del tratamiento (supervisar, evaluar resultado); sólo entonces se sabrá si ha dado los resultados deseados. Si el problema ha sido solucionado, el tratamiento puede detenerse. Si no, deberá reexaminar cada paso. Este paso proporciona información importante sobre los efectos de los fármacos que contribuye a acumular el estado de conocimiento de la farmacovigilancia, necesaria para promover el uso razonado de los medicamentos.

En el anterior proceso de tratamiento farmacológico originalmente propuesto en la "Guide for Good Prescribing" de la Organización Mundial de la Salud, contempla seis pasos terapéuticos. En este otro que se muestra en el siguiente cuadro se ha añadido como primer momento la "evaluación clínica", para resaltar que "razonar sobre el problema del paciente" es algo que va más allá del procedimiento diagnóstico.

ETAPAS DEL PROCESO DE TERAPÉUTICA RAZONADA PARA LA ATENCIÓN DE LOS PACIENTES.

Durante la actividad clínico-terapéutica, existen momentos claramente distinguibles que demandan un buen procedimiento reflexivo por parte del médico:

- 1) Evaluación clínica integral, que permita reflexionar y enunciar bien un diagnóstico, identificar necesidades y establecer las prioridades de actuación en el paciente.
- 2) Determinar el problema del paciente, lo cual comprende enmarcar el diagnóstico dentro de las características de la persona.
- 3) Formular objetivos del tratamiento, centrados en el paciente y que sean concretos, medibles y factibles de alcanzar.
- 4) Verificar la idoneidad del tratamiento, específicamente en la persona que recibirá un tratamiento preseleccionado para la patología.
- 5) Iniciar el tratamiento, a través de una prescripción médica correctamente realizada.
- 6) Informar al paciente, de forma suficiente y clara, respecto a su enfermedad y tratamiento.
- 7) Vigilar al paciente, durante el curso del tratamiento, con un seguimiento oportuno de la evolución clínica, valorando los efectos del tratamiento, supervisando la adherencia al mismo y efectuando los ajustes que sean necesarios.

Fuente: tomado de Maldonado JC. Prescripción de medicamentos y problemas en el proceso terapéutico. En: Rev Med Vozandes 2017; 28: 5-8

La aplicación de la terapéutica es consecuencia de la evaluación cuidadosa de las causas y manifestaciones clínicas que produce una enfermedad en un individuo dado, concreto y personalizado (el enfermo), dentro de un ambiente, también específico, que fundamenta un diagnóstico integral.

La acción terapéutica que va dirigida a un paciente puede incluir o no el uso de medicamentos. Frente a un caso específico, que implique el uso de medicamentos, el médico está obligado a una serie de consideraciones que requieren de conocimientos clínicos y farmacológicos, de conocimientos de estadística, y del criterio necesario para prescribir el medicamento más adecuado al caso y situación particular.

Esta estrategia de aprendizaje se dirige sobre todo a los estudiantes de pregrado de Medicina que están a punto de iniciar el ciclo clínico. Consiste en una guía para la prescripción razonada, y también contiene un ejemplo ilustrativo. Enseña habilidades que serán necesarias durante toda la actividad profesional. Los estudiantes de postgrado y los médicos también pueden encontrar en ella una fuente de nuevas ideas y quizá un incentivo para el cambio.

Las preguntas y reflexiones que se describen a continuación sólo representan una parte del razonamiento clínico relativo a la decisión terapéutica. Para el adecuado desarrollo de este ejercicio, se presenta primero una historia clínica real, en la que se proporciona la información útil relativa al paciente. Sobre base en esta historia clínica, el estudiante debe dar una respuesta breve y concisa a cada una de las 18 preguntas que se indican. Cada pregunta debe dar lugar a un razonamiento válido fundamentado en la mejor evidencia disponible. Los estudiantes pueden consultar las fuentes de información que consideren más pertinentes al caso clínico y conectarse a la red de internet. Se recomienda que el profesor proponga un caso clínico alternativo (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, epilepsia, tuberculosis) y pida a los alumnos que, bajo su asesoría, den respuesta fundamentada a cada una de las preguntas:

COMPONENTES DEL RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO

1. ¿Cuál es el diagnóstico de este paciente?
2. ¿Se conoce la causa del

padecimiento que aqueja al paciente?

3. ¿Cuál es la fisiopatología de ese padecimiento?
4. ¿Cuáles son los signos y síntomas que se pueden presentar en este padecimiento?
5. ¿Cuáles son las posibles complicaciones agudas y crónicas que pueden presentarse en pacientes con este padecimiento?
6. ¿Cuáles son los distintos tipos de medicamentos disponibles para el tratamiento farmacológico de este padecimiento?
7. ¿Cuál es uno de los medicamentos más eficaces y seguros para tratar este padecimiento?
8. ¿Cuál es el mecanismo de acción de este medicamento?
9. ¿Cuáles es la dosis, vía y la frecuencia de administración más apropiadas?
10. ¿Cuáles son las posibles reacciones adversas con ese medicamento?
11. ¿Cuáles son los factores que en el paciente específico pueden alterar la respuesta farmacológica?
12. ¿Cuáles son los factores que en el paciente específico pueden favorecer la aparición de las reacciones adversas?
13. ¿En este paciente, es necesaria la administración simultánea de varios principios activos?
14. ¿Si tal es el caso, se puede presentar interacción farmacológica entre las sustancias químicas que se administran simultáneamente, y cuáles son las posibles consecuencias?
15. ¿Cuál es el costo mensual aproximado del tratamiento con el medicamento seleccionado?
16. ¿Qué advertencias y consejos se deben brindar al paciente para lograr su cooperación en el manejo de su padecimiento?
17. ¿Cuánto tiempo después del inicio del tratamiento se deben verificar los resultados del mismo?
18. ¿Qué estudios le pediría al paciente en la próxima consulta?

Una vez instaurado el tratamiento farmacológico, el médico estará obligado vigilar la evolución del padecimiento y a una serie de consideraciones adicionales; sólo se mencionan algunas de ellas.

1. ¿Se logró el efecto buscado?
2. ¿Se modificó el curso de la enfermedad?
3. ¿Cuál fue la magnitud del efecto y su relación con la dosis?
4. ¿Cuáles fueron las reacciones adversas y cuál fue su intensidad y
5. gravedad?
6. ¿Cuáles fueron los factores que en el caso particular modificaron la
7. respuesta al medicamento?

CONCLUSIONES

En la actualidad, una forma frecuente de enfrentar el reto de la enseñanza aprendizaje basado en problemas, postula que la farmacología se aprende mejor en el contexto de los problemas clínicos como punto de partida. Esto implica que no se imparten los temas farmacológicos de manera tradicional y que, en lugar de ello, los estudiantes empiezan con un problema clínico específico, por ejemplo, un paciente con hipertensión arterial sistémica u otra patología, y con base en estos casos exploran la variedad de fármacos que pueden ser usados para el diagnóstico y tratamiento de los padecimientos en cuestión. La experiencia de la aplicación del ABP en el currículo médico de Masstrich ha mostrado que:

- 1) El sistema es muy útil para presentar aspectos terapéuticos de la Farmacología, de modo que los estudiantes aprenden acerca de los fármacos al mismo tiempo que estudian las patologías en las cuales ellos están indicados.

- 2) El ABP no solo es apropiado para los casos clínicos, ya que su aplicación en un nivel más básico, particularmente en los tres primeros años del currículo, las bases de la farmacología pueden ser introducidas usando problemas con una orientación más científica.
 - 3) El ABP requiere de la metodología de enseñanza paralela, incluyendo las clases magistrales, para introducir la sistemática de la Farmacología básica y terapéutica.
- Se recomienda que para el cumplimiento de todo lo anterior, el prescriptor debe acceder a fuentes independientes de información farmacológica, desarrollando una estrategia que le permita obtener el mejor beneficio posible de los medicamentos que prescribe. Los malos hábitos de prescripción son el origen de tratamientos inefectivos e inseguros, de exacerbación o alargamiento en tiempo de la enfermedad, de tensión y daño al paciente y de los costos más altos del tratamiento.

REFERENCIAS

- *Manuales departamentales. Departamento de Farmacología Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Programa de estudios teórico-práctico. (tercer año/segundo semestre, 2011-2012). México, 28 de mayo de 2012*
- *Ortego RE. Métodos de Aprendizaje en posgrados de Medicina Aprendizaje Basado en Problemas. Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Cuyo. Campus Virtual FAC-FIUNER – www.fac.org.ar/campus-Ortego R.- Métodos de Aprendizaje en posgrados de Medicina.*
- *Rodríguez-Carranza R, Vidrio H, Campos-Sepúlveda E. La enseñanza de la farmacología en las escuelas de medicina. Situación actual y perspectivas. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México. Gac Méd Méx Vol. 144 No. 6, 2008; 463-72*
- *Díaz-Velíz G, Mora S, Lafuente-Sánchez JV, Gargiulo PA, Bianchi R, Terán C, Gorena D, Arce J, Escanero-Marcen JF. Estilos de aprendizaje de estudiantes de medicina en universidades latinoamericanas y españolas: relación con los contextos geográficos y curriculares. Educ Med 2009, 12 (3): 183-194*
- *Rodríguez Carranza R, Mendoza Patiño N. El razonamiento clínico y el razonamiento farmacológico en medicina. Departamento de Farmacología Facultad de Medicina, UNAM. 2012*
- *Organización Mundial de la Salud. “Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS”. El proceso de la terapéutica razonada. (OMS; 2002; 40 páginas). Disponible en: <http://www.who.int/medicinedocs/en/d/Jh3001s/>. [Consulta: abril 2009].*
- *Ernesto Canciano Chirino, Diuvidys Cruz Suárez, Martín Rapado Vera. Prescripción terapéutica razonada y método clínico, un problema a resolver desde las actuales universidades municipales. Revista de Ciencias Médicas La Habana Vol. 16, No. 1, 2010*
- *Moreno Rodríguez MA. Crisis del método clínico. Rev Cubana Med (periódica en línea). 1998; 37(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol37_2_98/med10298.htm Acceso: 12 enero 2009.*
- *Ilizástigui Dupuy F, Rodríguez Rivera L. El método clínico. La Habana: MINSAP; 1989.*
- *Florez Tazcón FJ. Epistemología o teoría de la medicina Interna. Madrid: Harcourt; 1971*
- *Maldonado JC. Prescripción de medicamentos y problemas en el proceso terapéutico. Rev Med Vozandes 2017; 28: 5-8.*
- *T.P.G. M de Vries, R. H. Henning, H.V. Hogerzeil. “Guía de la buena prescripción -Manual práctico”. OMS. Programa de acción sobre medicamentos esenciales. Ginebra, Switzerland (FICF, OMS/DAP; 1998; 108 páginas); Disponible en: <http://www.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2991s/1.html> [Consulta: abril 2009].*
- *Organización Mundial de la Salud. “Formulario Modelo de la OMS 2004”. 13ª. Edición. 2003.*
- *G. Tamosiunas. Suplemento de la revista noticias-órgano oficial del sindicato médico del Uruguay, 2005*



OXIMETRÍA SU APLICACIÓN EN LOS CELULARES INTELIGENTES

OXIMETRY ITS APPLICATION IN SMART CELL PHONES

Dr. A. Raúl Arévalo Barea*, MD Dory E. Arévalo Salazar**, MD Carlos Villarroel Subieta

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19, coqueluche, bronquiolitis a virus sincitial respiratorio, gripe (influenza), nos puso en la necesidad de un instrumento asequible de detección remota de la desaturación de oxígeno que pueda manejar de forma precisa y lo más segura para la detección y el seguimiento iniciales, advirtiendo a las personas si deben o no buscar atención médica experta. También es inevitable la ocurrencia de privación de O₂ cuando hay períodos prolongados porque esto puede llevar a producir acidosis, inflamación, estrés celular o muerte celular, insuficiencia en la producción de energía por alteraciones en el adenosin trifosfato (ATP).

Es de vital importancia considerar que la hipoxia profunda breve (definida como SaO₂ 50%-70% durante aproximadamente 600 segundos) no se debería asociar con compromiso cardiovascular y es tolerada siempre y cuando la persona esta sana y sin patologías de base, no debería haber efectos nocivos aparentes.

Pero una hipoxia crónica induce a un conjunto de adaptaciones y tensiones que pueden resultar en una mayor tolerancia a la hipoxia o a la enfermedad, como en la adaptación a la altitud o en el síndrome del mal de montaña crónico. En seres humanos sanos, la

hipoxia profunda breve produce un aumento de la ventilación minuto y del gasto cardíaco, pero poca o ninguna alteración en la química sanguínea. Los efectos de la hipoxia profunda aguda sobre el sistema nervioso central incluyen disminución transitoria del rendimiento cognitivo, basado en alteraciones en la atención provocadas por interrupciones de la conectividad cerebral frontal/central. Sin embargo, siempre que no haya disminución del gasto cardíaco o isquemia, la hipoxemia profunda breve en seres humanos sanos se tolera bien sin evidencia de acidosis o deterioro cognitivo duradero.

Las enfermedades por diferentes virus, bacterias, hongos, parásitos, como también enfermedades en que las vías respiratorias donde se inflaman, estrechan y ocurre mayor producción de mucosa de lo normal, lo que conlleva dificultad a la respiración (por ej.: asma), en el caso de una infección respiratoria causada por el virus SARS-CoV2, el cual genera una cascada de eventos sistémicos, afectando diferentes órganos y tejidos. (1,2,3,4)

Nuestro objetivo en este artículo es presentar los argumentos necesarios para poder considerar como una herramienta fácil de manejar en un aparato como el smartphone inteligente (CI), en el que se puede incorporar la

* Hospital Materno Infantil. Pediatra. Gerencia y Gestión Logística Farmaceutica. Gerente Marketing Salud. Jefe Depto Enseñanza e Investigacion Hospital de Especialidades Materno Infantil. E-mail: luar999@hotmail.com

** MD, Residente de patología anatómica y patología clínica, PGY-3. Universidad de Arizona, Banner University Medical Center*** MD. Residente de patología anatómica y patología Clínica, PGY-1. Universidad de Arizona, Banner University Medical Center

aplicación para que pueda realizar la oximetría en cada persona.

Hemos realizado una revisión actualizada de los efectos de la hipoxemia en diferentes órganos y sistemas principales que sea de utilidad como material de referencia para profesionales y estudiantes de la salud.

Para esto realizamos una búsqueda bibliográfica en los portales Cochrane, MedLine, PubMed, MedScape, Scielo, Google Scholar, y Springer Link7, así como en los sitios donde se almacena, organiza, mantiene y se difunde información digital8,, habitualmente archivos informáticos, que pueden contener trabajos científicos, conjuntos de datos o software, y sobre un total de 150 artículos, seleccionamos, de estos utilizamos 70 artículos ^(5,8,13,15) para esta revisión en base a su relevancia.

ANTECEDENTES:



Takuo Aoyagi nacido el 14 de febrero de 1936 en la Prefectura de Niigata, Japón, en 1958 se graduó en la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Niigata con grado en ingeniería eléctrica. Primero su sueño era hacer un sensor de saturación de oxígeno en la sangre para ventilación artificial, y para lograr esto investigo sobre la oximetría.

En 1972, Takuo Aoyagi, ingeniero eléctrico de la empresa Nihon Kohden en Tokio, realiza varios estudios sobre la medición del gasto cardíaco de forma no invasiva mediante el método de dilución de tinte utilizando un oxímetro de oído disponible comercialmente. Compensó las señales roja e infrarroja para cancelar el ruido del pulso que impedía medir con precisión el lavado del tinte. Descubrió que los cambios en la saturación de

oxígeno anulaban la cancelación de su pulso. Luego se dio cuenta de que estos cambios pulsátiles podrían usarse para calcular la saturación a partir de la relación de los cambios de pulso en el rojo y el infrarrojo. Sus ideas, ecuaciones e instrumentos fueron adaptados, mejorados y comercializados con éxito por Minolta alrededor de 1978, estimulando a otras empresas a mejorar aún más y comercializar los oxímetros de pulso en todo el mundo a mediados de la década de 1980.

La oximetría de pulso es una técnica rápida y no invasiva que permite valorar la continua oxigenación, y esto permite detectar cambios súbitos e inesperados en el estado clínico de una persona sana como también en una enferma.

Los oxímetros de pulso actuales permiten medir la cantidad de luz roja e infrarroja en un área de flujo sanguíneo pulsátil. Esto es debido a que la luz roja es absorbida principalmente por la sangre desoxigenada y la luz infrarroja es absorbida principalmente por la sangre oxigenada, con estos parámetros se puede medir el fenómeno de la proporción de absorción de la luz a través del cual un cuerpo absorbe radiaciones determinadas longitudes de onda. ^(1,2,3)

Debido a que la cantidad de luz absorbida varía con cada onda de pulso, la diferencia de medición entre 2 puntos en la onda de pulso ocurre en el flujo sanguíneo arterial, con más de varios cientos de mediciones por segundo. Esto se compara con los valores basales, dando tanto la saturación de oxígeno de oximetría de pulso (SpO_2) como la frecuencia del pulso.

El oxímetro de pulso extrae y muestra SpO_2 además de la frecuencia cardíaca en la forma de una onda fotopletomografía (PPG) que está basada en un sistema optoelectrónico⁴ formado por un diodo emisor de luz (light emitting diode [LED]) y un elemento receptor (fototransistor), cada 3 a 6 segundos. La sonda del oxímetro tiene 2 lados, un lado es del pulso que contiene 2

diodos emisores de luz que transmiten 2 longitudes de onda de luz, y el otro lado contiene un fotodetector. La luz roja a 660 nm y la luz infrarroja cercana (NIR) a 940 nm se transmiten a través del tejido (piel, arterias, capilares, venas, huesos y grasa), y la luz que no se absorbe es detectada por el fotodetector en el lado opuesto. ⁽⁷⁾

Resultando que la oximetría de pulso es un parámetro de monitoreo estándar para los anestesiólogos en todos los casos que realizan anestesia. Es además importante considerar en las personas internadas en un hospital según la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) presentan factores de riesgo respiratorio, y si usan gabapentina, pregabalina, pueden sufrir graves alteraciones respiratorias, en especial si se usan los opioides.

El oxímetro de pulso (conocido también como «saturómetro») es un dispositivo pequeño que permite medir cuánto oxígeno contiene la sangre sin necesidad de extraerla mediante un con una aguja, al cual la denominaremos “nivel de saturación de oxígeno” (SatO₂). El porcentaje testado nos indica cuánto oxígeno transporta la sangre en relación al máximo que sería capaz de transportar. En circunstancias normales, el valor debe ser mayor del 85% en la altura y de 95% a nivel del mar. También considerar que algunas personas con padecimientos preexistentes sean cardíacos o pulmonares podrían tener una lectura basal mucho más baja ^(4,5,6).

Los oxímetros modernos miden la cantidad de luz roja e infrarroja en un área de flujo sanguíneo pulsátil ^(23,24,25,26).

Debido a que la sangre desoxigenada absorbe principalmente la luz roja y la sangre oxigenada absorbe principalmente la luz infrarroja, se puede medir la relación de absorción. Debido a que la cantidad de luz absorbida varía con cada onda de pulso, la diferencia de medición entre 2 puntos en la onda de pulso ocurre en el flujo sanguíneo arterial, con más de varios cientos

de mediciones por segundo. Esto se compara con los valores de referencia, dando tanto la saturación de oxígeno de la oximetría de pulso (SpO₂) como la frecuencia del pulso.

Los oxímetros de pulso extraen y muestran la SpO₂ y la frecuencia cardíaca además la forma de onda fotopletomográfica (PPG) cada 3 a 6 segundos. Un lado de la sonda del oxímetro de pulso contiene 2 diodos emisores de luz que transmiten 2 longitudes de onda de luz, y el otro lado contiene un fotodetector. ^[7, 15, 16, 19]

La luz roja a 660 nm y la luz infrarroja cercana (NIR) a 940 nm se transmiten a través de los tejidos (piel, arterias, capilares, venas, huesos y grasa), y la luz que no se absorbe es detectada por el fotodetector del lado opuesto.

Los oxímetros actuales

El equipo utilizado para la oximetría de pulso incluye lo siguiente:

- Unidad de monitoreo
- Sensor de sonda

Actualmente, los 2 tipos básicos de sondas de oxímetro de pulso son sondas de transmisión y sondas de reflectancia ^(20,21,22,23).

PUEDEN SER FACTORES INTERFERENTES DE ERROR O MAL FUNCIONAMIENTO DEL OXÍMETRO:

1. Presencia de esmalte y uñas artificiales: se debe quitar el esmalte para una correcta lectura, ya que puede causar lecturas falsas
2. Manos frías: tratar de calentar ligeramente la extremidad frotando sobre la piel
3. Pulsación venosa significativa, como puede ocurrir en la insuficiencia de la válvula tricúspide en el corazón y la congestión venosa
4. Interferencia ambiental: vibración a 0.3 – 3.5 Hz, movimiento excesivo
5. Uso como tintes intravenosos como el azul de metileno y el verde de indocianina, que pueden colorear el

suero en la sangre e interferir con el espectro de absorción de luz y afectar las lecturas.

6. Las dishemoglobinemias (carboxihemoglobina, metahemoglobina) cambian el color y el espectro de absorción de la sangre y, por lo tanto, causan lecturas falsas. En ese caso, se debe usar un cooxímetro para la confirmación.
7. Factor ambiental a considerar es la contaminación lumínica, como la luz ambiental y la luz emitida por otras sondas, lo que puede causar interferencias y lecturas inexactas. Por lo tanto, el sitio o la sonda deben ser verificados. ^(4,11,12,6)
8. Realizar una lectura correcta. Si no se tiene cuidado con la colocación adecuada, se puede confundir el nivel de oxígeno de 98% e interpretar como 86%, simplemente por estar al revés

SONDAS DE TRANSMISIÓN

Con las sondas de transmisión, el emisor de luz y el sensor se colocan uno frente al otro en el tejido pulsátil, como un dedo o una oreja. Las luces utilizadas para medir la oxigenación del tejido generalmente se colocan frente a un detector que rodea aproximadamente 5-10 mm de tejido que contiene flujo sanguíneo pulsátil, como la punta del dedo o el lóbulo de la oreja. ^(29,30,31)

Las indicaciones para la oximetría de pulso incluyen las siguientes:

- Afecciones respiratorias
- Síndrome de dificultad respiratoria
- Intubación endotraqueal
- Paro cardíaco
- Sedación/analgesia
- Trastornos del sueño/apnea del sueño
- Derivaciones en cardiopatías cianóticas
- Asma – enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

LECTURAS INEXACTAS

Diversas situaciones pueden causar una lectura errónea de SpO₂, especialmente con el uso de sondas de transmisión. Los pigmentos más oscuros de la piel, ciertos esmaltes de uñas, dishemoglobinemias (por ejemplo, carboxihemoglobina, metahemoglobina), tintes intravenosos (por ejemplo, azul de metileno), hipoperfusión e hipoxia (especialmente con lecturas de SpO₂ menor 80%) pueden causar errores. También se ha demostrado que el movimiento y la exposición a la luz ambiental o excesiva causan lecturas erróneas de SpO₂.

TIEMPO DE LECTURA DE LA SpO₂

Al realizar en las extremidades distales:

1. Las mediciones de los dedos se realizan en un tiempo de alrededor de 30 segundos.
2. La medición en los dedos del pie se realizarán hasta 90 segundos. ^(30,31,32)
3. Tener precaución al interpretar SpO₂ durante cambios rápidos en los niveles de oxigenación.

OXIMETRIA EN RECIEN NACIDOS:

En nuestros recién nacidos, debemos considerar que dedos o la oreja generalmente son muy pequeños, entonces podemos colocar el saturómetro sobre la palma de la mano y/o la planta del pie.

Ahora tenemos la posibilidad de usar un sistema de oxímetro de cámara en teléfonos inteligentes (TI) modificado como una herramienta de detección para la hipoxemia, donde también se puede calcular si una persona tiene un nivel de SpO₂ por debajo del umbral de 85% en la altura y de 92%, 90% y 88% a nivel del mar. ^(33,34,35,36) Un valor de oximetría de pulso por debajo de 85% (3,500 mts/nm), o 90% (nivel del mar), la SpO₂ son umbrales que nos pueden sugerir la necesidad de atención médica, pero otros umbrales podrían ser valiosos clínicamente.

Hemo hallado durante nuestra investigación la existencia de monitores

de SpO2 basados en los teléfonos inteligentes (TI), especialmente aquellos que dependen solo de hardware incorporado sin modificaciones, y brindan la oportunidad para detectar y monitorear afecciones respiratorias en contextos donde los oxímetros de pulso están menos disponibles.

Los recursos basados en teléfonos inteligentes para monitorear la saturación de oxígeno en la sangre han sido explorados anteriormente, empleando varias soluciones utilizadas para recopilar y estabilizar la señal PPG1, aumentar el sensor de cámara de banda ancha con filtro IR2 y filtrar la señal resultante para la corrección de ruido o valores atípicos. ⁽³⁾ . Algunas soluciones requieren hardware adicional, como un filtro de color o una fuente de luz externa, ^(1, 2,4,6) , mientras que otras se basan únicamente en el hardware incorporado del smartphone y emplean técnicas de software para procesar la señal PPG3. ^(7,11) Trabajos previos indican que existe la posibilidad de que los monitores de SpO2 basados en teléfonos inteligentes llenen los vacíos en el acceso a la atención, pero carecen de datos de validación en una gama completa de niveles de SpO2 clínicamente relevantes. Si bien las técnicas de evaluación previas para estos estudios basados en teléfonos inteligentes permiten hacer una técnica de vigilancia personal, en los próximos años se alcanzará la obtención de resultados muy confiables. Lo que es determinante es que de 100 personas 80 utilizan teléfonos celulares, lo que significa que muy bien se aplicaría el axioma de prevenir antes de curar, interpretado como cada persona tendrá a su alcance un instrumento de alerta, lo que demanda de forma inmediata la atención médica correspondiente.

CONCLUSIONES

Los resultados de clasificación de este estudio indican una dirección a considerar para permitir una detección más accesible de la hipoxemia a través de teléfonos inteligentes no

modificados. Teniendo en cuenta la posición única de los teléfonos inteligentes en los bolsillos de miles de millones de personas en todo el mundo, sería útil no sólo reproducir la función de un oxímetro de pulso en el software, sino también proporcionar una pantalla inicial para niveles bajos de SpO2 clínicamente significativos. Es importante considerar este potencial, ya que las aplicaciones de software ya se están utilizando de esta manera incluso cuando esas aplicaciones no han sido aprobadas los requisitos reglamentarios de la FDA. El sistema es el primer sensor de cámara de teléfono inteligente no modificado que informa precisión en niveles inferiores al 85 % de SpO2 y logró una sensibilidad relativamente alta (81 %) y especificidad (79 %) al clasificar sujetos con SpO2 por debajo de 85% y en la altura menor a 90 %.

Este proceso de predicción de SpO2, que incluye hardware de teléfonos inteligentes, aplicaciones de software personalizadas, procesamiento de datos, aprendizaje profundo y evaluación. En general, el modelado de CNN funcionó bien con estos datos de entrada, aprendiendo una función que aproxima los datos de forma no lineal.

Además, investigamos en la literatura revisada y encontramos que si la frecuencia cardíaca (FC) o la frecuencia respiratoria (FR), que se correlacionan con caídas agudas en la SpO2, fueron factores importantes que contribuyeron a la precisión del modelo. También hallamos que los investigadores descubrieron que codificar los datos de entrada como 3 latidos a 60 lpm, eliminando efectivamente la frecuencia cardíaca como una característica discernible de los datos de entrada, solo redujo la precisión del modelo en 0,35 a un MAE promedio = 5,35 (σ = 2,20), lo que indica que la FC no fue un factor importante que contribuyó al rendimiento del modelo, el FR no se codificó en los datos de entrada, ya que 3 seg. no es tiempo suficiente para ver un solo ciclo de respiración para los sujetos que descansan en una posición

reclinada. En general, este nivel de desempeño en una muestra de sujetos de prueba relativamente pequeña ($n = 6$ sujetos con $s = 12108$ muestras totales) indica que la precisión del modelo podría aumentar si se recolectaran más muestras de entrenamiento de experimentos de FiO_2 más variados, lo que representa una gama más amplia de usuarios potenciales del sistema.

Elección del dedo para colocar el oxímetro



REFERENCIAS

1. Review npj/digital medicine. www.nature.com/npjdigitalmed. SMARTPHONE CAMERA OXIMETRY IN AN INDUCED HYPOXEMIA STUDY
2. Jason S. Hoffman 1,7, Varun K. Viswanath 2,3,7, Caiwei Tian 1, Xinyi Ding4, Matthew J. Thompson5, Eric C. Larson 4, Shwetak N. Patel1,6 and Edward J. Wang2,3. Artículo con open permitido.
3. FDA U.S. FOOD / DRUG PULSE OXIMETERS – PREMARKET NOTIFICATION SUBMISSIONS U.S. Pulse oximeters-premarket notification submissions [510 (k) s]: guidance for industry and food and drug administration staff, US Department of Health and Human Services (2013).
4. PubMed. SCIENCE DIRECT. AN EVALUATION OF PULSE OXIMETRY IN PREHOSPITAL CARE. Effects of acute, profound hypoxia on healthy humans: implications for safety of tests evaluating pulse oximetry or tissue oximetry performance. Anesthesia Analgesia Welch, J., DeCesare, R. & Hess, D. Respir Care 35, 584 (1990).
5. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Reliability of pulse oximetry during progressive hypoxia, cardiopulmonary resuscitation and recovery in a model of neonatal hypoxic cardiac arrest in piglets. Reliability of pulse oximetry during progressive hypoxia, cardiopulmonary resuscitation and recovery in a model of neonatal hypoxic cardiac arrest in piglets.
6. Hassan MA, Weber C, Waitz M, Huang L, Hummler HD, Mendler MR. Neonatología. 2017;112(1):40-46. doi: 10.1159/000456648. Publicación electrónica del 3 de marzo de 2017. PMID: 28253519
7. Siddiqui T., Morshed B. I., Severity classification of chronic obstructive pulmonary disease and asthma with heart rate and spo2 sensors, 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) (IEEE, 2018), pp. 2929–2932.
8. Wilson V. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis, Emergency Nurse 20 (2012).
9. Kline, J. A. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. Am. J. Med. 115, 203 (2003).
10. Zisman, D. A. et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. Respiratory Med. 101, 2153 (2007).
11. Carni, DL, Grimaldi, D., Sciammarella, PF, Lamonaca, F. & Spagnuolo, V. Configuración de factores de escala de ppg para la evaluación de spo2% mediante teléfono inteligente, Simposio internacional IEEE sobre mediciones y aplicaciones médicas (MeMeA) de 2016 (IEEE, 2016), págs. 1–5.
12. Bui, N. y col. Medición de spo2 basada en teléfonos inteligentes aprovechando la separación de longitudes de onda y la compensación de cromóforos. Transmisión ACM. Red de sensores. 1 (2020).
13. Bui, N. y col. Medición de spo2 basada en teléfonos inteligentes aprovechando la separación de longitudes de onda y la compensación de cromóforos. Transmisión ACM. Red de sensores. 16, 1 (2020).
14. Ding, X., Nassehi, D. y Larson, EC Medición de la saturación de oxígeno con cámaras de teléfonos inteligentes mediante redes neuronales convolucionales. IEEE J. Biomed. Informática de la Salud 23, 2603 (2018).
15. Mendelson, Y. & Ochs, BD Oximetría de pulso no invasiva que utiliza fotopleetismografía de reflectancia de la piel. Traducción IEEE. Biomédica. Ing. 35, 798 (1988).
16. Tayfur, İ. & Afacan, MA Fiabilidad de las mediciones de parámetros vitales con teléfonos inteligentes: un estudio prospectivo utilizando un método de referencia. Soy. J. Emerg. Medicina. 37, 1527 (2019).

17. Scully, CG y cols. Monitorización de parámetros fisiológicos a partir de registros ópticos con teléfono móvil. Traducción IEEE. Biomédica. Ing. 59, 303 (2011).
18. Tomlinson, S., Behrmann, S., Cranford, J., Louie, M. y Hashikawa, A. Precisión de la oximetría de pulso basada en teléfonos inteligentes en comparación con la oximetría de pulso de grado hospitalario en niños sanos. *Telemed. e-Salud* 24, 527 (2018).
19. Nemcova, A. y col. Monitorización de la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno en sangre y la presión arterial mediante un teléfono inteligente. *Proceso de Señales Biomédicas. Control* 59, 101928 (2020).
20. Sun, Z., He, Q., Li, Y., Wang, W. & Wang, RK Medición robusta de saturación de oxigenación periférica sin contacto mediante fotopletomografía de imágenes habilitada para teléfonos inteligentes. *Biomédica. Óptica Expr.* 12, 1746 (2021).
21. Kateu, F., Jakllari, G. & Chaput, E., Chaput, Smartphox: Oximetría de pulso basada en teléfonos inteligentes utilizando una metarregión de interés, Conferencia internacional IEEE de 2022 sobre informática y comunicaciones generalizadas (PerCom) (IEEE, 2022), págs. 130-140.
22. Luks, AM & Swenson, ER Oximetría de pulso para el seguimiento de pacientes con covid-19 en casa. posibles dificultades y orientación práctica. *Ana. Soy. Soc torácico.* 17, 1040 (2020).
23. Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU., et al. Envíos de notificaciones previas a la comercialización de oxímetros de pulso [510 (k) s]: orientación para la industria y el personal de la administración de alimentos y medicamentos, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. (2013).
24. Welch, J., DeCesare, R. & Hess, D. Oximetría de pulso: instrumentación y aplicaciones clínicas. *Respir Care* 35, 584 (1990).
25. Bickler, PE y cols. Efectos de la hipoxia aguda y profunda en humanos sanos: implicaciones para la seguridad de las pruebas que evalúan el rendimiento de la oximetría de pulso o de la oximetría tisular. *Anestesia Analgesia* 124 146 (2017).
26. Siddiqui T., Morshed BI, Clasificación de gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma con sensores de frecuencia cardíaca y spo2, 2018, 40.a Conferencia Internacional Anual de la Sociedad de Ingeniería en Medicina y Biología (EMBC) del IEEE (IEEE, 2018), págs. 2932.
27. Wilson V. Diagnóstico y tratamiento de la cetoacidosis diabética, *Enfermera de Emergencia* 20 (2012).
28. Kline, JA Uso de la oximetría de pulso para predecir complicaciones hospitalarias en pacientes normotensos con embolia pulmonar. *Soy. J. Med.* 115, 203 (2003).
29. Zisman, DA y cols. Predicción de hipertensión pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática. *Medicina respiratoria.* 101, 2153 (2007).
30. Xieet J. et al. Asociación entre hipoxemia y mortalidad en pacientes con covid-19, *Mayo Clinic Proceedings* (Elsevier, 2020).
31. Moore, M. y col. Predictores de resultados adversos en infecciones no complicadas del tracto respiratorio inferior. *Anales de la familia Med.* 17, 231 (2019).
32. Alexander, JC, Minhajuddin, A. y Joshi, GP Comparación de monitores de signos vitales basados en aplicaciones para teléfonos inteligentes sin hardware externo versus aquellos utilizados en la práctica clínica: un ensayo prospectivo. *J.Clin. Monitor. Computadora.* 31, 825 (2017).
33. Modi, AM, Kiourkas, RD, Li, J. & Scott, JB Fiabilidad de la oximetría de pulso de un teléfono inteligente en sujetos con riesgo de hipoxemia. *Atención respiratoria* 66, 384 (2021).
34. Hudson, J. Pruebas de usabilidad de un prototipo de oxímetro telefónico con proveedores de atención médica en entornos de recursos médicos altos y bajos. *Anestesia* 67, 957 (2012).
35. Kanakasabapathy, MK et al. Un ensayo de diagnóstico automatizado basado en teléfonos inteligentes para análisis de semen en el lugar de atención. *Ciencia. Traducción Medicina.* 9, eaai7863 (2017).
36. Laksanasopin, T. et al. Un dongle de teléfono inteligente para el diagnóstico de enfermedades infecciosas en el lugar de atención. *Ciencia. Traducción Medicina.* 7, 273re1 (2015).



USO DE INHIBIDORES DE SGLT 2 EN PACIENTES CON NEFROPATÍA DIABÉTICA

Dr. Guillermo Urquiza Ayala¹, Dra. Milenca Valentina Henao Sanjines²

RESUMEN

El tratamiento antidiabético oral ha sido un reto en el manejo de la diabetes mellitus. Los pacientes con algún grado de enfermedad renal crónica corren serios riesgos de hipoglucemia, sin embargo, los inhibidores del transportador de glucosa SGLT2 suponen un nuevo abordaje terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2. Estudios en modelos experimentales de diabetes han demostrado que la inducción de glucosuria revierte la glucotoxicidad, restaura la normoglucemia, y mejora el funcionamiento de la célula beta y la sensibilidad a la insulina. Por lo tanto, se constituyen en una alternativa segura en estos pacientes.

Palabras clave: antidiabéticos orales, enfermedad renal crónica, hipoglucemia.

ABSTRACT

Oral antidiabetic treatment has been a challenge in the management of diabetes mellitus in patients with some degree of chronic kidney disease due to the constant risks of hypoglycemia; however, glucose transporter SGLT2 inhibitors represent a new therapeutic approach to diabetes mellitus. Type 2, studies in experimental models of diabetes have shown that the induction of glycosuria reverses glucotoxicity, restores normoglycemia, and improves beta cell function and insulin sensitivity.

Keywords: Oral antidiabetic, chronic kidney disease, hypoglycemia.

INTRODUCCION

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia, que resulta de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambos. Estos defectos se asocian con daño a largo plazo como disfunción e insuficiencia de diferentes órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos. El deterioro de la secreción de insulina y los defectos en la acción de la insulina coexisten con frecuencia en el mismo paciente y, a menudo, no está claro qué anomalía, si es que es la única, es la causa principal de la hiperglucemia¹.

El daño a nivel renal se traduce como nefropatía diabética. Es una de las complicaciones más frecuentes y graves de la diabetes mellitus asociándose con una mayor morbilidad y mortalidad, la historia natural de la nefropatía diabética se basa principalmente en la propuesta de Mogensen, siendo la microalbuminuria el primer trastorno que se presenta en personas que padecen esta complicación seguido por macroalbuminuria y disminución de la función renal. Sobre esta base, la detección y el diagnóstico de la nefropatía diabética todavía se basan en la evaluación de la albuminuria; sin embargo, todo este deterioro es producido principalmente por la

1. Jefe de la Unidad de Medicina Interna, Hospital de Clínicas.

2. Nefróloga, Hospital de Clínicas.

hiperglucemia, esta provoca una respuesta proinflamatoria en las células tubulares y los podocitos que se caracteriza por la secreción de quimiocinas que desencadenen la inflamación renal y posteriormente el daño renal crónico². Se ha demostrado que la estrategia básica de manejo para evitar o retrasar la nefropatía diabética, es el control estricto de la glucemia, por lo que se han desarrollado diferentes familias de fármacos antidiabéticos, cada una de las cuales tiene dianas terapéuticas distintas, como las sulfonilureas, las meglitinidas, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), los cuales básicamente promueven la liberación de insulina por parte del páncreas.

Todos los antidiabéticos orales tienen características e indicaciones diferentes en pacientes con enfermedad renal teniendo en cuenta que la mayoría no se pueden usar en estadios avanzados como por ejemplo las sulfonilureas, estas presentan como principal efecto secundario la hipoglucemia y algunos como la glipizida y la glimepirida son de eliminación fundamentalmente renal por lo que se recomienda evitarlos en insuficiencia renal desde estadio 3,4 y 5. Por otra parte la metformina no está recomendada en insuficiencia renal si el aclaramiento de creatinina está alterado, en valores menores a 30 mL/min/1,73 m²⁴.

INHIBIDORES DE SGLT 2

Por ese hecho se han desarrollado los inhibidores de SGLT2, una clase farmacológica novedosa de antidiabéticos orales. Estos fármacos tienen el perfil más amplio de seguridad en el tratamiento en la diabetes mellitus tipo 2 con grado de enfermedad renal crónica. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) tienen como característica principal que bloquean la reabsorción de glucosa a nivel del túbulo renal aumentando su excreción por la orina³. Debido a su mecanismo de acción único,

los inhibidores de SGLT2 tienen varios efectos renales como cambios en la reducción de peso y de presión arterial son las acciones nefroprotectoras indirectas más relevantes⁵.

De los inhibidores de SGLT2, el más desarrollado y usado en la actualidad es la **dapagliflozina**. Tomando en cuenta que la hipoglucemia habitualmente es una barrera a la hora de plantear estrategias de control glucémico óptimo, en este tipo de antidiabético se evidencia como la inhibición de SGLT2 es completamente independiente de la secreción de insulina, por lo tanto, no hay aumento del riesgo de hipoglucemia por lo que se recomienda en los pacientes con falla renal crónica, incluso con tasas de filtrado glomerular muy bajas. La combinación de dapagliflozina con insulina y algún otro agente antidiabético oral puede producir hipoglucemias en números poco significativos. Los estudios con dapagliflozina no se relacionaron con toxicidad renal aguda ni con deterioro de la función renal, por lo que se consideran fármacos seguros y adecuados en este tipo de pacientes.

Otro de los inhibidores SGLT2, la **canagliflozina**, se evaluó en el estudio CANVAS. Se limita a las personas con función renal preservada y particularmente con tasa de filtración glomerular estimada (TFG) < 45 mL/min/1.73m² de igual manera como en un subanálisis del ensayo EMPA-REG OUTCOME se investigaron los efectos renales a largo plazo con este fármaco⁷. Se demostró reducciones significativas de las concentraciones de hemoglobina glucosilada y de glucosa de ayuno respecto a la línea basal además de reducción moderada de la presión arterial. La hipoglucemia es en general de baja incidencia y ocurre en los casos de combinación de canagliflozina con insulina o sulfonilureas. Un problema detectado son las infecciones genitales micóticas de intensidad leve a moderada, así como más infecciones urinarias en estos pacientes. Otro fármaco de este grupo es la **empagliflozina** que mostró similares resultados en

cuanto a la reducción de la glucemia y efectos adversos. Actualmente se está desarrollando estudios con **ipragliflozina** con buenos resultados.

CONCLUSIONES

Los inhibidores del cotransportador tipo 2 de sodio-glucosa son una alternativa en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, con estudios que muestran

la eficacia y la seguridad de este grupo farmacológico. La disminución de la hemoglobina glicosilada A1C, la reducción del peso corporal y los niveles de presión arterial los ubican actualmente como una de las alternativas terapéuticas más importantes para el manejo de la diabetes, en especial en pacientes con algún grado de nefropatía diabética.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association; *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 1 January 2011; 34 (Supplement_1): S62-S69. <https://doi.org/10.2337/dc11-S062>
2. Samsu N. *Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. *Biomed Res Int*. 2021 Jul 8;2021:1497449. doi: 10.1155/2021/1497449. PMID: 34307650; PMCID: PMC8285185.
3. Arroyo D, Goicoechea Diezandino M. Fármacos antidiabéticos en la Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/512>
4. MANEJO PRACTICO DE ANTIDIABETICOS ORALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL. (s/f). *Revistanefrologia.com*. Recuperado el 28 de marzo de 2023, de <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699506020237>
5. Salinas-Lezama, Erika, Seniscal-Arredondo, Daniel, Alarcón-Sotelo, Alejandra, Díaz-Greene, Enrique Juan, & Rodríguez-Weber, Federico Leopoldo. (2019). Efectos nefrológicos de los SGLT2. ¿Qué sabemos hasta ahora?. *Medicina interna de México*, 35(3), 379-388. Epub 05 de marzo de 2021. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2443>
6. Pérez López, G., González Albarrán, O., & Cano Megías, M. (2010). Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2): from familial renal glucosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*, 30(6), 618-625. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Sep.10494>
7. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Feb 1;35(2):274-282. doi: 10.1093/ndt/gfz290. PMID: 32030417; PMCID: PMC7005525.



EL METAANÁLISIS EN LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA MÉDICA

Ac. Dr. Oscar Vera Carrasco*

RESUMEN

Las revisiones sistemáticas y los *metaanálisis* se han consolidado como una herramienta fundamental para la práctica clínica basada en la evidencia. Inicialmente, el metaanálisis fue propuesto como una técnica que podría mejorar la precisión y la potencia estadística de la investigación procedente de estudios individuales con pequeño tamaño muestral. Sin embargo, uno de sus principales inconvenientes es que suelen comparar no más de 2 intervenciones alternativas a la vez. Los «metaanálisis en red» utilizan técnicas novedosas de análisis que permiten incorporar la información procedente de comparaciones directas e indirectas a partir de una red de estudios que examina los efectos de diversos tratamientos de una manera más completa. Pese a sus potenciales limitaciones, su aplicación en epidemiología clínica podría ser potencialmente útil en situaciones en las que existen varios tratamientos que se han comparado frente a un comparador común.

Además, estas técnicas pueden ser relevantes ante una pregunta clínica o de investigación cuando existen múltiples tratamientos que deben ser considerados, o cuando se dispone tanto de información directa como indirecta en el cuerpo de la evidencia.

Palabras clave: Metaanálisis, Comparaciones mixtas, Comparaciones múltiples, Síntesis de evidencia, Revisión sistemática.

ABSTRACT

Systematic reviews and meta-analyses have been established as fundamental tools for evidence-based clinical practice. Initially, meta-analysis was proposed as a technique that could improve the precision and statistical power of individual studies research, with small sample sizes. However, one of its main drawbacks was related to usually comparing only 2 alternatives at a time. “Network meta-analyses” uses novel analytical techniques that allow information from direct and indirect comparisons to be incorporated from a network of studies that examine the effects of various treatments in a more comprehensive way. Despite potential limitations, its application in clinical epidemiology would most likely be useful in situations where there are several treatments that need to be compared against a common comparator.

In addition, these techniques may be relevant to answer research questions that involve multiple treatments, or when both direct and indirect information are available in the body of evidence.

Keywords: *Meta-analysis, Mixed comparisons, Multiple comparisons, Evidence synthesis, Systematic review.*

* Profesor Emérito de Pre y Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.
Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva

INTRODUCCIÓN

El metaanálisis es una técnica estadística que combina y resume los resultados de varios estudios individuales para lograr sintetizar sus resultados. Por tanto, se utiliza el termino para describir la técnica estadística. En medicina clínica lo que resume es la diferencia de efecto entre dos intervenciones médicas, generalmente algún tratamiento reciente y potencialmente útil frente a otro tratamiento ya contrastado y asentado en la práctica médica habitual. Un buen metaanálisis ocupa el escalón más elevado en la Medicina basada en la evidencia.¹

En otros términos, el metaanálisis es una técnica estadística que permite sintetizar la evidencia procedente de estudios disponibles sobre un tema de interés o pregunta de investigación concreta en el marco de una revisión sistemática previa.^{2, 3} La revisión sistemática y el metaanálisis se han consolidado durante las últimas décadas como una herramienta fundamental para la práctica asistencial y la salud pública basada en la evidencia, pero uno de sus principales inconvenientes es que generalmente no permite comparar más de dos tratamientos alternativos a la vez.

En ámbitos de la práctica clínica en los que existen múltiples alternativas de tratamiento que compiten entre sí el metaanálisis tradicional no puede proporcionar información sobre los efectos relativos de todos los tratamientos disponibles de una manera simultánea.^{4, 5, 6} La razón fundamental para hacer un metaanálisis dada por Mulrow es “aumentar el poder y la precisión a la hora de valorar los efectos de un tratamiento y los riesgos a su exposición”.

Las revisiones sistemáticas son herramientas fundamentales de la medicina basada en evidencias (MBE). Como se sabe, dos de los pasos principales de la MBE se refieren a la búsqueda y la lectura crítica de los estudios que apoyarán las decisiones

médicas sobre aspectos relacionados principalmente con el diagnóstico, tratamiento o pronóstico. La ventaja de leer este tipo de investigación es que los lectores en lugar de varios estudios originales sobre un mismo tema tienen la posibilidad de leer solamente uno, donde se compilan, analizan críticamente y se sintetizan los hallazgos de esas investigaciones.⁷

El termino metaanálisis no es sinónimo de revisión sistemática, es solo una parte de la revisión. Metaanálisis es una técnica estadística que combina los resultados de diversos estudios individuales para lograr sintetizar sus resultados y dar una estimación global. Algunas publicaciones llamadas metaanálisis no son revisiones sistemáticas. Una revisión sistemática, a menudo, se llama “revisión”. David Sackett (Tabla 1) hace una distinción entre revisión sistemática, revisión y metaanálisis. Se utiliza el término “revisión sistemática” para el proceso entero y el de “metaanálisis” para la técnica estadística específica que combina los resultados.⁸

Revisión	“el término general para todo intento que sintetice los resultados y las conclusiones de dos o más publicaciones relacionadas con un tema dado”.
Sistemática	“cuando una revisión se esfuerza en la identificación exhaustiva, a través de toda la literatura de un tema dado, valorando su calidad y sintetizando sus resultados”
Metaanálisis	“cuando una revisión sistemática incorpora una estrategia estadística específica para reunir los resultados de varios estudios en una sola estimación”

Fuente: Sackett, D et al. *Clinical Epidemiology: A basic science for clinical medicine* 2nd ed. Little, Brown & Company, 1991

Es un conjunto de herramientas estadísticas, que son útiles para sintetizar los datos de una colección de estudios. El metaanálisis se inicia recopilando estimaciones de un cierto efecto (expresado en un índice de tamaño del efecto, como la diferencia de medias tipificada, la razón de riesgo, o la correlación) de cada estudio.² Lo que permite valorar estos efectos en contexto: si el tamaño del efecto es consistente, el efecto del tratamiento puede ser considerado como fuerte y el tamaño del efecto se estima con mayor precisión que con un solo estudio. Si el tamaño del efecto varía, esa variación puede ser descrita y, potencialmente explicada.⁹

En otros términos, el Metaanálisis es una técnica estadística que combina datos de múltiples estudios de un tópico particular. Por lo tanto, los metaanálisis desempeñan un rol fundamental en la práctica de la medicina basada en evidencia. Comparado con otros diseños de estudios (como ensayos aleatorizados controlados o estudios de cohorte), el metaanálisis se sitúa en la cima de la pirámide de los «niveles de evidencia de la medicina basada en evidencia». ¹⁰

Los meta-análisis comenzaron a aparecer como una importante parte de la investigación a finales de los años 70. Desde entonces, se han vuelto una forma común de sintetizar evidencia y resumir resultados de estudios individuales.

OBJETIVOS

En la investigación clínica, el objetivo principal del metaanálisis es llegar a una conclusión general; por ejemplo, determinar cuán efectiva es una terapéutica para tratar una enfermedad. Casi cualquier interrogante clínico o cualquier controversia puede someterse a metaanálisis. Es importante que los objetivos del metaanálisis se especifiquen claramente antes de realizar el análisis. Como en cualquier trabajo de investigación, el desarrollo de un protocolo de trabajo formaliza las

decisiones tomadas durante la fase de diseño para conseguir los objetivos.

Dichos objetivos pueden sintetizarse de la siguiente forma: a) Estimar de manera más precisa el tamaño del efecto de un tratamiento específico, b) Comparar y contrastar los resultados divergentes de la literatura, c) Responder preguntas nuevas que los estudios originales no habían planteado, o no podían responder (por ejemplo, análisis según subgrupos clínicos), d) Orientar trabajos futuros, generando nuevas hipótesis de trabajo. e) Replicación de resultados, f) Generalización de resultados, g) Predicción de futuros resultados.

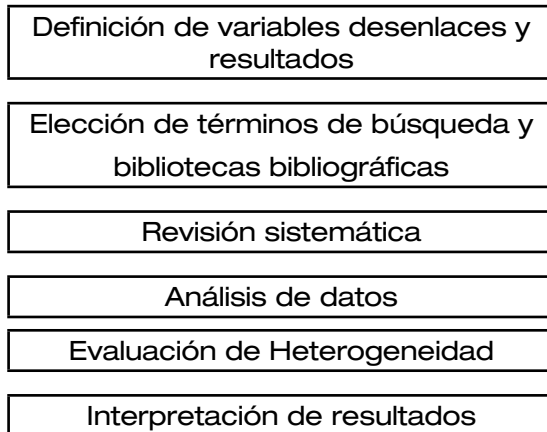
Mediante metaanálisis se han estudiado temas básicos de la investigación clínica como los progresos en cirugía y anestesia, la efectividad de la profilaxis antibiótica en cirugía del colon o los resultados terapéuticos, en la nefritis del lupus, de los inmunosupresores con prednisona comparados con la prednisona sola. Para cada objetivo general, los investigadores pueden plantearse objetivos secundarios, por ejemplo, determinar a qué edades puede ser más efectivo el tratamiento.

En la evaluación de fármacos para la nefritis lúpica, los objetivos secundarios fueron determinar los efectos relativos de los dos regímenes terapéuticos respecto a varios posibles resultados finales: deterioro renal, fallecimiento por nefropatía, muerte de origen extrarrenal y mortalidad global. El metaanálisis también se usó para determinar el tamaño muestral necesario para futuros ensayos clínicos sobre la nefritis lúpica. También se han publicado modelos económicos en los que los resultados del metaanálisis se usan para planificar futuros ensayos clínicos.

CÓMO PLANEAR UN METAANÁLISIS ¹¹

El primer paso para realizar un MA es definir la variable desenlace que se analizará y que tiene que encontrarse en todos los EC seleccionados. Después se pueden incluir otras variables que son llamadas variables secundarias

y que tienen la posibilidad de no ser consideradas en cada uno de los artículos a analizar. El proceso general para la elaboración de un MA se resume en la siguiente figura.



Fuente: Bolaños-Díaz R, María Calderón-Cahua M. *Rev. gastroenterol. Perú* vol.34 no.1 Lima ene. 2014

¿Por qué llevar a cabo y usar el meta-análisis? ¹²

Para realizar una decisión válida acerca de utilizar una intervención, idealmente, no debemos de confiar únicamente en los resultados obtenidos en estudios individuales, esto es porque los resultados pueden variar de un estudio a otro por diferentes razones, incluyendo factores confusores y diferentes muestras utilizadas.

Mediante la combinación de estudios individuales, y utilizando más datos, la precisión y la exactitud de los datos estimados en estudios individuales pueden mejorarse. Adicionalmente, si los estudios individuales tenían poca potencia, mediante su combinación en un meta-análisis, se puede incrementar su poder estadístico global para detectar un efecto.

¿Cómo se realiza un meta-análisis?

1. Identificar/formular un problema (ej. una pregunta que va a contestarse por ejemplo determinar la efectividad del ejercicio en la depresión en comparación a la ausencia de tratamiento y los tratamientos de comparación).

2. Hacer una revisión bibliográfica: Esto involucra probablemente una búsqueda en múltiples bases de datos de artículos indexados que sean confiables y revisadas por pares como: PubMed, Scopus, Web de ciencia, Embase, etc.
3. Decidir en la selección/criterios de inclusión: Se debe utilizar criterios de inclusión y exclusión que asegure una evidencia de alta calidad, o de relevancia directa para la investigación propia, se incluye. Por esta razón, tendemos mayormente a incluir estudios aleatorios controlados (excluyendo los estudios observacionales). Idealmente, deberíamos también de incluir estudios aún no publicados para evitar el sesgo de publicación. (Si fallamos en incluir todos los estudios relevantes, los criterios de inclusión podrían estar erróneos). Específicamente, podríamos sobreestimar el beneficio de un tratamiento (por ejemplo), debido a que estudios que fallan en encontrar resultados significativos son menos probables de ser publicados que aquellos que no encuentran un efecto significativo.
4. Extracción de datos: se debe extraer los datos de tus resultados de interés para que se junten (combinen) en el análisis final del set. Y
5. Hacer lo básico en el metaanálisis: Una revisión o metaanálisis de calidad debería contestar con facilidad a las siguientes preguntas: 1. ¿La revisión fue enfocada hacia una pregunta clínica concreta?, 2. ¿Fueron apropiados los criterios utilizados para la selección e inclusión de artículos?, 3. ¿Es probable que se hayan perdido relevantes o importantes estudios?, 4. ¿Se valoró la validez y calidad de los estudios incluidos?, 5. ¿Son reproducibles las valoraciones de los estudios?, 6. ¿Son similares los resultados, entre unos y otros trabajos, en esta revisión sistemática?

FASES DE UN META-ANÁLISIS¹³

Las fases que se va a señalar no tienen que por qué realizarse de una forma estrictamente secuencial, de forma que cada una solo comience cuando haya terminado la anterior. Más bien, la experiencia nos dice que hay que estar dispuesto a volver a las fases anteriores a la vista de lo que se va obteniendo en cada una. Hay que tomarlas de una forma flexible. Aun así, estas fases se refieren a lo que podríamos llamar un MA típico, que se realiza con el objetivo de sintetizar la evidencia sobre una determinada pregunta. Las fases en un MA son las siguientes:

- a) **Formulación del problema.** La pregunta habitual en un MA típico se refiere a la asociación entre dos variables. Se trata de responder a la pregunta de si dichas variables están relacionadas y, en caso de estarlo, cuál es la magnitud de dicha asociación.
- b) **Búsqueda de los estudios.** Una vez planteada la pregunta se puede proceder a localizar y reunir las fuentes de evidencia. Esta suele ser la fase más tediosa, sobre todo si hay abundante investigación sobre la cuestión planteada. Se suelen especificar unos criterios de inclusión y exclusión de los estudios en el MA, cuyo objetivo no es otro que conseguir una base de datos suficientemente homogénea como para permitir una generalización razonable.
- c) **Codificación de los estudios.** Es la fase de codificación de las características de los estudios primarios y su registro en la base de datos. Este proceso comienza con frecuencia con un listado de características y termina con otro, ya que al avanzar en este proceso se advierte la importancia de características no consideradas al principio o se decide redefinir las categorías o las formas de valorarlas.
- d) **Análisis estadístico e interpretación.**

Para empezar, se calcula la estimación o estimaciones independientes que aporta cada estudio del TE que refleja el efecto estudiado. Como ya hemos visto anteriormente en algunos ejemplos, con estos valores se obtendrá una estimación combinada y un intervalo de confianza. Con la estimación combinada, basada en todos los estudios, más su intervalo de confianza, ya se puede responder a las dos preguntas mencionadas más arriba. Si el intervalo incluye el valor de no efecto del índice de TE que se esté empleando (ya sea 0 o 1, dependiendo del índice elegido) se debe concluir que las variables no están asociadas.

- e) **Publicación.** El informe meta-analítico tiene algunas peculiaridades, propias de sus características especiales. Existen guías y recomendaciones (Botella y Gambara, 2006; Clarke, 2009; Rosenthal, 1995). Como norma general, un buen informe meta-analítico será el que permita una más fiel replicabilidad del estudio.

FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL METAANÁLISIS

Una ventaja importante de un metaanálisis es que produce una estimación precisa del tamaño del efecto con un poder estadístico considerablemente mayor, lo que es especialmente importante cuando el poder del estudio primario es limitado debido al pequeño tamaño de la muestra. Un metaanálisis también analiza la variación en los resultados de diferentes estudios y cuantifica la inconsistencia de los resultados (heterogeneidad) entre los estudios. También es un método objetivo y cuantitativo que proporciona una estimación menos sesgada sobre un tema específico.¹⁴

La principal crítica del metaanálisis es que combina diferentes tipos de estudios ("mezcla de manzanas y naranjas"). No obstante, este problema puede superarse evaluando la heterogeneidad

en los estudios y realizando análisis de subgrupos. Sin embargo, si los estudios son demasiado heterogéneos para ser comparables, se debe evitar un metaanálisis, ya que el resultado del metaanálisis puede carecer de significado y cualquier efecto verdadero puede quedar oculto. La otra limitación del metaanálisis es “la basura entra, la basura sale”, lo que significa que, si un metaanálisis incluye estudios de baja calidad con sesgo, los resultados del metaanálisis estarán sesgados e incorrectos. Como tal, los resultados del metaanálisis dependen de la calidad

de la investigación primaria. Por lo tanto, cualquier metaanálisis debe incluir estudios seleccionados sobre la base de estrictos criterios de inclusión.

Finalmente, cabe señalar los metaanálisis y las revisiones sistemáticas son necesarios, ya que no existe otra alternativa seria para combatir y domesticar esa “jungla” en la que se ha convertido el complicado y vasto mundo de la información científico-médica. Además, para que los profesionales de la salud puedan aprovechar el gran esfuerzo que la MBE está haciendo para ayudarles en su toma de decisiones.^{15, 16}

REFERENCIAS

1. Vicente Javier Escrig Sos, José Antonio Lluca Abella, Laura Granel Villach y Manuel Bellver Oliver. *Revista de senología y Patología Mamaria*. 34 (2021) 44-51
2. Urrútia G., Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)* 2010; 135:507-511. [PubMed] [Google Scholar]
3. Catalá-López F., Tobías A. Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, heterogeneidad e intervalos de predicción. *Med Clin (Barc)* 2014; 142:270-274. [PubMed] [Google Scholar]
4. Caldwell D.M., Ades A.E., Higgins J.P. Simultaneous comparison of multiple treatments: Combining direct and indirect evidence. *BMJ*. 2005; 331:897-900. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple treatments meta-analysis: Many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Syn Meth*. 2012; 3:80-97. [PubMed] [Google Scholar]
6. Catalá-López F., Tobías A. Síntesis de la evidencia clínica y metaanálisis en red con comparaciones indirectas. *Med Clin (Barc)* 2013; 140:182-187. [PubMed] [Google Scholar]
7. Miguel Angel Villasis Keever, Mario Enrique Rendon Macias, Eladía García, María Guadalupe Miranda Novales, Alberto Escamilla Núñez. La revisión sistemática y el metaanálisis como herramientas de apoyo para la clínica y la investigación. *Revista alergia México* 2020
8. Fuensanta Meseguer Guaita. *Lectura crítica de un Metaanálisis y de una revisión sistemática*. En: Khalid S Khan, Regina Kunz, Jos Kleijnen & Gerd Antes. *Systematic Reviews to Support EvidenceBased Medicine, how to review and apply findings of healthcare research*, RMS Press. London 2004.
9. Borenstein, M. in *Meta-Analysis: Concepts and Applications - Seminar organized by Statistical Horizons*; 2013.
10. Chalmers TC, Matta RJ, Smith H Jr, Kunzler AM. Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1977; 297: 1091-1096. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/909566>
11. Kristm A. L'Abbé, Allan S. Detsky y Kkith OXourke. El metanálisis en la investigación clínica. *Bol Of Sanit Panam* 116 (3), 1994
12. Chalmers TC, Matta RJ, Smith H Jr, Kunzler AM. Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1977; 297: 1091-1096. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/909566>
13. Field AP, Gillett R. How to do a meta-analysis. *Br J Math Stat Psychol* [Internet]. 2010 Nov [cited 2016 Sep 25];63(Pt 3):665-94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20497626>
14. Rafael Bolaños Díaz, María Calderón Cahua. Introducción al meta-análisis tradicional. *Rev. gastroenterol. Perú* vol.34 no.1 Lima ene. 2014
15. Juan Botella. El meta-análisis: una metodología para la investigación en educación. *Educación XX1*. 20.2, 2017, pp. 17-38
16. Young Ho Le. Una descripción general del metaanálisis para médicos. *J Intern Med*. 2018 Mar; 33 (2): 277-283.



ACTUALIZACIONES

BENEFICIOS DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS CRÓNICAS POR PIE DIABÉTICO

BENEFITS OF PLATELET RICH PLASMA IN THE TREATMENT OF CHRONIC DIABETIC FOOT ULCERS

*Dra. Nadia Danitza Fernández Flores, ** Dra. Maria Renne Calderón Burgoa, ***Dra. Danitza Diana Burgoa Campos.

RESUMEN

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo causando problemas socioeconómicos y emocionales; una de las complicaciones más temidas de la enfermedad son las úlceras crónicas por pie diabético (UCPD), ya que constituyen una de las principales causas de amputación de miembros inferiores, la prevalencia más alta se halló en Norteamérica (13%), en Bolivia la diabetes tipo 2 tuvo una prevalencia nacional para adultos de 6,5% y de ellos aproximadamente el 20% desarrollaron las UCPD. Por ello, fue indispensable contar con un tratamiento efectivo que evite la cronicidad, infección y amputación del miembro afectado por las úlceras. El Plasma rico en plaquetas es un producto derivado de la sangre con varios elementos que intervienen en la regeneración de tejidos y con efectos antiinflamatorios en varias lesiones; por tal motivo, surge como una opción promisorio para el tratamiento de las UCPD sin importar el grado de lesión (grados de Wagner). Para exponer sus beneficios y considerarlo como tratamiento de primera línea, se efectuó una revisión sistemática, con objetivos de carácter descriptivo-exploratorio; la recolección de la literatura se realizó de fuentes primarias (últimos 5 años), secundarias y terciarias. Finalmente, tras el análisis de los resultados se concluye indicando que el PRP como tratamiento disminuye el tiempo de curación de las úlceras del pie diabético, riesgo de infección, etc.

Palabras clave: Úlceras crónicas, pie diabético, plasma rico en plaquetas, ozono.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a chronic disease that affects millions of people around the world, causing socioeconomic and emotional problems; one of the most feared complications of the disease are chronic diabetic foot ulcers (UCPD), since they constitute one of the main causes of lower limb amputation, the highest prevalence was found in North America (13%), in Bolivia the Type 2 diabetes had a national adult prevalence of 6.5%, and approximately 20% of them developed UCPD. Therefore, it was essential to have an effective treatment that prevents chronicity, infection and amputation of the limb affected by ulcers. Platelet-rich plasma (PRP)

* Médico cirujano general. Diplomado en Educación en Prevención Prenatal de Discapacidades. Autor responsable. Email: nadita_danny@hotmail.com

** Médico cirujano general. Diplomado en Educación Superior

*** Médico cirujano general. Diplomado en Emergencias

is a blood-derived product with several elements involved in tissue regeneration and with anti-inflammatory effects on various lesions; For this reason, it emerges as a promising option for the treatment of UCPD regardless of the degree of injury (Wagner grades). To expose its benefits and consider it as first-line treatment, a systematic review was carried out, with descriptive-exploratory objectives; the literature was collected from primary (last 5 years), secondary and tertiary sources. Finally, after analyzing the results, it is concluded that PRP as a treatment decreases the healing time of diabetic foot ulcers, the risk of infection, etc.

Key words: Chronic ulcers, diabetic foot, platelet-rich plasma, ozone.

INTRODUCCIÓN

El pie diabético es una complicación común y grave de la Diabetes Mellitus, que puede llevar a úlceras, infecciones y amputaciones de miembros inferiores¹. Según el Ministerio de Salud y Deportes, en Bolivia, el pie diabético es un problema creciente debido al aumento de la incidencia de la diabetes en el país. Se estima que el 20% de los pacientes diabéticos desarrolla úlceras crónicas por pie diabético¹.

El uso del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) es un tratamiento terapéutico prometedor para las úlceras del pie diabético. El PRP se obtiene a partir de la propia sangre del paciente y contiene factores de crecimiento que pueden estimular la regeneración celular y mejorar la cicatrización de las heridas². A pesar de los avances médicos recientes, el uso del plasma rico en plaquetas (PRP) como tratamiento terapéutico para las úlceras del pie diabético, sigue siendo poco utilizado en Bolivia. Se estima que del 40% del tratamiento con PRP aplicado en otras especialidades, sólo el 2% corresponde al tratamiento de úlceras de pie diabético, lo cual es atribuido al poco conocimiento por parte de la población, secundario a la reducida información acerca del procedimiento y eficacia del mismo como también al costo elevado³.

En este artículo, exploraremos la literatura actual sobre el uso de PRP en el tratamiento de las úlceras del pie diabético, incluido su mecanismo de acción, beneficios potenciales y resultados clínicos.

Además, se hará la revisión acerca de los aspectos prácticos de la terapia

con PRP en el manejo de las úlceras del pie diabético, como los protocolos estandarizados para su producción y aplicación, su perfil de seguridad y rentabilidad, realizando la discusión de los resultados obtenidos.

El objetivo de este artículo, es el de proporcionar información actualizada y relevante a los profesionales de la salud bolivianos, que tratan esta complicación diabética y fomentar el uso del PRP como tratamiento terapéutico efectivo para las úlceras del pie diabético en nuestro país y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

Al final de este artículo, los lectores tendrán una comprensión integral del uso de PRP en el tratamiento de las úlceras del pie diabético y las posibles implicaciones para los pacientes y los proveedores de atención médica por igual.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes del pie diabético.

Las úlceras en el pie relacionadas con la diabetes constituyen un importante problema socioeconómico y de salud mundial y una de las principales causas de amputación de miembros inferiores⁴; son el resultado de una disfunción multifactorial y una complicación frecuente y grave de la diabetes mellitus (DM) y la causa principal de amputaciones de miembros inferiores en los EE. UU. (Vargas, Plasma Rico en Plaquetas autólogo en Úlceras de Pie diabético, 2020).

Según la Federación Internacional de Diabetes, en 2017, aproximadamente, 425 millones de personas eran diabéticas, de las cuales 26 millones corresponden a América del Sur y

Central. De estas, del 15% al 25% desarrollarán al menos una úlcera en el pie durante su vida (2). El riesgo de por vida de un paciente diabético de desarrollar una úlcera en el pie es del 34%. Más del 50% de las úlceras crónicas por pie diabético (UPD) se infectan y el 20%, finalmente, conduce a la amputación⁴.

Hay una alta probabilidad que para el año 2030 las alcance, en región, a 39.9 millones de personas (3) y, a nivel mundial, según el Atlas de la Diabetes, el número de personas con diabetes alcanzará los 109 millones en 2040⁵.

En Bolivia la diabetes tipo 2 tiene una prevalencia nacional para adultos de 6,5% (según estimaciones realizadas para 2015); de ellos aproximadamente el 20% desarrollan las UCPD⁴. La amputación en diabéticos es 10 a 20 veces más frecuente en comparación con los no diabéticos. Se estima que aproximadamente del 15 al 25% de los pacientes con diabetes mellitus padecen pie diabético durante el curso de su enfermedad, de **éstos, entre el 15 y el 20% sufrirá amputación, hasta un 84% de ellas están precedidas por una úlcera crónica y hasta 2/3 sufrirán una segunda amputación en el transcurso de un año. Todo esto lleva a discapacidad y mortalidad prematura con reducción de la calidad de** ^{4,6,7}.

Pie Diabético.

El pie diabético según la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular es definido como una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática inducida por hiperglicemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia y previo desencadenante traumático, produce lesión y/o ulceración del pie. La Organización Mundial de la Salud lo define como la infección, ulceración y destrucción de tejidos profundos de la extremidad inferior, asociadas con alteraciones neurológicas y diversos grados de enfermedad vascular periférica.

Todas las guías de pie diabético inciden

en el autocuidado de extremidades inferiores y en un exhaustivo control y vigilancia de posibles lesiones periféricas, ya que podría evitar un alto porcentaje de las amputaciones. Los programas de cuidado integral de los pies pueden reducir las amputaciones en un 45% hasta un 85%⁸.

Los factores que contribuyen al desarrollo de un UPD incluyen la mecánica anormal del pie, la neuropatía periférica y la EAP. La neuropatía asintomática ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes con DM⁴. A través de la pérdida de la pérdida de la fibra sensorial distal, los pacientes diabéticos a menudo sufren micro trauma repetido. En combinación con la mecánica anormal del pie mencionada anteriormente, y el esfuerzo constante en el pie junto con los puntos de presión focal conducen a una mayor formación de UPD⁴.

Historia clínica y examen físico. El diagnóstico clínico de un UPD comienza con una evaluación completa de la condición médica del paciente. Una historia completa y exhaustiva y el examen físico son necesarios. Los proveedores deben incorporar un examen anual de pie diabético para todos los diabéticos mellitus tipo 2 y todos los diabéticos tipo 1 que hayan tenido la enfermedad > 5 años.

El examen anual de pie diabético consiste en una historia clínica, evaluación de la piel del pie, vasculatura, pruebas neurológicas y examen musculoesquelético. Al evaluar la piel del pie, se debe observar cualquier área de aumento de la presión con tejido hiperqueratósico y/o hemorragia subdérmica. Además, cualquier deformidad en el pie, como dedos en martillo, juanetes, juanetes de sastre, pies arqueados altos o bajos debe ser anotada y tratada. Si los pulsos de la arteria pedia son débiles o el paciente muestra claudicación intermitente o dolor en reposo, se necesita una referencia urgente para estudios

vasculares no invasivos. Además, la piel atrofiada, los cambios de pigmento, la reducción o ausencia del vello del pie sugieren enfermedad vascular.

Las pruebas neurológicas evalúan múltiples fibras nerviosas en la extremidad distal. Se utilizan tanto un diapason de 128 Hz como un monofilamento de Semmes Weinstein para la evaluación de la fibra pequeña y la prueba de temperatura para fibras grandes en el pie, como lo recomienda la declaración más reciente de la American Diabetes Association. Se señalan las deficiencias y se revisa la educación sobre los riesgos asociados con NPD. Se estima que hasta el 50% de todos los pacientes diabéticos desarrollarán neuropatía periférica. Finalmente, una evaluación completa

de las articulaciones del pie del paciente es importante. El rango de movimiento debe ser flexible y libre de crepitantes. Cuando se aprecia la restricción o la deformidad, la presión excesiva puede resultar periarticular y ocasionar cambios finales en la piel, poniendo al paciente en riesgo de cambios ulcerativos.

Clasificación. Una vez que se realiza el examen anual de pie diabético, si se identifica un UPD, se debe completar una evaluación exhaustiva de la úlcera. Se aconseja utilizar un sistema de clasificación para calificar y evaluar las úlceras constantemente. Varios sistemas comunes de clasificación de heridas incluyen el Wagner; el sistema de la Universidad de Texas (UTSA); y sistemas de clasificación de Heridas, isquemia e infección del pie (Wifi).

Tabla 1: Escala DE WAGNER⁹

GRADO	LESIÓN	CARACTERÍSTICAS
0	Ninguna, pie de riesgo	Callos gruesos, cabezas de metatarsianos prominentes, dedos en garra, deformidades óseas.
I	Úlceras superficiales	Destrucción íntegra de la piel.
II	Úlceras profundas	Penetra piel, grasa, ligamentos, infectada, pero sin llegar a hueso.
III	Úlceras más profundas (absceso), osteomielitis	Extensa, profunda, secreción con mal olor.
IV	Gangrena limitada	Necrosis de una parte del pie, dedos, talón o planta.
V	Gangrena extensa	Todo el pie afecto, efectos sistémicos.

Fuente: Gonzalez TH, Mosquera A, Quintana L, Perdomo E, Quintana M. Clasificaciones de lesiones en pie diabético: Un problema no resuelto. 2017; 23(2): 75-8.

El sistema UTSA tiene en cuenta la profundidad de la úlcera en función de la capa de piel penetrada y la presencia de infección y / o isquemia. Las cuatro profundidades (etapas) son grosor parcial, grosor total, tendón / cápsula y hueso (0, 1, 2, 3, respectivamente).

Los grados incluyen ausencia de infección e isquemia (A), presencia de infección (B), presencia de isquemia (C) y tanto con isquemia como con infección (D). La profundidad de la úlcera, el estado de la infección y el estado vascular se combinan para crear una escala (es decir, 2B = úlcera infectada de espesor total). Debido a que toma

en cuenta la etapa (profundidad). Esto se asocia con un mayor riesgo de amputación y un pronóstico del tiempo de curación prolongado. Existen nuevos sistemas de clasificación y exploran la importancia de la vasculatura en la cicatrización de heridas. El sistema Wifi agrega un árbol de decisión adicional a la clasificación UTSA al incluir presiones absolutas de los dedos de los pies (TBI).

La clasificación Wifi se construyó a partir de tres predictores del riesgo de amputación: la extensión de la lesión, el grado de isquemia y la gravedad de la infección, luego de lo cual se ordena los tres factores según

su gravedad en cuatro categorías: muy leve, leve, moderado y grave. Estos resultados se combinan para determinar el riesgo de amputación en el primer año y el beneficio teórico de la revascularización. Las presiones absolutas de los dedos de los pies son más confiables en los diabéticos para evaluar el flujo sanguíneo debido a que las calcificaciones vasculares pueden ocultar el índice tobillo-brazo. El sistema de clasificación de Wifi predice la cicatrización de la herida a 1 año en los

análisis crudos y ajustados al riesgo¹⁰. El sistema Wifi también demostró que el aumento de las dimensiones de la herida, la presencia de EAP y el mayor tiempo hasta el diagnóstico inicial dieron como resultado heridas que no cicatrizan.

El Sistema de clasificación de heridas de la Universidad de Texas (TEXAS) permite clasificar las heridas de acuerdo con la profundidad y la existencia o ausencia de infección o isquemia (Tabla 2).

Tabla 2: Clasificación de Texas⁶

Estadio	Grado			
	O	I	II	III
A	Lesiones pre o posulcerosas completamente epitelizadas	Herida superficial que no afecta el tendón, la capsula o el hueso	Herida a tendón o capsula	Herida penetrante a hueso o articulación
B	Infectada	Infectada	Infectada	Infectada
C	Isquémica	Isquémica	Isquémica	Isquémica
D	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica

Fuente: Díaz-Rodríguez JJ. Aspectos clínicos y fisiopatológicos del pie diabético. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 540-550

Evaluación de la herida. Una breve descripción de la piel ulcerada transmite información vital. Debe incluir la ubicación, la consistencia de la base (granular, fibrótica, necrótica), la profundidad, el área de la superficie (largo x ancho) de la herida, el resultado de la prueba de sonda a hueso (PTB), la presencia de socavación o construcción de túneles y una evaluación general de la piel perihundida (viable, no viable, hiperqueratósica)⁴.

Predictores de curación de una UCPD. Las tasas de curación y amputación entre los pacientes con UPD son variables y pueden verse influidas por la ubicación geográfica y los patrones de práctica local. La guía más bien establecida para predecir la curación de UPD es el seguimiento del cambio en el área de la superficie de una herida en forma longitudinal. Cuando una herida se cierra en más del 50% después de cuatro semanas de cuidado local de la herida, es un predictor sólido

de curación a las doce semanas⁴. Esto no tiene en cuenta la profundidad de la herida, pero puede guiar el tratamiento adicional.

Otro determinante útil en la curación es la perfusión. La perfusión adecuada del pie está indicada por una Índice brazo-dedo de pie > 45 mmHg y está asociada con una mayor probabilidad de curación¹¹.

Se ha demostrado que las metaloproteinasas de matriz (MMP) y sus inhibidores tisulares (TIMP) desempeñan un papel importante en la curación de heridas. La proporción de MMP-1 / TIMP-1 se correlaciona fuertemente con la buena curación con sensibilidad y especificidad modestas⁴.

Recurrencia de las UCPD. Las úlceras del pie diabético se curan con el cuidado y manejo adecuados. Sin embargo, la UPD se repite y, a menudo, a tasas elevadas. Se observa que las tasas de recurrencia de UPD son 40% dentro de un año de 25 curaciones,

60% dentro de tres años de curación y 65% dentro de cinco años de curación. Los factores de riesgo significativos asociados con la recurrencia son la presencia de EAP, la localización de la úlcera en la cara plantar de un dedo del pie y la presencia de lesiones menores (callos)¹¹.

Fisiopatología de las UCPD. El proceso de curación de heridas está bien estudiado y se divide en tres etapas: inflamación, proliferación y remodelación.

Al principio, se forman coágulos de sangre y matriz basada en fibrina; las plaquetas son activadas por el colágeno de la matriz celular y los mediadores de las plaquetas y las citoquinas de sus gránulos. En segundo lugar, los neutrófilos y los monocitos se atraen en el sitio de la herida. Las células inflamatorias secretan FC y otras moléculas de señalización que estimulan la división y migración de las células. Los macrófagos, que secretan FC, controlan el depósito de colágeno en la herida por fibroblastos.

Los fibroblastos y otras células en el tejido producen nuevos FC, las células epiteliales comienzan a migrar y los nuevos vasos sanguíneos crecen a partir de los ya existentes (angiogénesis). Después de eso, los fibroblastos, los queratinocitos y los nuevos vasos sanguíneos migran hacia el sitio de la herida para producir tejido de granulación. Finalmente, se produce la reepitelización y la remodelación de la matriz de la superficie de la herida, lo que resulta en la formación de una cicatriz madura relativamente acelular. La epitelización se produce a medida que las células migran desde el borde de la herida sobre una superficie de colágeno-fibronectina¹².

Sin embargo, en pacientes diabéticos existen varias deficiencias en la cicatrización de heridas. Incluyen una disminución de la producción de FC, alteración de la respuesta angiogénica, función alterada de los macrófagos, acumulación de

colágeno y remodelación más rápida de la matriz extracelular por parte de las metaloproteasas¹¹. Estos factores conducen a una cicatrización deficiente debido a la disminución de la migración de fibroblastos y queratinocitos.

TRATAMIENTO

Tratamiento convencional. De acuerdo con las pautas del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención y las de la Sociedad de Curación de Heridas^{13,14}, el tratamiento para las UPD sigue siendo el estándar de atención que incluye: 1) Desbridamiento aplicado a todas las úlceras infectadas, que ayuda en la consecución de un adecuado tejido de granulación, y también permite obtener muestras adecuadas para cultivo. 2) Aplicación de apósitos, este consiste en la aplicación de gasas humedecidas con suero salino fisiológico, se usa para mantener la herida húmeda, así como para prevenir la pérdida tisular, facilitar la migración celular, además, promueve la angiogénesis y la síntesis de tejido conjuntivo. 3) Medidas de descarga, es esencial el reposo del pie para la resolución de la infección; las férulas de descarga con contacto total son más eficaces a la hora de curar las úlceras no infectadas que los vendajes tradicionales, y son los dispositivos de elección para disminuir la presión plantar en los diabéticos con úlceras no infectadas y no isquémicas. 4) Terapia con antibióticos, se basan en la determinación de los microorganismos que con mayor probabilidad se encuentren presentes en la úlcera y en el patrón de resistencia local; la terapia consiste en la administración de antibióticos de amplio espectro que cubran aerobios y anaerobios.

Tratamiento con plasma rico en plaquetas. Una de las terapias que están en auge en el campo de las heridas crónicas es el Plasma rico en factores de crecimiento o terapia rica en plaquetas autólogo (PRPA), y se define como una porción del plasma propio con una concentración

plaquetaria superior a la basal obtenida mediante centrifugación¹³. La definición del PRP indica al menos 2,5-1000 x10³ plaquetas/ μ L suspendidas en plasma (de 2 a 7 veces el valor basal); menor concentración no tendrá efecto y más concentración no incrementará la respuesta biológica, o bien, podría tener efectos inhibitorios en la regeneración de heridas y disminuir la angiogénesis¹⁵.

Antecedentes del PRP. Se informó por primera vez, sobre el PRP, a mediados de la década de 1980; desde entonces su uso se ha incrementado en los campos de cirugía plástica reconstructiva, cirugía de columna ortopedia y cirugía maxilofacial. A inicios de la década de 1990, se propuso por primera vez su uso en el tratamiento de heridas crónicas. Sin embargo, este procedimiento no es tan generalizado como en otros campos y actualmente en el mundo, es limitado en el tratamiento de UCPD^{11,12}. Desde el 23 de mayo de 2013 el PRP es considerado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como un medicamento de uso humano y se especifica la normativa vigente y las garantías exigibles para la utilización del PRP en España¹⁶.

En nuestro país son restringidas las instituciones que realizan el tratamiento con PRP (por lo general privadas) en pacientes con UCPD; se estima que del 40% del tratamiento con RPR que se aplica en otras especialidades, sólo el 2% corresponde al tratamiento con RPR en UCPD, lo cual se atribuye al poco conocimiento de parte de la población secundario a la reducida información acerca del procedimiento y eficacia del mismo y también al costo elevado (que va de 300 Bs. a 850 Bs. por sesión en centros como Oxigenesis y Centro de Medicina Ortomolecular) en la mayoría de las instituciones que lo realizan. En algunas instancias acompañan al tratamiento de PRP el uso de ozono, con el fin de mejorar y reducir el tiempo de cicatrización de las heridas, controlar la infección, la glicemia, evitar la amputación y mejorar la calidad de

vida del paciente. La ciudad de La Paz cuenta con un único centro destinado al tratamiento de UCPD con PRP ozono, éste señala atender aproximadamente 2 pacientes/mes a un costo accesible para la población (350 Bs/sesión), con un número variable de sesiones por paciente de acuerdo a varios factores, entre ellos: grado Wagner para pie diabético en el momento del diagnóstico, incumplimiento del tratamiento, etc. Lamentablemente no se cuenta con instituciones similares y menos públicas en el resto de nuestro país que puedan evitar las graves secuelas de las UCPD (la amputación es la más temida de ellas) y por ende mejorar las condiciones de vida de los pacientes¹⁴.

Mecanismos de acción. Los FC y citoquinas están almacenadas principalmente dentro de los gránulos α de las plaquetas, y son las responsables de inducir diversas respuestas biológicas en la hemostasis y la regeneración. Entre los factores más importantes destacan: factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), factor de crecimiento fibroblástico (b-FGF), subtipos del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB), factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), factor de crecimiento epidermal (EGF) y factor de crecimiento hepático (HGF)¹⁶. Adicionalmente, se han encontrado altos niveles de ácido ribonucleico pequeños (siARN, por sus siglas en inglés), así como ARNm dentro de su citoplasma, que codifican los factores mencionados. Además de los péptidos y proteínas de señalización intercelular, el PRP contiene proteínas relacionadas con la respuesta inflamatoria, como la quimiocina, ligando 5 (CCL5), PDGF-BB, proteína 10 inducida por interferón gama (IP-10), receptor soluble de interleucina-6 (IL-6R), proteína-1 β inflamatoria de macrófagos (MIP-1 β), inhibidor-2 de metaloproteínasa (TIMP2), entre otros. También se ha reportado altos niveles del mediador lipídico lipoxina A4, potente inhibidor de la inflamación dependiente de leucocitos. Es por ello que el PRP

es capaz de suprimir la liberación de citoquinas y controlar la inflamación con bastante evidencia científica¹⁷.

Hay mucha expectativa debido a la capacidad de este producto de promover los mecanismos de reparación endógenos, impulsados sobre todo por acción paracrina. La capacidad antiinflamatoria del PRP es la más científicamente validada, pero, se ha encontrado otros efectos biológicos. Algunos grupos han relacionado el PRP con la inducción de angiogénesis, la remodelación de la matriz extracelular (MEC) y el reclutamiento de células mononucleadas que participan en el cierre de las heridas¹⁶.

Toma de muestra y procesamiento.

Se procede a la extracción de 30 ml de sangre del paciente (producirá 3-5 ml de PRP, según el recuento inicial de plaquetas del paciente, dispositivo utilizado y técnica empleada) con una pequeña fracción de anticoagulante (se recomienda citrato de sodio para prevenir la activación plaquetaria antes de su uso)¹⁷, en lo que respecta a la centrifugación, esta varía en tiempo (4-20 minutos), velocidad (100-3000 g), temperatura (12-26°C) y ciclos de centrifugación (1-2 ciclos), con ello se recupera una concentración de plaquetas que oscila entre 300.000 a 1.900.000 plaquetas/ μ l; el objetivo es concentrar entre 5-9 veces más a las plaquetas en el PRP en comparación con la concentración sanguínea, para luego obtener un producto final más concentrado en factores de crecimiento. Se debe considerar que el mayor número de plaquetas en el PRP no siempre asegura mayor concentración de factores de crecimiento en el producto final; por ello, es conveniente evitar aquellos protocolos que incluyan altas velocidades de centrifugación y temperaturas inferiores a 16°C que puedan contribuir a la activación plaquetaria durante la centrifugación^{15,16,18}.

El plasma obtenido se separa en 2 fracciones, la fracción superior de

aproximadamente 6-7 ml se denomina plasma pobre en factores de crecimiento y se desecha; la fracción inferior de más o menos 7-8 ml, se conoce como plasma rico en factores de crecimiento o plasma autólogo rico en plaquetas, que es la que se va a utilizar para preparar el coágulo. Para obtener una textura gelificada, se añade cloruro de calcio y se introduce en estufa a 38° C^{15,16}.

Posteriormente, se comienza a pipetear desde arriba, pero la fracción más importante es la última, Fracción 1 Plasma Pobre en Plaquetas (PPP), que corresponde a los primeros 500 microlitros (0,5 ml.) y, por lo tanto, pobre en factores de crecimiento. La Fracción 2 Plasma con Fracciones Intermedias de Plaquetas, refiere a los siguientes 500 microlitros y corresponden a un plasma con un número de plaquetas similar al que tiene la sangre periférica. La Fracción 3 Plasma Rico en Plaquetas (PRP), por su parte, es la fracción más óptima para el tratamiento y corresponden a los 500 microlitros que se encuentran encima de la serie blanca¹⁹.

Previamente al tratamiento de las UCPD con PRP se debe realizar una valoración general al paciente; examen de heridas; exámenes diagnósticos instrumentales, microbiológicos si se precisan; y adquisición de imágenes fotográficas con seguimiento semanal¹⁷.

En cuanto a la separación del Plasma Rico en Plaquetas (PRP), esto se puede realizar de manera manual o a través del empleo de dispositivos comerciales (GPS® III Kit, Angel® System-Arthrex, Cell Bio Kit, entre otros) que permiten realizar este procedimiento de manera automática. Todos los métodos de preparación de PRP, ya sean manuales o automáticos, tienen en común tres etapas: 1) recolección de la sangre anticoagulada, 2) aislamiento del PRP por centrifugación y 3) activación plaquetaria²².

Clasificación y diversidad del PRP.

Existen dos sistemas de clasificación para el PRP utilizado en los estudios

clínicos. El primero, descrito por Dohan Ehrenfest y colaboradores, usa dos variables: presencia de glóbulos blancos y la arquitectura de fibrina. El segundo método de clasificación se conoce como PAW, descrito por DeLong y colaboradores, y se basa en: concentración de plaquetas: “P”, método de activación (mecanismo por el cual los gránulos liberan sus contenidos): “A” y cantidad de leucocitos “W”. Es importante recalcar que, si la formulación es rica en fibrina, no implica que sea rica en plaquetas.

Recientemente, se realizó una nueva clasificación considerando aún más variables; toma en cuenta el método de preparación (M), el uso o la falta de un activador exógeno (A), la presencia o ausencia de eritrocitos (R), la velocidad de centrifugación (S), la concentración de plaquetas alcanzada con respecto a la concentración basal (P), la guía por imágenes para la correcta aplicación del PRP, cuando corresponda (I), la presencia o ausencia de leucocitos (L) y el uso de activación de luz (L); se le llama en conjunto: MARSPELL.

Queda en evidencia la gran diversidad de métodos de preparación (sistemas automatizados y manuales), composición final (concentración final de plaquetas, presencia o ausencia de leucocitos o eritrocitos, entre otros), las formas de activación (cloruro de calcio, gluconato de calcio, trombina), o bien, la forma de producto final (líquido, gel o membrana). Tal y como se ha mencionado, todas estas variables en conjunto, incidirán directamente sobre el tipo y cantidad de los factores de crecimiento liberados, lo que afectará los resultados obtenidos para cada una de las diferentes condiciones clínicas. Lo anterior sumado a la dosis, periodicidad y forma de administración del producto biológico, han generado una falta de consistencia en los resultados finales de una determinada patología. Además, se aplica en pacientes que no comparten los mismos criterios de inclusión y no existe uniformidad de las variables consideradas para medir el éxito del

tratamiento. Estos factores dificultan el diseño, la ejecución y la comparación de los estudios clínicos.

Su regulación es muy diversa en diferentes países. En los Estados Unidos no requiere autorización de la FDA, ya que se considera un procedimiento médico y, por lo tanto, no es sujeto de su regulación; lo que sí requiere autorización son los dispositivos automatizados para la obtención de este producto. Por otro lado, en la Unión Europea, a través del Parlamento Europeo y del Consejo Europeo, se establecen las normas de calidad y seguridad para la recolección, control, procesamiento, preservación y distribución de sangre humana y sus componentes, pero a pesar de ello, cada estado tiene autoridad para regular independientemente el uso clínico del PRP. España, es el único país que lo regula como medicamento, por lo que su aplicación tiene que ser autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios¹⁸.

Para la aplicación del PRP, previamente debe realizarse el proceso de Activación Plaquetaria; este procedimiento consiste en inducir la activación plaquetaria provocando la secreción de los factores de crecimiento almacenados en los gránulos de estas células¹⁷. Los métodos de activación más utilizados son el agregado de cloruro de calcio (CaCl₂) o gluconato de calcio, restituyendo los niveles del catión plasmático que fueron quelados por el anticoagulante y permitiendo la generación de trombina²⁰.

De acuerdo con sus aplicaciones, existen tres formulaciones terapéuticas básicas:

- Presentación líquida, utilizado como gotas, principalmente en oftalmología y cirugías de implantes dentales.
- Gelificada, para lesiones en piel.
- En forma de membrana, es decir, con más cuerpo y densidad, apropiada para tratar lesiones de tejidos blandos y sellar heridas

quirúrgicas.

Por lo general, para tratar las UCPD, el PRP se administra en los bordes de las úlceras (subdérmicas) y su piso (si es profundo).

En la actualidad, no existe un protocolo estándar de producción o preparación, tampoco se ha descrito una dosis específica; la forma de aplicación es muy variable y depende de la condición por tratar.

Aplicación en la herida: Previo a la aplicación del PRP sobre la superficie de las úlceras se realizará un lavado de la superficie con suero fisiológico (técnica de asepsia) y, de ser necesario, desbridamiento para retirar tejido no viable del lecho y los bordes perilesionales. Posteriormente se protegerán los bordes perilesionales con una crema barrera de óxido de zinc; se coloca el coágulo de plaquetas en el lecho de la úlcera, cubriéndolo con un apósito de silicona y apósito de alginato para la gestión del exudado, manteniendo las curaciones durante la semana. Luego de la aplicación de PRP el 95% de los factores de crecimiento se liberan en el lapso de una hora^{15,16,17,18}.

Beneficios. PRP induce la regeneración de heridas y la reparación de tejidos y una prematura cicatrización y reparación de las mismas, promoviendo la síntesis de fibroblastos y osteoblastos; aumenta la revascularización mediante la liberación de factores de crecimiento, los cuales son los iniciadores universales de la cicatrización. Técnicamente, al ser un producto autólogo con poca manipulación, es seguro, y el riesgo de adquirir una enfermedad infecto-contagiosa es bastante bajo. También hay estudios que señalan que la aplicación del PRP reduce considerablemente el dolor. La primera respuesta ante una lesión es la inflamación, acompañada de dolor neuropático, debido a la hiperexcitabilidad de las neuronas nociceptivas; una vez suprimida la inflamación, disminuye el estímulo a los nociceptores y con ello, el decremento del dolor, lo cual incide enormemente

en el estado de ánimo y en la calidad de vida del paciente²⁰.

Cada vez hay más pruebas que sugieren que la cicatrización de heridas en las úlceras crónicas vasculares y del pie diabético depende del factor de crecimiento y que el suministro terapéutico de estos factores de crecimiento a las heridas por vía tópica tiene la capacidad potencial de acelerar la cicatrización de las heridas junto al cuidado convencional de éstas^{15,18}.

Estudios recientes señalan que los beneficios del PRP se ven potenciados con el uso de ozonoterapia, ya que mejoran los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento transformante y el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Los factores de crecimiento mencionados, favorecen la remodelación tisular; además la ozonoterapia hace que las plaquetas se agreguen, junto con la liberación de factores de crecimiento específicos, los cuales se sabe que curan las heridas rápidamente. Al aplicarlo junto al PRP en las UCPD también se elimina los patógenos. Esto ayuda a reconstruir la matriz intercelular, curando el área alrededor de la úlcera. El ozono actúa mejorando el metabolismo del oxígeno, mejora la permeabilidad de las membranas celulares a la glucosa, algo que se logra con ayuda de la estimulación de la vía de las pentosas fosfato y la glucólisis aeróbica (deprimida en la diabetes), lo que posibilita la disminución de la hiperglucemia gracias a una mejor entrada de oxígeno en los tejidos. Al modular el estrés oxidativo, el ozono protege de la neuropatía, incrementa la producción de ATP con la consiguiente estabilización de los mecanismos de ATPasa dependientes, incrementa la producción de óxido nítrico, mejora la perfusión hística y oxigenación tisular, tiene acción antiinflamatoria y localmente aplicado, ya sea como aceite ozonizado o en bolsa, actúa como un germicida de amplio espectro. Se considera que uno de los pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento con ozono es

el diabético^{21,19}.

Cuando se aplica PRP activado a la zona de la úlcera, la primera respuesta es la disminución de la inflamación²², condición que predomina en la herida. Esto obedece a la liberación de las citoquinas antiinflamatorias, así como otras moléculas inmunomoduladoras. Adicionalmente, el PRP también juega un rol importante en los mecanismos de defensa del huésped, por su capacidad de liberar proteínas quimioatrayentes de macrófagos a la zona de la herida para la eliminación de detritus. Además, los leucocitos que puedan estar dentro este coctel del PRP (dependiendo del método de preparación), sintetizan interleuquinas como parte de la respuesta inmune no específica, y de este modo ejercen actividad antibacterial contra *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans* y *C. neoformans*²³ todo con el fin de limpiar la zona de la herida para darle paso a los siguientes eventos de la regeneración de heridas.

Para la aplicación de manera tópica, el proceso a realizar es la activación del gel plaquetario, para ello, al PRP obtenido se agrega a una placa Petri estéril con 2 mL de trombina y 2 mL de cloruro de calcio al 10%; la solución obtenida se mezcla suavemente y se deja reposar durante 10 a 15 minutos, hasta que se forme un gel de plaquetas como un disco gelatinoso. El gel se aplica sobre la herida después de lavarse con solución salina normal al 0.9 % y se cubre con un apósito estéril no absorbente¹¹.

Para la aplicación de este tipo de tratamiento, es importante señalar aquellas características de la úlcera. Particularmente, es idónea la aplicación de PRP en aquellas de grado 1, 2 y, en algunos casos, 3 (según clasificación de Wagner). En promedio se realiza una sesión semanal durante cuatro semanas.

Precauciones. El PRP alogénico podría generar reacción inmune, mínima posibilidad de infecciones; en el PRP autólogo, no se consideran candidatos ideales a pacientes con

estado de salud específico (diabéticos, inmunocomprometidos, hipomóviles) o pacientes con alteraciones relacionada con la edad (neonatos, lactantes, ancianos). Sin embargo, no se han informado reacciones adversas graves y menos frecuentes para ambos tratamientos. Estos datos confirman que el PRP alogénico puede ser beneficioso cuando el PRP no está disponible o es difícil de obtener²⁴.

Contraindicaciones. Es importante considerar que existen contraindicaciones de este tratamiento, como la presencia de tumor en el paciente o enfermedad metastásica, ya que el PRP se ha relacionado con la inducción de la proliferación celular. Tampoco se recomienda aplicarlo sobre tejidos con infecciones activas, ni en casos de bajo conteo de plaquetas o bajos niveles de hemoglobina, ni durante el embarazo y la lactancia¹⁸.

Recomendaciones. Por su naturaleza, las terapias de PRP conllevan un riesgo, si su producción y aplicación no es la adecuada por personal poco capacitado. A nivel nacional, el PRP debe ser producido en un laboratorio clínico, en ambiente controlado, bajo manuales operativos estándares, cumpliendo con las Normas de Correctas Prácticas de Laboratorio, y con la regencia de un microbiólogo inscrito. Además, el laboratorio debe contar con personal entrenado.

Técnicamente, al ser un producto autólogo, con poca manipulación, es seguro, y el riesgo de adquirir una enfermedad infectocontagiosa es bastante bajo. Sin embargo, este incrementa cuando se utiliza trombina bovina como activador, ya que se asocia con la generación de coagulopatías mortales, debido al desarrollo de anticuerpos contra el factor V y XI¹⁶.

Posibles efectos secundarios. Los efectos secundarios reportados son pocos; se mencionan: dolor, edema e inflamación, formación de una pequeña cicatriz, calcificación en el sitio de inyección e incluso, puede haber un

efecto inflamatorio temporal, debido a la estimulación del sistema inmune, pero estos síntomas se asocian a la técnica de aplicación y no al producto como tal²⁴. Existen algunas hipótesis de que, si se generan las condiciones idóneas, podría desarrollarse procesos de: carcinogénesis, metástasis, osificaciones heterotópicas y fibrosis.

DISCUSIÓN

Las úlceras crónicas en miembros inferiores constituyen un problema de salud pública por los costos y el deterioro de la calidad de vida del paciente. En múltiples estudios se ha comprobado que la aplicación de PRP es segura en el tratamiento de úlceras crónicas de diferentes etiologías. Se ha observado una reducción significativa del área de las úlceras en ensayos clínicos y disminución del uso de analgésicos²⁵.

El PRP se propone como terapéutica alternativa, capaz de aportar los factores de crecimiento necesarios para estimular de nuevo el crecimiento del tejido de granulación en una herida que no evoluciona adecuadamente. El PRP se obtiene de la centrifugación del plasma, una o varias veces según el investigador, y se realiza la activación posterior con trombina. De esta forma, la mayoría de las plaquetas permanecen íntegras²⁶. Además, las investigaciones han demostrado que hasta concentraciones bajas de plaquetas íntegras aportan los niveles óptimos de factores de crecimiento necesarios para reactivar la cicatrización de la úlcera. Tras la centrifugación del plasma sanguíneo se obtienen diferentes fracciones, con características celulares distintivas, en los estudios "in vitro" se ha demostrado el efecto quimiotáctico del PRP la proliferación celular se produce y es concentración-dependiente²⁷.

La aplicación del plasma rico en plaquetas es cada día más utilizada en la práctica clínica en diversas especialidades para lograr una aceleración en los procesos de regeneración tisular. Varios autores han declarado que gran parte de la variabilidad reportada en los resultados

de curación de heridas con el uso de PRP se deba, probablemente a la diversidad de dispositivos, métodos y estrategias clínicas utilizadas para obtener y aplicar productos derivados de PRP, los resultados obtenidos en estudios pilotos, nos llevan a considerar, que el plasma rico en factor de crecimiento plaquetario, es una opción en el manejo y cicatrización de las úlceras vasculares y de pie diabético que mostró una eficacia de 79.2% en la cicatrización de úlceras isquémicas, observándose una reducción del área de las úlceras después de 3 semanas y una curación luego de 6 semanas a 3 meses, esto si comparamos el tiempo que tarda en curarse una úlcera con terapia normal que es de 91 días aproximadamente¹⁵.

Respecto a la seguridad del uso del PRP, en España la AEMPS sólo autoriza la utilización de plasma y trombina autólogo, para minimizar al máximo el riesgo de contagio de infecciones. En esta revisión se refleja los beneficios y resultados del uso de PRP en tratamiento de úlceras diabéticas principalmente²⁷.

CONCLUSIONES

A pesar de los resultados prometedores que hay hasta el momento en el tratamiento de las úlceras crónicas por pie diabético, la variabilidad del PRP intrínseca y extrínseca, representa un obstáculo para comparar diferentes estudios y, en última instancia, obtener conclusiones sobre la eficacia de PRP, ya que no se cuentan con protocolos estandarizados para su producción y aplicación.

No existen ensayos clínicos controlados aleatorizados y menos en nuestro medio que validen cada una de las indicaciones clínicas para el uso del PRP, sumado a ello se debe tomar en cuenta el costo por sesión que muchas veces no llega a ser accesible para los pacientes, el apego al tratamiento, el grado de lesión en el momento del diagnóstico y características de cada paciente, lo que influye en los resultados finales. En la práctica se ha

demostrado que el uso conjunto con el ozono potencia los beneficios del PRP y disminuye el tiempo/costo de tratamiento favoreciendo la adherencia al tratamiento por parte de pacientes y personal de salud y una alternativa de tratamiento que les garantice una mejoría real en su condición médica.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Diabetes. OPS. 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>.
2. Torres M. Proyecto de investigación: Plasma Rico en Plaquetas autólogo en úlceras de pie diabético Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2020. Lima: Sección de Posgrado USMP; 2020.
3. Castro S, Arias K. Actualización en plasma rico en plaquetas. *Act Med Costarricense*. 2019;61(4):143-51.
4. Aguilar R, Cáceres A. Plasma rico en plaquetas como terapia autóloga en la medicina regenerativa: Revisión narrativa. *Ciencia Tecnología y Salud* 2020;7(3):442-60
5. Philco P, Ramírez AC, Suxo M, Alanes AM, Paye E. Diabetes Tipo 2, síndrome metabólico y factores asociados en la ciudad de La Paz-Bolivia. *Cuad (Hosp Clín)* 2022;63(1):15-20.
6. Díaz JJ. Aspectos clínicos y fisiopatológicos del pie diabético. *Med Int Méx*. 2021; 37 (4): 540-50.
7. Triana R. Pie diabético. Fisiopatología y consecuencias. *RevColombOrtopTraumatol* 2014;28(4):143-53.
8. Belmonte EF. Conocimiento, actitud y práctica para el desarrollo del pie diabético en pacientes del pabellón Británico del Hospital de Clínicas, gestión 2017. Bolivia: Unidad de Posgrado UMSA; 2018.
9. González TH, Mosquera A, Quintana L, Perdomo E, Quintana M. Clasificaciones de lesiones en pie diabético: Un problema no resuelto. 2017; 23(2):75-87.
10. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998;21(5):855-9.
11. Ruso S, Landi E, Couric S. Cost-Effectiveness Analysis for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer in France: Platelet-Rich Plasma vs Standard of Care. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2022;(14):1-10.
12. Abd MA, Ibrahim OM, Moghazy AB, Gaafar AB. The role of platelet-rich plasma in the treatment of diabetic foot ulcers. *Frontiers* 2020;49(3):1369-76.
13. Barreiro L, Magallón L, Magallón A, Martínez S, Soriano M y col. Avanzando paso a paso. Protocolo para el tratamiento de úlceras crónicas del pie diabético con plasma rico en plaquetas. *RevEnf* 2021.
14. Vega M. Tratamiento de las úlceras crónicas por pie diabético con plasma rico en plaquetas + ozono (material audiovisual). La Paz-Bolivia; 2023.
15. De la Torre MJ, Estepa MJ, Rubio J. Uso del Plasma Rico en Plaquetas para el tratamiento de las úlceras de miembro inferior. Estudio piloto. *RevEnfermVasc* 2020;3 (6):15-21.
16. Orellano P, Torres M, Colombo A, Lamela N, Saliwonczyk D, et al. Experiencia con el uso de plasma rico en plaquetas autólogo en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. *RevMed Urug* 2021;37(3):1-12.
17. Zhang J, Middleton K, Fu F, Im H, Wang J. HGF mediates the antiinflammatory effects of PRP on injured tendons. *PLoS ONE* 2013;(8):1-12.
18. Guaman EB. Plasma rico en factores de crecimiento para el manejo de las Úlceras del pie diabético. Un metaanálisis. Quito: Universidad internacional Facultad de ciencias de la salud; 2021.
19. Schwartz A. Ozonoterapia en el tratamiento del pie diabético neuroinfeccioso. Reporte de un caso. *Ozone Therapy Global Journal* 2019;9(1):125-33.
20. Gong F, Zhang Y, Gao J, Li X, Zhang H, Ma G, et al. Effect of platelet-rich plasma vs standard management for the treatment of diabetic foot ulcer wounds: A meta-analysis. *Int Wound J* 2023;(20):155-63.
21. Martínez S. Ozonoterapia en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. *RevCubEnf* 2020;36(2):1-4.

22. Kuffler D. *Platelet Rich Plasma promotes axon regeneration, wound healing and pain reduction: Fact or fiction.* Mol Neurobiol 2015;(52):990-1014.
23. Lacci K, Dardik A. *Platelet Rich Plasma: Support for its use in wound healing.* Yale J Bio Med 2010;(83):1-9.
24. Chicharo D, Rubio M, Damiá E, Carrillo J, Cuervo B y col. *Platelet rich plasma: New insights for cutaneous wound healing management.* J Funct Biomater. 2018;(9):1-20.
25. Salazar Alvarez AE, Riera del Moral LF, García Arranz M y col. *Uso de plasma rico en plaquetas para cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores.* Rev. Actas Dermosifiliograficas. 2014;105(6):597-604. [Internet]. Disponible en: www.actasdermo.org
26. Brescia S, Ramos R, Jemar G, Ruiz A. *Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Plasma Rico En Plaquetas Autólogo Tópico Para El Tratamiento De La Úlcera De Pie Diabético.* Disponible en: www.siicsalud.com/des/expertos.php/171665
27. Betancor Fernandez ME. *Plasma rico en plaquetas en el tratamiento de las úlceras de las extremidades inferiores.* SEME Revista científica de la Sociedad Española de Medicina Estética 2018;57:15-25.



¿RECOMENDAR LA FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA MEJORA SU ADECUACIÓN? ESTUDIO ANTES-DESPUÉS.

Oms M, Pons MA, Dehesa R, Abizanda J, Hermosilla E, Méndez L.
Atención Primaria. 2023;55(9):102683

Objetivo: Analizar si informar la frecuencia de administración (FA) en el módulo de prescripción de la estación clínica de atención primaria (ECAP) del Institut Català de la Salut (ICS) mejora la adecuación de la FA de las prescripciones. **Diseño:** Estudio de adecuación antes-después con control no equivalente de prescripciones sin cambios en la FA. El periodo de estudio incluye desde el 1 de septiembre de 2019 hasta el 29 de febrero de 2020. **Emplazamiento:** Ámbito de atención primaria. **Participantes:** Se incluyen las prescripciones de los medicamentos con una única FA adecuada o mayoritariamente adecuada realizadas por los médicos de familia del ICS durante el periodo de estudio. **Intervención:** Recomendar la FA adecuada en el módulo de prescripción. **Mediciones**

principales: Adecuación definida como la coincidencia entre la FA prescrita y la FA adecuada. **Resultados:** Tras la intervención se produjo un aumento del 22,75% de prescripciones con FA adecuada. El mayor aumento se dio en los medicamentos del sistema genitourinario y hormonas sexuales. En términos absolutos, el grupo de antiinfecciosos es el que obtuvo más prescripciones con FA adecuada entre los dos periodos. **Conclusiones:** La intervención aumentó la adecuación en la FA de las prescripciones, lo que supone una mejora en la seguridad y en la eficacia de los tratamientos. Se evidencia que el diseño y la implantación de mejoras en los sistemas de prescripción electrónica contribuyen a aumentar la calidad de la prescripción.

CRIBADO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA MEDIANTE TELEOFTALMOLOGÍA EN UNA ZONA BÁSICA DE SALUD RURAL.

Valpuesta Y, López MI, Jaramillo B, Salcedo A, Roldán MG.
Atención Primaria. 2023;55(9):102682

Resumen **Objetivo:** Conocer la prevalencia de retinopatía diabética en una zona básica de salud rural, clasificándola según tipo y grado de severidad y conocer su relación con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular y con el sexo. **Diseño:** Estudio descriptivo transversal o de prevalencia. **Emplazamiento:** Zona

básica de salud rural en España. Nivel de atención primaria. **Participantes:** Quinientos pacientes diabéticos mayores de 18 años. **Mediciones principales:** Estudio de la retina mediante retinografía bajo midriasis, según protocolo de la Joslin Vision Network, incorporando un centro de lectura para diagnóstico. Correlación de la existencia y gravedad

de la retinopatía con los factores de riesgo cardiovascular ---tabaquismo, hipertensión e hiperlipemia--- y las características de la diabetes ---tipo, tiempo de evolución, tratamiento, control metabólico y función renal--

Resultados: Prevalencia encontrada del 16,4%, sin diferencias significativas entre sexos. Las variables tabaquismo e hipertensión estaban relacionadas con la existencia de retinopatía y la variable años de evolución de la diabetes con su existencia y su gravedad. El 9,6% de las personas afectadas fueron derivadas a oftalmología con carácter preferente,

por retinopatía amenazante para la visión y el 6,8% de las personas estudiadas fueron derivadas por otras patologías oftalmológicas.

Conclusiones: Es posible el seguimiento oftalmológico del 82% de la población diabética en atención primaria, implicando a sus profesionales y trabajando en equipo con el servicio de oftalmología. Es fundamental considerar esta enfermedad en el contexto global de la persona con diabetes, relacionándola con las otras complicaciones microvasculares y la enfermedad cardiovascular.

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA COLISTINA EN BACTERIAS GRAM NEGATIVAS: UN ENFOQUE EN *ESCHERICHIA COLI*

Abavisani M, Bostanghadiri N, Ghahramanpour H, Kodori M, Akrami F, Fathizadeh H, et al.

Letters in Applied Microbiology. 2023, 76, 1-13

Las cepas de *Escherichia coli* multirresistente (MDR) han aumentado rápidamente en todo el mundo y las opciones terapéuticas con antibióticos eficaces son cada vez más restringidas. Como antibiótico de polimixina, la colistina tiene una larga historia de empleo y se utiliza como última línea en el tratamiento de infecciones graves por bacterias Gram negativas (BGN) con alto nivel de resistencia. Sin embargo, su aplicación ha sido cuestionada por la aparición de resistencia de *E. coli* a la colistina. Por lo tanto, determinar el mecanismo que confiere resistencia a este fármaco es crucial para monitorear y controlar la diseminación de cepas *E. coli* resistentes a la colistina. Esta revisión integral resume los mecanismos de resistencia de *E. coli* a la colistina y se concentra en la historia, el modo de acción y las implicaciones terapéuticas de este antimicrobiano. Enfocamos principalmente los mecanismos fundamentales de la resistencia a la colistina que están mediados por elementos cromosómicos o plásmidos y discutimos las principales mutaciones

en los genes y plásmidos de los sistemas de dos componentes (tcs) que transmiten los genes movilizados de resistencia a la colistina en cepas de *E. coli*.

Importancia e impacto del estudio: la colistina ha provocado, un interés considerable a nivel mundial por la creciente prevalencia de bacterias Gram - negativas (GNB) resistentes a múltiples fármacos (MDR) y carbapenémicos. Desafortunadamente, el mayor uso de colistina en entornos clínicos, a menudo asociado con el tratamiento de última opción para infecciones graves, ha dado lugar a resistencia en patógenos bacterianos como *Escherichia coli*. Además, la rápida propagación global de genes de resistencia a colistina movilizados (mcr), desde reservorios animales a humanos plantea un grave peligro para el uso clínico de este antimicrobiano. Se ha documentado que las infecciones caracterizadas por resistencia a la colistina tienen resultados diferentes, representando un riesgo sustancial de mortalidad hospitalaria. El esclarecimiento del mecanismo de

resistencia a la colistina es fundamental para rastrear la propagación de estos aislados emergentes. Esta revisión proporcionará información esencial sobre todos los aspectos de la colistina,

enfaticando el mecanismo de resistencia en *E coli* e ilustrando el estado general de la resistencia en aislados clínicos de *E coli*.

IMPACTO DE LA APLICACIÓN DE LA CÁNULA NASAL DE ALTO FLUJO EN PACIENTES CON DISTRÉS RESPIRATORIO POR COVID-19 A GRAN ALTITUD: PRESENTACIÓN CLÍNICA Y FACTORES PRONÓSTICO

Molano-Franco D, Viruez-Soto A, Gómez M, Beltrán E, Villabon M, Sosa A, et al.
Respiratory Care 2023 Jun 13:respcare.10839.

Objetivo: La Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF) reduce la necesidad de intubación en pacientes adultos con falla respiratoria. Los cambios relacionados a la hipoxemia hipobárica no han sido estudiados en pacientes con requerimiento de CNAF en altitudes mayores a 2600 metros sobre el nivel del mar (msnm). En este estudio, investigamos la eficacia del tratamiento con CNAF en pacientes con COVID-19 a gran altitud. Hipotetizamos que la hipoxemia progresiva y el incremento en la frecuencia respiratoria asociados al COVID-19 a gran altitud afecta el éxito de la terapia con CNAF y puede influenciar el desempeño de los predictores tradicionales utilizados de éxito y fracaso.

Métodos: Estudio de cohorte prospectivo con pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de COVID-19 asociado a falla respiratoria con requerimiento de CNAF admitidos a Cuidados Intensivos. Se realizó seguimiento de los pacientes hasta los 28 días después de iniciada la terapia con CNAF o hasta el fracaso de la terapia.

Resultados: 108 pacientes fueron incluidos. Al momento de la admisión a Cuidados Intensivos, la entrega de la

fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) fue programada entre 0.5-0.8 (razón de momios 0.38 [IC 95% 0.17-0.84]) y se asoció a una mejor respuesta a la terapia con CNAF que cuando la programación de entrega de FiO₂ se encontraba entre 0.8-1 (razón de momios 3.58 [IC 95% 1.56-8.22]). Esta relación continuó durante el seguimiento a las 2, 6, 12 y 24 horas, con un incremento progresivo del riesgo de fracaso (razón de momios a las 24h de 13.99 [IC 95% 4.32-45.26]). De esta manera, un nuevo punto de corte para el índice de saturación de oxígeno (ROX 6 4.88) luego de 24h de la administración mediante CNAF se demostró como el mejor predictor de éxito (razón de momios 11.0 [IC 95% 3.3-47.0]).

Conclusión: Los pacientes residentes de gran altitud tratados con CNAF por COVID-19 mostraron un alto riesgo de fracaso respiratorio e hipoxemia progresiva cuando el requerimiento de la FiO₂ fue mayor de 0.8 a las 24h de tratamiento. En estos pacientes, el manejo personalizado debe incluir la monitorización continua de las condiciones clínicas individuales, como los índices de oxigenación, con puntos de corte adaptados para las ciudades de gran altitud.

VALORACIÓN MULTIDISCIPLINARIA DE LAS SECUELAS AL MES DEL ALTA HOSPITALARIA POR NEUMONÍA GRAVE COVID 19, ¿EXISTEN DIFERENCIAS EN FUNCIÓN DE LA TERAPIA RESPIRATORIA EMPLEADA DURANTE SU INGRESO EN CUIDADOS INTENSIVOS?

Sánchez AM, Martínez P, Gómez AM, Rodríguez J, Jiménez RJ, García JM, et al.
Medicina Intensiva. 2023;47:257-66

Objetivo: Describir las secuelas al mes del alta hospitalaria en pacientes que precisaron ingreso en Cuidados Intensivos por neumonía grave COVID-19 y analizar las diferencias entre los que recibieron terapia exclusivamente con oxigenoterapia con alto flujo con respecto a los que precisaron ventilación mecánica invasiva (VMI).

Diseño: Estudio de cohorte, prospectivo y observacional.

Ámbito: Consulta multidisciplinar pos Cuidados Intensivos.

Pacientes o participantes: Pacientes que superaron el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por neumonía grave COVID-19 desde abril 2020 hasta octubre 2021.

Intervenciones: Inclusión en el programa multidisciplinar pos UCI.

Variables de interés principales: Secuelas motoras, sensitivas, psicológicas/psiquiátricas, respiratorias y nutricionales tras el ingreso hospitalario.

Resultados: Se incluyeron 104 pacientes. 48 pacientes recibieron oxigenoterapia nasal de alto flujo (ONAF) y 56 VMI. Las principales secuelas encontradas fueron la neuropatía distal (33,9% VMI vs. 10,4% ONAF); plexopatía braquial (10,7% VMI vs. 0% ONAF); disminución de fuerza de agarre: mano derecha 20,67 kg ($\pm 8,27$) en VMI vs. 31,8 kg ($\pm 11,59$) en ONAF y mano izquierda 19,39 kg ($\pm 8,45$) en VMI vs. 30,26 kg ($\pm 12,74$) en ONAF; y balance muscular limitado en miembros inferiores (28,6% VMI vs. 8,6% ONAF). Las diferencias observadas entre ambos grupos no alcanzaron significación estadística en el estudio multivariable.

Conclusiones: Los resultados obtenidos tras el estudio multivariable sugieren no existir diferencias en cuanto a las secuelas físicas percibidas al mes del alta hospitalaria en función de la terapia respiratoria empleada, ya fuera ONAF o ventilación mecánica prolongada, si bien son precisos más estudios para poder obtener conclusiones al respecto.

ESCALA PREDICTIVA DE FALLO RENAL AGUDO EN SEPSIS (ARMO)

Mora CL, Armendáriz AC, Vélez JL
Revista de Salud Pública. 2023;25(2):1-7

Objetivo: Definir la utilidad predictiva de la escala adaptada de Injuria Renal Aguda (ARMO) en los pacientes sépticos en las Unidades de Cuidados Intensivos de Quito durante el período 2020 a 2021.

Materiales y Métodos Estudio observacional, descriptivo, ambispectivo, multicéntrico de pacientes sépticos en dos Unidades de Cuidados Intensivos de la ciudad de Quito, Ecuador, con una muestra

de 200 pacientes, y datos obtenidos en las primeras 72 horas de ingreso, que incluyeron variables demográficas y clínicas, medidas terapéuticas y de intervención, sometidas a análisis multivariado con regresión logística.

Resultados Se analizaron 200 pacientes, con una mediana de edad 57 años. El 41 % (82) presentaron falla renal y el 40,96 % correspondieron a estadio KDIGO 3. El 11,5 % de los pacientes con injuria renal requirió terapia sustitutiva renal. Tras el análisis multivariado se determinó que: la TFG ≤ 84 ml/min/1,73m², lactato sérico $\geq 2,5$ mmol/l,

SOFA ≥ 10 puntos y gasto urinario $\leq 0,6$ ml/kg/h son predictores de falla renal. A partir de ello, se plantea una nueva escala predictiva de falla renal aguda, score ARMO, con una curva ROC de 0,836 (IC 95 %, 0,781-0,890) con un punto de corte de 8 puntos.

Conclusión La escala adaptada de Injuria Renal Aguda (ARMO) es una herramienta con alta capacidad discriminativa en los pacientes críticos sépticos.

Palabras Clave: Injuria renal aguda; sepsis; AKI score (fuente: De CS, BIREME).

MEDIDAS PARA PROLONGAR LA DURACIÓN DEL BLOQUEO SENSORIAL DESPUÉS DE LA ANESTESIA REGIONAL.

Schubert AK, Wiesmann T, Dinges HC.
Current Opinion in Anesthesiology. 2023;36(1):103-8.

Objetivo: El objetivo de esta revisión es presentar las opciones actuales para prolongar la duración de la acción del bloqueo regional periférico de inyección única de anestesia en el ámbito ambulatorio. En segundo lugar, esta revisión describe y analiza la evidencia más reciente sobre el uso clínico de adyuvantes y anestésicos locales de liberación sostenida.

Hallazgos recientes: se han desarrollado formulaciones de anestésicos locales de liberación prolongada, como la bupivacaína liposomal, para prolongar la anestesia regional hasta 96 h. Sin embargo, estudios recientes muestran que los efectos reales están muy por detrás de las expectativas y que la eficacia es sólo marginalmente mejor que la del clorhidrato de bupivacaína.

Los adyuvantes de los anestésicos locales se han estudiado ampliamente con resultados heterogéneos. La dexametasona y los agonistas alfa-2 se encuentran entre las medidas más efectivas para prolongar los bloqueos nerviosos con una sola inyección.

Conclusión: Los adyuvantes son la medida recomendada para prolongar la anestesia regional cuando sea necesario. Con buena evidencia que lo respalda, la dexametasona es el adyuvante más eficaz, seguida de la dexmedetomidina. Ambos tienen pocos efectos secundarios y un perfil de seguridad favorable. Sin embargo, aún no se puede lograr de manera confiable una duración preferible de la analgesia que dure las primeras 24 h después de la operación.



MISCELÁNEAS

HOMENAJE A MÉDICOS BOLIVIANOS POR LAS BODAS DE ORO DE EJERCICIO PROFESIONAL



Los días 21 y 22 de septiembre del año en curso, la Directiva del **Colegio Médico Departamental de La Paz**, la **Cámara de Diputados de la Asamblea Legislativa Plurinacional de Bolivia** a través del **Comité de Salud y la Facultad de Medicina, Enfermería, Nutrición y Tecnología Médica** respectivamente, realizaron solemnes actos en conmemoración a los titulados de la Carrera de Medicina que **cumplieron 50 años de ejercicio profesional -PROMOCIÓN DE ORO- 1973-2023**, fechas coincidentes en las que se conmemora también el día del Médico Boliviano todos los años el 21 de septiembre.

En dichos emotivos actos, el Presidente del Colegio Médico Departamental de La Paz Dr. Edgar Villegas Gallo y las autoridades de la Facultad de Medicina entre ellas el Decano, Dr. David Mérida Vargas y Director de la Carrera de Medicina, Dr. Carlos Aguirre Castro, además de la Vicerrectora de la Universidad Mayor de San Andrés, PhD María Eugenia García Moreno, impusieron las medallas conmemorativas y entregaron los certificados de reconocimiento a cada uno de los homenajeados por su entrega y desempeño impecable durante 50 años de ejercicio profesional al servicio de la salud de las familias Bolivianas.

El grupo de meritorios profesionales médicos y con gran trayectoria que festejaron las bodas de Oro, tienen especialidades en las diferentes áreas de la salud y muchos de ellos con actividad actual y pasada tanto científica como académica en la Carrera de Medicina de nuestro país.

La nómina de los Profesionales Médicos que recibieron el reconocimiento por su actividad asistencial, científica y académica señalada anteriormente es la siguiente:

1. Dr. Mario Isidoro Aramayo Roa
2. Dr. Ramiro Artieda Rivero
3. Dr. Bonifacio Víctor Arauco Ibarra
4. Dr. Lorenzo Jorge Beltrán Carballo
5. Dr. Edgar Cabrera Plata
6. Dra. Fatma Calancha Julio
7. Dra. María Isabel Clavel Hinojosa
8. Dr. Rene Coloma Rector
9. Dr. Luis Enrique Dávila Ferrer
10. Dr. Pedro Antonio De Alarcón Von Borries
11. Dr. Antonio De la Reza Fernández
12. Dr. Ramiro Eduardo Silvestre De la Rocha Cardozo
13. Dr. Alfredo Antonio Dulón Pérez
14. Dr. Jorge Gamboa Estrada

- | | |
|---|--|
| 15. Dr. Raúl Edgar Gamarra Ocampo | 20. Dr. Saul Rueda Arteaga |
| 16. Dra. Casta Amanda Inofuentes Burgos | 21. Dr. Mario Fernando Renjel Jauregui |
| 17. Dr. José Antonio Martínez Inchauste | 22. Dr. Modesto Vicente Valle Camacho |
| 18. Dr. José Orlando Olivarez Plaza | 23. Dr. Oscar Vera Carrasco |
| 19. Dr. Jorge Ponciano Pereira Pinell | 24. Dr. Edgar Villegas Gallo |
| | 25. Dr. Jaime Zambrana Zambrana(†) |





CALIFICACIÓN DE CARGOS JERÁRQUICOS EN EL SISTEMA DE SALUD BOLIVIANO

Dr. Guido Monasterios Vergara*

“Soñar no cuesta nada...”

Anónimo

INTRODUCCIÓN

Entre los déficits que el sistema de salud tiene, comparando su realidad con parámetros internacionales reconocidos, por ejemplo, la OPS/OMS, el de recursos humanos es uno muy sensible. Su análisis es complejo e implica muchos factores concurrentes.

Este documento está elaborado como un insumo para el análisis de la temática de selección de recursos humanos para el sistema de salud. Surge de la experiencia de muchos años de trabajo en los subsistemas público, privado y de la seguridad social en el Departamento de La Paz y de la revisión y análisis de la bibliografía existente sobre el tema.

Para la investigación se ha contado con el acceso a dos principales fuentes bibliográficas: la primera Scribd para la búsqueda de libros relacionados con gestión de recursos humanos en salud y la segunda ha sido el portal Academia.edu.org para la revisión de estudios relativos al tema.

Se examinan algunos de los factores vinculados con la selección de recursos humanos.

Se plantean nuevos elementos de análisis para el proceso de evaluación de recursos humanos, con miras a generar una reacción de las instancias involucradas, pero también a facilitar herramientas para un diálogo productivo que se traduzca en una política de salud

consensuada, sólida, implementable y duradera.

ANTECEDENTES

Desde que se creó el sistema de salud en nuestro país hemos vivido en crisis sanitaria; siempre han sido mayores las necesidades que los recursos asignados a la salud; y cuando hablamos de salud incluimos todos los conceptos vinculados, llámense: promoción de la salud, prevención de las enfermedades, curación y rehabilitación así como aquellos elementos determinantes de la salud: vivienda, educación, acceso a servicios básicos, alimentación, por citar algunos, marcados por grandes e indignantes brechas en relación con el quintil de ingreso.

En el pasado hubieron algunas propuestas de políticas públicas que no alcanzaron a ser institucionalizadas; entre ellas la Departamentalización hospitalaria, la Carrera Sanitaria, el Sistema de Recursos humanos por ejemplo; otras cuentan con aprobación ministerial y la documentación correspondiente elaborada, editada, difundida y apoyada por procesos de capacitación intensos, variados, de carácter local, municipal, departamental y hasta nacional con apoyo de instituciones de las Naciones Unidas, Agencias de Cooperación bilaterales y multilaterales, sin embargo hasta la fecha no se han implementado en la totalidad

* Médico Especialista en Dermatología. Máster en Gestión y Políticas Públicas. Académico de número de la Academia Boliviana de Medicina. Docente invitado de la Residencia en Dermatología en la Unidad de Dermatología del Hospital General de Clínicas de La Paz

de las redes de servicios de salud; entre éstos mencionamos: Sistema de Referencia y contrarreferencia, el Continuo de la Atención, TELESALUD, Investigación y hasta la mismísima Salud Familiar Comunitaria Intercultural – SAFCI.

Las preguntas surgen espontáneamente: ¿Son necesarias?, ¿Son factibles de implementar?, ¿qué lo impide? El único tema que sí ha sido atendido por el Estado adecuadamente han sido las vacunas del programa regular del PAI, programa que, sin embargo, ha sufrido un deterioro debido a la pandemia, colocándonos en riesgo de la reemergencia de enfermedades que ya habíamos controlado.

El subsector público del sistema de salud está organizado en redes de servicios de salud de complejidad creciente desde el primer nivel de atención al cuarto; en esas redes cada establecimiento de un nivel superior debería ser responsable de la formación de recursos humanos, así como de la capacitación continua de dichos recursos del nivel inmediatamente inferior. Del mismo modo deben asumir el sistema de referencia y contrarreferencia y el de supervisión.

La normativa elaborada para la organización y funcionamiento de las redes de servicios de salud es importante; pese a ello dichas redes son ineficaces e ineficientes en su mayoría. Una de las razones es la dependencia de los diferentes niveles ya que el primero y segundo nivel dependen del gobierno municipal, en tanto los terceros niveles dependen de los Gobiernos departamental y no siempre se relacionan armónicamente. El cuarto nivel es de dependencia nacional y merece un análisis aparte, que excede el propósito de este trabajo. Otra razón es la elevada movilidad del recurso humano que inviabiliza el seguir una carrera sanitaria o una carrera hospitalaria.

La incorporación al sistema de salud ha sido y es un momento crítico, cualquiera

sea el subsector involucrado, aunque más grave en el subsector público. Sus manifestaciones más frecuentes incluyen:

Ingreso sin selección, digitado en función a criterios de política partidaria de los gobernantes de turno, conducta siempre criticada por los partidos que no están al mando y que mágicamente aplicada desde el primer día en que acceden al poder y así sucesivamente. Múltiples contratantes, con múltiples modalidades de contratación, diferencias salariales y algunas sin reconocimiento de beneficios sociales.

Inexistencia de una carrera sanitaria ni de una carrera hospitalaria que exija requisitos para acceder secuencialmente a los diferentes cargos intermedios y jerárquicos. A pesar de los grandes logros del Colegio Médico en la política de salud y social, se observa sin fuerza para hacer cumplir lo establecido por ley ni tiene ahora la capacidad de negociar soluciones funcionales que beneficien al profesional, al sistema de salud y a la población usuaria al evaluar postulantes a cargos jerárquicos del Sistema de Salud.

El Estatuto Orgánico y Reglamentos del Colegio Médico de Bolivia, aprobado por Resolución Ministerial N°0622 del 25 de julio de 2008 establece con claridad los parámetros que se deben considerar al evaluar a un profesional en un concurso de méritos y examen de competencia. Aquí vemos que no se considera el futuro, la propuesta de un plan de trabajo, lo que espera el postulante hacer, si es elegido. Analizando esta normativa se observa un carácter gremialista que no toma en cuenta las necesidades de un sistema de salud de producir servicios integrales de salud, de calidad, suficientes, oportunos y cercanos a la población, ni tampoco sugiere la evaluación periódica del servicio en el cargo convocado.

Política de Recursos Humanos

En algunos países el ingreso a la carrera de Medicina está restringido por el puntaje de notas alcanzado en la

formación básica formal, que debe ser superior o igual al 70/80% del puntaje posible. En nuestro país no hay tal restricción y hay muchas maneras y espacios para ingresar a esta tan digna profesión, que no son tema para tratar ahora. Ello produce una inmensa oferta de profesionales a un mercado laboral restringido incapaz de captar toda la oferta ni tampoco influir en la calidad de la formación.

Los países de la subregión Andina Bolivia, Chile, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela, integrados en el Organismo Andino de Salud – Convenio Hipólito Unanue (ORAS – CONHU) elaboraron y aprobaron mediante Resolución REMSAA XXXIII/474 del 23 de noviembre de 2012, la Política Andina de Planificación y Gestión de Recursos Humanos en Salud y la implementación de su Plan de Acción 2013 – 2017.

En el año 2015 se realizaron 5 estudios sobre temas fundamentales de esta Política Andina de Planificación y Gestión de Recursos Humanos de Salud. El primer estudio del Monitoreo de esta política incluyó la construcción de un *sistema de indicadores* que permiten monitorear el estado de los recursos humanos en los países andinos; con 4 ejes de la Política Andina de RHUS se definieron 14 metas y 43 indicadores, identificando sus fuentes de información.

También se realizaron estudios en: *Sistema de monitoreo de migraciones de profesionales de la salud; Análisis de la gestión del componente de Recursos Humanos (RRHH) en los modelos de salud familiar, comunitaria e intercultural en los países andinos; Sistematización y análisis de las experiencias de determinación de brechas de recursos Humanos en Salud; Desarrollo de esquemas de incentivos para la retención - fidelización del personal de salud en áreas rurales y de difícil acceso.*

El año 2019 se presentó el documento Política Andina de Recursos Humanos en Salud. Plan Estratégico 2018 - 2022

/ Andean Policy on Human Resources in Health. Strategic Plan 2018 – 2022 de los autores: Heredia, Nila; Jemio, Jorge; Rovere, Mario; Bustos, Verónica. Editado en Lima; Organismo Andino de Salud Convenio Hipólito Unanue; 1; 20190700. 81 p. El 13 de abril del 2023 El Comité Andino de Recursos Humanos en Salud evaluó su política 2018-2022 con miras a su actualización.

PROPUESTA

La presente propuesta de calificación de cargos jerárquicos en el Sistema de Salud tiene como base conceptual los tres momentos de la vida del individuo, a saber: Su pasado, su presente y su futuro, es decir: lo que ha sido, lo que es y lo que se propone ser, en relación con las funciones y responsabilidades de un cargo jerárquico al que postula. Se introduce en la ecuación un elemento que hasta la fecha no ha sido considerado, elaborado ni reglamentado y menos, incorporado a una política de salud.

Evaluación de lo que el profesional ha sido: (Los antecedentes)

Al poner en manos de una persona el destino de cientos de trabajadores, de miles de pacientes, de millonarias sumas de dinero en tecnología administrativa y biomédica, equipamiento, insumos, medicamentos y otros rubros, se deben considerar dos aspectos de lo que el profesional ha sido:

El aspecto profesional en sí, su formación académica, su experiencia profesional, sus habilidades docentes, pero fundamentalmente la formación alcanzada a nivel de maestría en las áreas de: Administración de servicios de salud, Dirección y Gestión Sanitaria, pero también habilidades de: organización y de planificación, conocimientos financieros o competencias TIC*.

Hay experiencias negativas en la mayoría de los hospitales, de excelentes y renombrados especialistas que de un día para el otro aparecen sentados en la Dirección sin tener mayor vivencia

* que recibe diversos nombres, acorde a lo que las instituciones formadoras decidan, sin que exista un acuerdo entre estas y el sistema de salud. NOMBRAR los existentes en Bolivia.

que la del servicio en que desarrolló su experiencia clínica, quirúrgica o de otra área médica*.

El aspecto humano del individuo expresado en sus componentes físico, mental y espiritual sin un patrón con el cual compararlo, pero sí buscando la armonía y equilibrio entre ellos. Es difícil, si no imposible, que una persona que no cuida su alimentación ni sus hábitos nutricionales lo haga por aquellos que accedan al establecimiento de salud que dirigirá.

El componente mental está en parte reflejado en los documentos adjuntados como antecedentes y es importante complementarlos con evidencia de sus características psicológicas (algo que si se toma en cuenta en la empresa privada y organismos de cooperación en salud). Podría mencionarse algunas de las características más importantes que requiere un director de Hospital, a saber: Justicia, equidad, Comunicación y Liderazgo. Lo ético es muy importante en cualquier cargo de dirección y por tanto debe ser evaluado con transparencia y equidad; causales de rechazo son aquellos procesos con sentencia ejecutoriada.

El componente espiritual no es fácil de evaluar, pero puede incluirse la autoestima, la confianza y la calma entre las principales manifestaciones.

El aspecto legal

La calificación de antecedentes siempre ha generado reclamos de quienes se sienten perjudicados, pero cuenta con el silencio de los que son beneficiados. No todos los certificados reflejan un aprendizaje alcanzado, la mayoría no responde a una evaluación de conocimientos adquiridos y casi ninguno se extiende luego de evidenciada la puesta en práctica de las habilidades promovidas.

La calificación de antecedentes ha estado frecuentemente en tela de juicio por diversos motivos, entre

ellos: presiones político-partidarias. Para minimizar este riesgo, se deben establecer reglas claras y aprobar un único instrumento de calificación que respete las expectativas profesionales e institucionales, que deben generarse de manera participativa. manipulación o hasta falsificación de certificados Interpretaciones personales.

La importancia de las convocatorias de cargos jerárquicos con carácter cerrado institucional debería obedecer a la necesidad de promover una carrera sanitaria sin saltos, cubriendo secuencialmente todos los cargos intermedios y jerárquicos que una vez evaluados induzcan al ingreso de profesionales con conocimiento efectivo de la problemática institucional complementario a la formación específica en las áreas antes mencionadas. Para dirigir el máximo nivel debe el postulante conocer los niveles inferiores de manera que pueda ser un articulador eficaz de la red.

Evaluación de lo que el profesional es: (El examen de competencia) Mediante el examen de competencia la institución contratante busca evaluar el grado de conocimiento del profesional respecto a los temas vinculados al ejercicio de la función que establece el cargo a desempeñar.

Esto implica el conocimiento del sistema de salud, de su organización en redes de servicios de salud y del lugar que ocupa el establecimiento contratador en la red, sea esta departamental, Municipal o nacional. También implica conocer los subsistemas que permiten integrar las mencionadas redes en un solo cuerpo institucional cuyo objetivo final es la salud de los pacientes.

El candidato debe tener conocimiento del hospital al cual postula dirigir, del estado de situación y de los recursos con que cuenta y la dimensión del desafío. De la misma manera se debe evaluar el conocimiento de los aspectos legales que regulan el sistema de salud y

* Esto se agrava cuando además, el administrador del hospital no tiene una formación específica en administración de hospitales, lo cual es la regla en Bolivia.

especialmente el de redes y del hospital; esto incluye el marco administrativo y de las funciones y atribuciones del cargo concursado.

Considerando la importancia del cargo jerárquico, la de este componente del candidato y la importancia de la institución convocante, es importante que el examen sea elaborado por personal de amplia experiencia en los campos de la salud pública, planificación en salud, administración hospitalaria, gestión social y educación en salud. El criterio de 51% como mínimo de aprobación no es una opción; se espera conocimientos sólidos en todos esos campos y la nota mínima debería ser de un 75%.

Evaluación de lo que el profesional propone hacer: (El plan de trabajo)

En el hecho de exigir al candidato una propuesta de trabajo el Estado busca verificar si la gestión hospitalaria propuesta está enmarcada en las políticas de salud nacional, departamental, de redes y de hospitales. Si el candidato conoce la institución que desea dirigir, conoce su situación actual y si la propuesta tiene un horizonte positivo y puede establecer metas a alcanzar al final de la gestión.

Este plan es una propuesta, pero también un compromiso con los

trabajadores del hospital, con los jefes de departamentos, con las autoridades de salud y deberá servir para evaluar la gestión hospitalaria al final del período contratado^{**}; para ello debe convertirse en un instrumento de planificación, monitoreo y evaluación para el hospital y las autoridades superiores de las que depende la institución.

El plan de trabajo presentado es una propuesta que debe alcanzar una evaluación del 70% o más del puntaje posible. En caso de que los antecedentes y examen de competencia hubieran alcanzado el puntaje suficiente para ser elegido, pero la propuesta es insuficiente el postulante podrá ajustarla siguiendo las recomendaciones y volver a presentarla.

El Estado pocas veces ha estado sensibilizado con la elección de los mejores profesionales para su red de servicios de salud, en parte por la necesidad de dar cabida a partidarios del partido político al mando del Gobierno y en parte por la nefasta y discriminatoria política nacional del “Servidor Público” que en la práctica es el botín de guerra del Administrador de turno del Estado.

Es aún muy largo el camino para alcanzar la madurez política y social capaz de administrar el Estado para beneficio de toda la población y no de los intereses partidarios.

REFERENCIAS

1. Colegio Médico de Bolivia. Estatuto Orgánico y Reglamentos del Colegio Médico de Bolivia. La Paz – Bolivia. 2008
2. Ministerio de Salud – Sistema Universitario Boliviano Norma Boliviana de Integración Docente Asistencial, Investigación e Interacción. Comunitaria. 2017
3. Organismo Andino de Salud Convenio Hipólito Unanue Política Andina de Planificación y Gestión de Recursos Humanos en Salud. Plan de Acción 2013 – 2017
4. Organismo Andino de Salud Convenio Hipólito Unanue Política Andina de Recursos Humanos en Salud. Plan Estratégico 2018 – 2022. Lima – Perú. 2022.

^{**} Algo que nunca se ha realizado en toda la historia de nuestros hospitales. A lo máximo existe desde hace unos años una rendición de cuentas.



MISCELÁNEAS

LOS MODELOS BIOMÉDICO Y BIOPSIICOSOCIAL EN MEDICINA

BIOMEDICAL AND BIOSYCHOSOCIAL MODELS IN MEDICINE

Dr. Daniel Elío-Calvo*

RESUMEN

Se introduce el concepto de modelos en la ciencia y práctica médicas. Se analizan dos modelos vigentes en la medicina contemporánea: el modelo “biomédico” (MBM), actualmente predominante, y el modelo bio-psico-social (MBPS), que cuestiona el reduccionismo del primero. Se revisa la historia y contenido conceptual de ambos. Se revisa la “teoría general de sistemas” como referente de ambos modelos. Se introduce el “modelo centrado en el paciente” como práctica dialógica.

PALABRAS CLAVE: filosofía y medicina – salud y enfermedad – modelo médicos – modelo biomédico – modelo bio-psico-social

ABSTRACT

The concept of models in medical science and practice is introduced. Two current models in contemporary medicine are analyzed: the “biomedical” model (MBM), currently predominant, and the bio-psycho-social model (MBPS), which questions the reductionism of the former. The history and conceptual content of both are reviewed. The “general systems theory” is reviewed as a reference for both models. The “patient-centered model” is introduced as a dialogic practice.

KEYWORDS: philosophy and medicine – health and disease – medical models – biomedical model – bio-psycho-social model

INTRODUCCIÓN

Los modelos “biomédico” (MBM) y “biopsicosocial” (MBPS) son modelos conceptuales contrastantes o marcos de referencia que organizan nuestros pensamientos, conocimientos y experiencia en medicina y práctica médica. El MBM ha sido el modelo dominante, así aceptado con relación a la enfermedad, conocimiento y práctica médicos, basados en las ciencias biomédicas, mientras que el MBPS surgió en base a los escritos de George Engel (Engel 1977, 1981), como

una crítica y corrección, reclamando la inclusión de los factores psicológicos y sociales en nuestro modo de pensar.

El MBM y el MBPS son a menudo conocidos como “modelos de enfermedad”, organizando nuestra manera de pensar sobre la enfermedad, principalmente en lo relacionado a las causas de la enfermedad, pero también en relación con la enfermedad misma, tal como se la define en términos biomédicos o biopsicosociales. El MBM considera a la enfermedad causada por alteraciones bioquímicas

* Médico Gastroenterólogo – Licenciado en Filosofía – Máster en Salud Pública – Especialidad en Psicopedagogía y Educación Superior en Salud – Diplomado en Bioética Clínica, Social e Investigación en Seres Humanos – Docente Emérito y de Postgrado de la Facultad de Medicina, UMSA – Miembro de número y ex presidente de la Academia Boliviana de Medicina – Miembro de la Academia Boliviana de Historia de la Medicina. Dirección del autor: danielco22@gmail.com – cel. 7066324

o fisiológicas. En contraste, el MBPS la considera resultante de la interacción de tales factores biomédicos con factores psicológicos y sociales. Los factores psicológicos incluyen características psicológicas eventuales como emociones, niveles de ansiedad y comportamiento, así como factores permanentes de la personalidad y del modo de vida. Los factores sociales incluyen las relaciones personales, familiares y de grupos de apoyo, visiones culturales, comunidad, medioambiente y estado socioeconómico.

Resulta muy determinante la elección de alguno de estos modelos, que tiene impacto en varios aspectos de la práctica médica: diagnóstico, explicación, pronóstico, tratamiento, prevención y manejo de pacientes; así como como en la investigación de todos estos aspectos. Los que favorecen el MBPS argumentan que la concentración en los factores biomédicos y la exclusión de los psicosociales distorsionan las perspectivas e inclusive interfieren con la atención de los pacientes y que el MBPS alienta una relación médico-paciente más integral y tal vez más humanista. Los dos modelos sugieren implicaciones diferentes de la información que se requiere para tomar decisiones sobre el diagnóstico y manejo del paciente. Desde la perspectiva del MBM, los exámenes de laboratorio son considerados los más objetivos y precisos sobre la realidad médica y los que proporcionan la información más confiable y útil. El MBPS enfatiza más los relatos de los pacientes, incluyendo relatos de sus experiencias subjetivas.

Para el MBPS, las habilidades esenciales del médico deben incluir la habilidad de obtener con el mayor detalle el relato verbal del paciente sobre su experiencia médica, para analizarla correctamente; mientras que el MBM alienta pasar por alto el relato verbal del paciente, poniendo mayor énfasis en los procedimientos técnicos y datos de laboratorio. El MBPS también pone énfasis en ser más conscientes y por supuesto estudiar científicamente la

relación médico-paciente misma, con el propósito de lograr mayor efectividad en el diagnóstico y manejo del paciente.

MODELO BIOMÉDICO

El modelo dominante en medicina es el llamado Modelo Biomédico, que representa la aplicación a la medicina del clásico enfoque analítico factorial, característico de la ciencia occidental por muchos siglos. Surge con la medicina hipocrática, para la cual la enfermedad es un desorden de la *physis* humana, examinable objetivamente. Dicha medicina fue, a su vez, la expresión de la actitud que frente al universo sostuvieron los filósofos jónicos entre los siglos VIII y VI a d C, quienes pensaban que un conocimiento objetivo del universo es posible, lo que incluye no solamente los astros, sino también los seres vivos.

Muchos siglos más tarde, durante el Renacimiento, pensadores, teólogos y artistas retomaron dicha actitud. Las ideas de Leonardo da Vinci sobre las condiciones de la creación artística y el pensamiento de Nicolás de Cusa (*Nihil certi habemus in nostra scientia nissi nostrum matehematicam*) expresan cabalmente lo que se quiere decir. La naturaleza para los renacentistas tiene una estructura matemática y para conocerla hay que medirla. Descartes divide al ser humano en dos partes: *res extensa*, el cuerpo, y *rex cogitans*, la mente. La primera, el cuerpo, que ocupa un lugar definido en el tiempo y en el espacio, y cuyo estudio objetivo ha conducido al enorme desarrollo de la medicina en los últimos siglos. La segunda, la mente, es la substancia pensante. Este dualismo planteó a Descartes y después de él a toda la filosofía occidental, la explicación que permanece aún sin una solución definitiva.

El cuerpo humano es considerado entonces una máquina que puede ser analizada en términos de sus partes; la enfermedad es vista como un mal funcionamiento de los mecanismos biológicos, que son estudiados desde

el punto de vista de la biología celular y molecular; el papel de los médicos es intervenir, física o químicamente, para reparar el defecto en el funcionamiento de un mecanismo específico determinado. Tres siglos después de Descartes, la medicina aún se basa, como escribió George Engel, en “las nociones del cuerpo como una máquina, de la enfermedad como consecuencia de una avería en la máquina, y de la tarea del médico como reparador de esta máquina”.

Al concentrarse en partes cada vez más pequeñas del cuerpo, la medicina moderna pierde frecuentemente de vista el paciente como ser humano.

El MBM se fundamenta en el éxito alcanzado por la medicina reduccionista, especialmente en el siglo XIX, incluyendo la teoría germinal. El modelo resultante para la ciencia médica, respaldado en los procesos biológicos subyacentes, condujo a un éxito dramático en la comprensión teórica y en la capacidad tanto de detectar y tratar las enfermedades, así como mejorar la salud y la expectativa de vida. Esto generó confianza, en vista de que la comprensión científica adecuada y tratamientos efectivos requieren ir a niveles de explicación cada vez más inferiores (más mecánicos). Posteriormente, el modelo fue fortalecido por las reformas en educación médica surgidas a partir del Informe Flexner en 1910, que puso énfasis en la importancia de fortalecer las bases científicas de la formación médica.

El MBM se generaliza con estas bases y “asume que la enfermedad está completamente definida por la desviación de lo normal de variables biológicas (somáticas) mensurables (Engel, 1977)”. La esperanza es que la biomedicina, como el enfoque “científico” adecuado, logrará llegar a las raíces para resolver nuestros problemas de salud.

MODELO BIOPSIICOSOCIAL

A lo largo de los años han surgido

críticas a la medicina contemporánea por estar demasiado enfocada en la ciencia biológica reduccionista, con muy poca importancia a la relación médico-paciente. Estas ideas alcanzaron una resonancia importante con una serie de artículos en los años 70 y 80 de George L. Engel (1913-1999), profesor de psiquiatría y medicina de la Universidad de Rochester.: “El modelo dominante en medicina actualmente es el llamado modelo *biomédico*. Por otra parte, se han analizado las limitaciones de tal modelo, y se ha presentado un modelo alternativo, el modelo *biopsicosocial*” (Engel, 1977b). El nuevo modelo se basa en un enfoque sistémico, un desarrollo de la biología no mayor a 50 años, cuyo origen y elaboración puede acreditarse principalmente a los biólogos Paul Weiss y Ludwig von Bertalanffy”. La propuesta de Engel se basa en la concepción de que en todos los estadios del proceso salud-enfermedad coexisten factores biológicos, psicológicos y sociales, tanto en lo que respecta a un estadio de salud como en los diferentes niveles de enfermedad. Este modelo ya no piensa en la persona dividida, como una mente que gobierna una máquina, el cuerpo; sino que la comprende de un modo holístico como la integración de sistemas y subsistemas siempre interrelacionados en un proceso dinámico y transaccional: determinantes biológicos de las enfermedades. Para el MBPS ya no es el cuerpo el que enferma, es el ser humano en su totalidad: una unidad bio-psico-social.

Surgieron también críticas de muy diversos ámbitos de la medicina moderna y de la práctica médica: el fracaso de entender y tomar seriamente las respuestas y preocupaciones de los pacientes; atención insuficiente al lado humanista de la atención clínica; falta de atención a las prácticas médicas alternativas; uso exagerado e irreflexivo de la tecnología y métodos de laboratorio; uso de tecnología invasiva; insuficiente atención a la calidad de vida, práctica paternalista y por motivación de beneficio.

Aceptando todas estas críticas, a lo largo de los años se ha reconocido el valor de los factores psicosociales, que han motivado cambios tanto en la educación como en la práctica médica, aunque algunos expresan sentimientos de frustración por lo limitado de dichos cambios.

La discusión inicial del MBPS surgió en parte de una crisis en la psiquiatría en los años 60 acerca de la condición científica de esta especialidad, analizando si debiera ocuparse exclusivamente de enfermedades secundarias a defectos cerebrales o admitir que es diferente a la medicina tradicional. Pero Engel fue claramente explícito afirmando que toda la medicina estaba en crisis y que el MBM “no era ya adecuado para las tareas científicas y responsabilidades sociales tanto de la medicina o de la

psiquiatría”. Toda la medicina debiera ser conceptualizada nuevamente, tomando más seriamente los factores psicosociales.

Se puede pensar que tal vez el MBM es más adecuado para la *ciencia* médica que para la *práctica* médica, en la que el MBPS sería predominante, aunque en realidad no se puede separar ciencia de la práctica médica. La investigación médica debe ser fundamentalmente clínica, sujeta a la práctica; y si se debe prestar atención a los factores psicosociales causales, estos deben participar en las investigaciones. En todo caso, los factores psicosociales cumplen roles cruciales no solo en la experiencia de la enfermedad, sino como causa de enfermedad, su curso y su severidad.

MODELO BIOMÉDICO	MODELO BIOPSICOSOCIAL
Está basado en la integración de los hallazgos clínicos con los datos de laboratorio y los datos de anatomía patológica (Richard Bright 1789-1858)	Aborda íntegramente al paciente en los aspectos biopsicosociales (G. Engel 1977)
El cuerpo del ser humano se concibe como una máquina, la enfermedad como un daño a la máquina y el médico el mecánico que la repara.	El hombre interactúa con el ambiente y surgen los problemas ante la pérdida del equilibrio.
El cuerpo y la mente son concebidos como cosas distintas para su estudio y tratamiento.	Abordaje integral
La comprensión de la unión de las partes corresponde a un todo. Es posible formular leyes completas en cuanto a causalidad, efecto y magnitud.	Siempre debe tenerse en cuenta el contexto. Las afirmaciones parciales no se pueden generalizar. La salud y la enfermedad son un continuum.
Todo debe ser medido, no hay lugar para la incertidumbre. Establece nuevas formas de clasificar las enfermedades y se deja de lado la especulación personal.	No existe un observador objetivo y prescindente. La presencia del observador altera al fenómeno de una manera determinable. Es imposible conocer cuando comienza un fenómeno, el concepto de incertidumbre se extiende hasta en el instante inicial.
Aquella dolencia que el médico puede reconocer, diagnosticar, clasificar y curar.	El diagnóstico incluye tanto aspectos biológicos como emocionales, culturales y más ampliamente psicosociales.
Curar enfermedades y no pacientes con enfermedades.	Abordaje integral. Esto implica además manejo de la relación médico-paciente-familia.
Unicausal. La enfermedad se produce por una sola causa.	Multicausal. La causalidad de todo fenómeno es múltiple.

MODELOS Y “TEORÍA GENERAL DE SISTEMAS”

Es oportuno analizar que se entiende por “modelos”. Se denominan habitualmente “modelos”, pero también “paradigmas”, a veces “enfoques” o aun “entendimientos” de práctica clínica. Los términos “modelo” y “paradigma” tienen significados técnicos particulares que algunos pueden opinar no son alcanzados por el MBM o el MBPS; lo que puede ser engañoso y causa de crítica. No parece correcto afirmar que el MBPS *no* ha sido concebido como un intento de ser un modelo científico para ser probado y confirmado, aunque se pueda intentar obtener evidencia acerca de si su adopción conduce a mejores resultados. Es también importante hacer notar que el MBM y el MBPS son tipos ideales, y lo que un médico adopta puede ser un rango. Engel describe el MBPS como propuesta de “un proyecto para investigación, una estructura para la enseñanza y un diseño para la acción en el mundo real de la atención de salud”.

Una manera de afirmar que tanto el MBM como el MBPS son científicos, sería ubicándolos dentro de la estructura de la “teoría general de sistemas” (von Bertalanffy 1968), aplicando así a la medicina un desarrollo teórico de las ciencias biológicas.

La “Teoría General de Sistemas” destaca el hecho de que la naturaleza está organizada en una jerarquía de niveles y enfatiza la importancia de ver tanto que estos niveles son relativamente autónomos y como están interconectados.

El conflicto por reconciliar lo biológico con lo biopsicosocial en medicina ha tenido su paralelismo en biología, también dominada por el enfoque reduccionista de la biología molecular. Entre los biólogos han surgido defensores de la necesidad de desarrollar explicaciones tanto holísticas como reduccionistas de los procesos vitales; contestar el “que” y el “para que”, y el “como”. Von Bertalanffy desarrolló la “Teoría

General de Sistemas” afirmando la necesidad de una reorientación fundamental en las perspectivas científicas, a fin de abrir camino a enfoques holísticos más accesibles a la búsqueda y conceptualización científica. Este enfoque ha hecho posible el reconocimiento de *isomorfías* a través de diferentes niveles de organización, como moléculas, células, órganos, el organismo, la persona, la familia, la sociedad, o la biosfera, tratando conjuntos de eventos relacionados colectivamente como sistemas cumpliendo funciones y propiedades en el nivel específico del todo. De tales *isomorfías* se pueden desarrollar leyes y principios fundamentales que operen en forma común a todos los niveles de organización, como los que son únicos para cada uno. Puesto que la teoría de sistemas sostiene que todos los niveles de organización están vinculados entre sí en una relación jerárquica, de tal manera que un cambio en uno afecta a los cambios en los otros, su adopción como una orientación científica haría mucho para mitigar la dicotomía holista-reduccionista y mejorar la comunicación a través de las disciplinas científicas.

Para la medicina, la teoría de sistemas proporciona un enfoque conceptual apropiado no solo para la concepción psicosocial de enfermedad, sino también para el estudio de la enfermedad y la atención médica como procesos interrelacionados.

EL MODELO CENTRADO EN EL PACIENTE

La perspectiva biopsicosocial ha planteado una importante exigencia: incorporar al paciente como sujeto, no mero objeto, del proceso asistencial. Surge así una práctica del modelo que Bartz llama “dialógica”, que se basaría en el supuesto de que la realidad de cada persona, de cada paciente, se interpreta a través del diálogo, surgiendo una narrativa del paciente que es necesario comprender. Comprender no significa aceptar por verdades lo que son hipótesis o creencias del propio

paciente, ni tampoco negarlas. Su valor es en todo caso doble, como vivencia humana y como datos semiológicos.

El modelo dialógico ha recibido diferentes respuestas, entre las que se destaca por su importancia el llamado “modelo centrado en el paciente”. Desde esta perspectiva se insiste en interpretar el proceso de la enfermedad a través de la subjetividad del paciente. Dar la palabra al paciente, dejarle participar en las decisiones, averiguar las expectativas que tiene, mostrarse el profesional como ser humano. Este modelo pone el acento en un trato de adulto a adulto en un plano de igualdad,

cuidando como usa el profesional su poder. Este modelo nació en los años 60 y 70 como consecuencia de las transformaciones sociales contra el autoritarismo y como tal, crítico del paternalismo.

EPÍLOGO

Existe un cuestionamiento a la práctica de la medicina contemporánea, calificada de “deshumanizada”. El MBPS propone incorporar componentes más humanos al MBM, calificado de exageradamente mecanicista, que permita, sin excluir la ciencia médica, una mejor relación médico-paciente.



REGLAMENTO DE LA REVISTA

REGLAMENTO INTERNO DE LA "REVISTA MÉDICA" ÓRGANO OFICIAL DEL COLEGIO MÉDICO DEPARTAMENTAL DE LA PAZ

Aprobado en el III Congreso Ordinario Médico Departamental de La Paz, del 25 al 27 de Septiembre de 2003

Artículo 1. OBJETIVO:

- a) Servir de canal de expresión al Colegio Médico Departamental de La Paz en sus aspectos científicos, asistencial, cultural y educativo.
- b) Divulgar trabajos científicos realizados por profesionales Médicos de nuestro país y en particular del Departamento de La Paz.
- c) Educar continuamente al médico general.

Artículo 2. COMPOSICIÓN DEL CONSEJO EDITORIAL:

- a) Estará conformado por cinco (5) profesionales médicos registrados en el Colegio Médico Departamental de La Paz.
- b) Los miembros del Consejo Editorial (CE) serán elegidos por el Comité Científico del Colegio Médico Departamental de La Paz para periodos de tres (3) años, mediante concurso de méritos o evaluación de antecedentes relacionadas con actividades científicas y producción intelectual demostradas en el campo médico.
- c) Los miembros de CE podrán ser re-elegidos por los mismos periodos que se señala anteriormente.

Artículo 3. FUNCIONES DEL CONSEJO EDITORIAL:

- a) Elaborar el Reglamento general del funcionamiento de la "Revista Médica".
- b) Trazar la política general de la publicación.
- c) Elaborar los planes de desarrollo y consolidación editorial y financiera de la Revista.
- d) Elaborar y ejecutar el presupuesto destinados a las publicaciones.
- e) Elaborar y actualizar los requisitos para la publicación de trabajos en la Revista.

- f) Seleccionar los artículos a ser publicados en cada número.
- g) Velar por la regularidad de la publicación.
- h) Nombrar de su seno a su Director-Editor.
- i) Proponer políticas de canje, donación y relaciones públicas.

Artículo 4. DESIGNACIÓN Y FUNCIONES DEL DIRECTOR - EDITOR

Será designado por el Consejo Editorial de entre sus miembros de este Consejo por un periodo de tres (3) años; cuyas funciones son las siguientes:

- a) Velar por el cumplimiento del presente reglamento y de todas las políticas editoriales y administrativas trazadas por el Consejo Editorial.
- b) Llevar la representación de la Revista en los aspectos establecidos por los estatutos y reglamentos del Colegio Departamental de La Paz.
- c) Mantener contacto con las distintas instancias de la Directiva y Administrativas del Colegio Médico Departamental de La Paz que tienen relación con el que hacer de la Revista.
- d) Presidir y convocar al Consejo Editorial.
- e) Dirigir y desarrollar todas las tareas de edición, producción y distribución de la Revista.
- f) Ejercer las funciones de Editor de manuscritos, supervisión de todo lo relacionado con la recepción de textos, diagramación, montaje, foto mecánica, impresión y terminación.
- g) Supervisar todo lo relacionado con el manejo del presupuesto y con los tiempos y frecuencia de edición y circulación de la Revista.
- h) Coordinar todo lo relacionado con la correspondencia, canje, suscripciones y patrocinio o consecución de recursos económicos para la edición de la

Revista.

Artículo 5. COMITÉ CIENTÍFICO CONSULTIVO:

- a) Estará conformado por profesionales médicos que se hayan distinguido en su labor académica, asistencial y científica, especialmente con experiencia en lo referente a la investigación y publicación de: libros de texto, artículos de revistas, folletos, boletines y otros de medios de comunicación escrita en el campo de la Medicina.
- b) El número de miembros es ilimitado con el fin de permitir la máxima diversidad de aportes a la Revista.

Artículo 6. FUNCIONES Y OBLIGACIONES DE LOS MIEMBROS DEL COMITÉ CIENTÍFICO CONSULTIVO:

- a) Contribuir con manuscritos de sus respectivas especialidades.
- b) Estimular al personal médico de sus respectivos Centros de Salud o Sociedades Científicas a contribuir con manuscritos para la Revista.
- c) Colaborar en la revisión de los trabajos sometidos a consideración de la Revista para su publicación.
- d) Proponer al Consejo Editorial ideas conducentes a mejorar la calidad de la Revista y asegurar el mejor cumplimiento de sus objetivos.
- e) Colaborar en la consecución de patrocinio o recursos económicos para la edición de la Revista.
- f) Cumplir con el presente reglamento y otras disposiciones que normen su trabajo.
- g) Asistir y participar de las reuniones ordinarias y extraordinarias del Consejo Editorial de la Revista.
- h) Mantener confidencialidad acerca de los asuntos tratados en el Consejo Editorial.

Artículo 7. REMOCIÓN DE LOS MIEMBROS DEL CONSEJO EDITORIAL Y COMITÉ CIENTÍFICO CONSULTIVO:

Estos Miembros podrán ser removidos por las siguientes causas:

- a) Inobservancia del presente reglamento.
- b) Inasistencia no justificada a dos

reuniones consecutivas o tres discontinuas del Consejo Editorial.

- c) No mantener confidencialidad sobre los asuntos tratados en el Consejo Editorial.

Artículo 8. OFICINA Y PERSONAL DE APOYO:

- a) El Consejo Editorial de la “Revista Médica” cumplirá sus funciones en dependencias del Colegio Médico Departamental de La Paz, cuya Directiva le asignará una Secretaria y un Promotor.
- b) Las funciones de la Secretaria serán las propias de tal cargo, y además las siguientes:
 1. Manejar el fichero de suscriptores.
 2. Despachar oportunamente cada entrega de la Revista.
 3. Mantener al día los aspectos contables de la Revista, en colaboración con el Administrados del Colegio Médico Departamental de La Paz.
 4. Mantener la colección de la Revista.
- c) Las funciones del Promotor serán las siguientes:
 1. Promover las suscripciones.
 2. Procurar la concesión de publicidad o patrocinio para la edición de la Revista.
 3. Colaborar en el fichero de suscriptores.
 4. Preparar sobres, empacar y rotular las revistas para envío a los diferentes Centros de Salud y a los suscriptores.
 5. Mantener actualizada la publicidad.
 6. Llevar y traer oportunamente materiales a la imprenta.
 7. Colaborar en los trámites administrativos, como ser: agilizar pedidos, anticipos, cobros por publicidad en la Revista, etc.

Artículo 9. PERIODICIDAD DE LA EDICIÓN DE LA REVISTA:

- a) La “Revista Médica” tendrá una periodicidad semestral (enero - junio, julio - diciembre).



REQUISITOS DE PUBLICACIÓN

REQUISITOS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA “REVISTA MÉDICA”

I. DESCARGO DE RESPONSABILIDADES

El contenido de cada artículo es de responsabilidad exclusiva de su autor o autores, y no compromete la opinión de la “Revista Médica”.

Es también responsabilidad de los autores, respetar con la mayor rigurosidad las normas éticas de toda investigación y publicación científica en revistas médicas.

II. RESERVA DE DERECHOS

Todos los artículos aceptados para su publicación quedan como propiedad permanente de la “Revista Médica”, por lo tanto, no podrán ser reproducidos parcial o totalmente sin permiso del Comité Editorial de la revista. Además, el Comité Editorial se reserva todos los derechos legales para su edición, por lo que cuenta con el Depósito legal 4-3-893-96, así como el ISSN 1726-8958 a nivel internacional.

No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista biomédica. Los trabajos deben acompañarse de una carta de presentación dirigida al Comité Editorial de la “Revista Médica”, en la que se expondrá con claridad que el trabajo no ha sido publicado con anterioridad y que el mismo artículo no ha sido enviado a otra publicación. En el caso de material ya publicado, se adjuntarán las debidas autorizaciones para su reproducción, en especial en las secciones por encargo, para su consideración en el Comité editorial.

También se indicará que los autores están de acuerdo en su contenido y que ceden los derechos de publicación a la “Revista Médica”. Asimismo, el Comité Editorial será libre de publicar su artículo en Scielo Bolivia u otras bases de datos nacionales y/o internacionales.

III. CONTENIDO DE LA “REVISTA MÉDICA”

Los trabajos se estructurarán de acuerdo con las secciones y normas que a

continuación se exponen:

- a) **Artículos originales:** sobre investigación clínica o experimental, que corresponden a investigaciones clínicas, quirúrgicas o de aplicación práctica en la medicina.
- b) **Comunicaciones breves:** aportarán originales breves, generalmente en relación con trabajos de larga extensión como estudio preliminar.
- c) **Casos clínicos:** aportarán descripción de observaciones clínicas o hallazgos inusuales, excepcionales o con alguna peculiaridad especial.
- d) **Actualizaciones o revisiones:** trabajos en los que se haga una puesta al día de alguna entidad clínica o aspecto particular de ella en las diferentes especialidades médicas, cuya autoría será encomendada por invitación expresa del Comité Editorial.
- e) **Medicina en imágenes:** incluirán trabajos cuya base sea la imagen con un texto mínimo imprescindible para llegar a un diagnóstico sólo con la iconografía sobre casos clínicos inusuales.
- f) **Trabajos paramédicos:** recogerán aportaciones de humanidades médicas, historia de la medicina, estadística médica, bioética, etc.
- g) **Reseñas bibliográficas:** serán narraciones sucintas sobre artículos originales recientes publicados en revistas internacionales y de prestigio.
- h) **Cartas al editor:** aportarán de forma breve, un caso o comentarán sobre un artículo previamente publicado en la Revista Médica, con referencias apropiadas de respaldo.
- i) **Editoriales:** éstas se harán solamente por encargo del Comité Editorial, sobre temas de actualidad.
- j) **Sección cultural:** incluirá contribuciones sobre expresiones de arte vinculadas o no con la medicina.

k) Educación médica continua

Trabajo de revisión de un tema en particular que facilita la comprensión del mismo, se deberá enfatizar en el contenido sencillo y concreto con el objetivo de mantener al médico informado y competente en temas frecuentes de la práctica clínica habitual.

l) Misceláneos

Incluye artículos variados relacionados con temas referentes al arte, la poesía, remembranzas, entre otros.

IV. INSTRUCCIONES GENERALES PARA LA PRESENTACIÓN DE ARTÍCULOS

1 Envío del artículo

- a) Los trabajos se enviarán al Comité Editorial de la Revista Médica con una carta firmada por el primer autor -o todos los autores- señalando la originalidad del trabajo y la conformidad por parte de todos los autores, además que no ha sido publicado en otras revistas u otros medios. Es también necesario especificar la dirección del autor responsable de la correspondencia (E-mail, teléfonos)

El número de autores debe ser reservado únicamente para las personas que han tenido participación directa en la concepción, estructuración, análisis y escritura del manuscrito.

- b) Se enviarán 3 (tres) copias escritas en DIN A-4, a doble espacio y márgenes de 3 cm, en tipo de letra Arial, numeradas correlativamente en la parte superior derecha de cada página, así como en un archivo digital generado en formato Word 6.0/office 98-2007 o Word Perfect para Windows, en disco compacto (CD) claramente rotulado con el nombre completo del trabajo y del primer autor. Si el manuscrito contiene figuras, fotografías o cuadros, éstos se enviarán en archivos independientes para su reproducción y diagramación o incorporados en el texto a doble columna en el lugar que corresponda.

2. Idioma

La Revista Médica publica artículos en

español. Se recomienda encarecidamente a los autores que escriban en español, pero el título, palabras claves y el resumen, en español e inglés.

3. Extensión y presentación

Extensión máxima de los trabajos

1. Artículos originales: 14 páginas, 4 figuras y 4 cuadros.
2. Casos clínicos: 7 páginas 2 figuras y 2 cuadros.
3. Comunicaciones breves: 7 páginas, 2 figuras y 2 cuadros.
4. Actualizaciones o revisiones: 14 páginas, 4 figuras y 4 cuadros.
5. Medicina en imágenes: 1 figura y 1 cuadro.
6. Trabajos paramédicos: 14 páginas.
7. Reseñas bibliográficas: 4 páginas.
8. Cartas al editor: 2 páginas, 1 figura y 1 cuadro.
9. Editoriales: 2 páginas
10. Sección cultural: 4 páginas y 4 figuras.

La bibliografía no debe ser superior a 50 en los originales, actualizaciones y trabajos paramédicos; 25 en las comunicaciones breves y casos clínicos; en los editoriales, cartas al editor y la medicina en imágenes no superior a 10 citas bibliográficas.

Los documentos 1, 2 y 3 serán analizados por los revisores y devueltos al autor en caso de observaciones con carta del editor. La publicación una vez efectuada la última corrección -si el caso amerita- se hará en el curso de tres a seis meses después de su envío al Comité Editorial.

4. Portada del Artículo

1. Título completo del trabajo conciso e informativo redactado en español e inglés.
2. Autor o autores, con el nombre y apellidos completos, mención del grado académico y cargo más alto así como su afiliación institucional.
3. Servicio y centro hospitalario donde se realizó el trabajo de investigación.
4. Dirección completa del autor responsable del manuscrito, incluido su número telefónico y correo electrónico.

5. Resumen del artículo

Resumen del trabajo en español e inglés, con un límite máximo de 250 palabras y la exposición clara de los propósitos del trabajo, la metodología aplicada, los hallazgos y conclusiones principales, para que el lector tras su lectura pueda comprender la naturaleza del trabajo sin requerir la lectura completa del texto. Es recomendable seguir el modelo de un resumen estructurado. Palabras clave en español e inglés en número de tres a cinco y que sean concordantes con los descriptores reconocidos en medicina. Estas características sólo acompañarán a los trabajos originales y casos clínicos.

6. Cuerpo del artículo

Por lo general el texto se divide en: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión o comentarios, Agradecimientos y Referencias bibliográficas

V. REDACCIÓN DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Numere las referencias consecutivamente según el estilo de requisitos uniformes de publicación basados en las Normas Vancouver y el estilo ANSI, y el orden en que se mencionen por primera vez en el texto. En éste, en los cuadros y leyendas, las referencias se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis. Las referencias citadas únicamente en los cuadros o ilustraciones se numerarán siguiendo la secuencia establecida por la primera mención que se haga en el texto del cuadro o figura en concreto.

Se utilizará el estilo de los ejemplos que a continuación se ofrecen, que se basan en el estilo que utiliza la NLM en el Index

Medicus. Abrevie los títulos de las revistas según el estilo que utiliza el index Medicus. Consulte la List of Journals Indexed in index Medicus (relación con las revistas indicadas en el index Medicus), que la NLM publica anualmente como parte del número de enero del index Medicus, y como separata. Esta relación también puede obtenerse en la dirección web de la NLM.

(Nota para consultar las abreviaturas de revistas españolas, puede consultar el catálogo del Instituto Carlos III. También puede consultar Biomedical Journal Title Search).

Evite citar resúmenes. Las referencias que se realicen de originales aceptados pero aún no publicados se indicará con expresiones del tipo “en prensa” o “próxima publicación”, los autores deberán obtener autorización escrita y tener constancia que su publicación está aceptada. La información sobre manuscritos presentados a una revista pero no aceptados citela en el texto como “observaciones no publicadas”, previa autorización por escrito de la fuente. Tampoco cite una comunicación personal”, salvo cuando en la misma se facilite información esencial que no se halla disponible en fuentes públicamente accesibles, en estos casos se incluirán, entre paréntesis en el texto, el nombre de la persona y la fecha de comunicación. En los artículos científicos, los autores que citen una comunicación personal deberán obtener la autorización por escrito.

Los autores verificarán las referencias cotejándolas con los documentos originales.

El estilo de los Requisitos Uniformes (estilo Vancouver) en gran parte se basa en el estilo normalizado ANSI adoptado por la NLM para sus bases de datos. Se ha añadido unas notas en aquellos casos en los que el estilo Vancouver difiere del estilo utilizado por la NLM.

Ejemplos:

Nota: Los requisitos Uniformes, en su edición original, contienen 35 ejemplos diferentes documentos que pueden utilizarse como referencias bibliográficas.

Para facilitar su comprensión a los lectores de habla española, hemos puesto la estructura que debe tener la referencia acompañada de un ejemplo, en muchos casos, diferente al documento original. Deseamos aclarar que realizamos una adaptación con los documentos de tipo legal (no 27 de la publicación original) y añadimos al final un ejemplo de citación de página web.

Artículos de Revistas

(1) Artículo estándar

Autor/es*. Título del artículo.

Abreviatura** internacional de la revista. año; volumen (número***): página inicial final del artículo.

Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124(16): 606-12.

* Si los autores fueran más de seis, se mencionan los seis primeros seguidos de la abreviatura et al. (Nota: la National Library of Medicine en la base de datos Medline incluye todos los autores).

** El número y el mes es optativo si la revista dispone de una paginación continua a lo largo del volumen.

Incorporación opcional de número de identificación único de bases de datos en la referencia: La mayoría de bases de datos o documentos electrónicos incorpora un número de identificación unívoco en cada referencia (PubMed: PMID; Cochrane Library:CD; DOI), que pueden incorporarse a la referencia bibliográfica para su perfecta identificación.

López-Palop R, Moreu J, Fernández-Vázquez F, Hernández Antolín R; Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XIII. Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2003). *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57(11): 1076-89. Citado en PubMed PMID 15544757.

The Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 3 [base de datos en Internet]. Oxford: Update Software Ltd; 1998- [consultado 28 de diciembre de 2005]. Wilt T, Mac Donald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. Disponible en: <http://www.update-software.com/publications/cochrane/>. Citado en Cochrane Library CD001042.

Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Revista Española de Cardiología 2004: actividad, difusión internacional e impacto científico. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57(12): 1245-9. DOI 10.1157/13069873.

Más de seis autores: Si los autores fueran más de seis, se mencionan los seis primeros seguidos de la abreviatura et al.

Sosa Henríquez M, Filgueira Rubio J, López-Harce Cid JA, Díaz Curiel M,

Lozano Tonkin C, del Castillo Rueda A et al. ¿Qué opinan los internistas españoles de la osteoporosis?. *Rev Clin Esp*. 2005; 205(8): 379-82.

(2) Organización o equipo como autor

Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa sobre el manejo de la hepatisis amenazante. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 31-40.

(3) Autoría compartida entre autores y un equipo

Jiménez Hernández MD, Torrecillas Narváez MD, Frieria Acebal G. Grupo Andaluz para el Estudio de Gabapentina y Profilaxis Migratoria. Eficacia y seguridad de la gabapentina en el tratamiento preventivo de la migraña. *Rev Neurol*. 2002; 35: 603-6.

(4) No se indica autor

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002; 325(7357): 184.

(5) Artículo en otro idioma distinto del inglés*

Nota: Los artículos deben escribirse en su idioma original si la grafía es latina. La Biblioteca Nacional de Medicina de USA, y su base de datos Medline, traducen el título al inglés y lo pone entre corchetes, seguido de la abreviatura de la lengua original. El título original del artículo, siempre que sea una grafía latina, puede visualizarse en la opción de "Display" seleccionando "Medline". Figura precedido de la abreviatura TT.

Sartori CA, Dal Pozzo A, Balduino M, Franzato B. Exérèse laparoscopique de l'angle colique gauche. *J Chir (Paris)*. 2004; 141: 94-105.

(6) Suplemento de un volumen

Plaza Moral V, Álvarez Gutiérrez FJ, Casan Clará P, Cobos Barroso N, López Viña A, Llauger Rosselló MA et al. Comité Ejecutivo de la GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). *Arch Bronconeumol*. 2003; 39 Supl 5: 1-42.

(7) Suplemento de un número

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology*. 2002; 58 (12 Suppl 7): S6-12.

(8) Parte de un volumen

Abend SM, Kulish N. The psychoanalytic method from an epistemological viewpoint. *Int J Psychoanal.* 2002; 83(Pt 2): 491-5.

(9) Parte de un número

Ahrar K, Madoff DC, Gupta S, Wallace MJ, Price RE, Wright KC. Development of a large animal model for lung tumors. *J Vasc Interv Radiol.* 2002; 13(9 Pt 1): 923-8.

(10) Número sin volumen

Fleta Zaragozano J, Lario Elboj A, García Soler S, Fleta Asín B, Bueno Lozano M, Ventura Faci P et al. Estreñimiento en la infancia: pauta de actuación. *Enferm Cient.* 2004; (262-263): 28-33.

(11) Sin número ni volumen

Outreach: bringing HIV-positive individuals into care. *HRSA Careaction.* 2002 Jun:1-6.

(12) Paginación en número romanos

Chadwick R, Schuklenk U. The politics of ethical consensus finding. *Bioethics.* 2002; 16(2): III-V.

(13) Indicación del tipo de artículo según corresponda

Rivas Otero B de, Solano Cebrián MC, López Cubero L. Fiebre de origen desconocido y disección aórtica [carta]. *Rev Clin Esp.* 2003;203;507-8.

Castillo Garzón MJ. Comunicación: medicina del pasado, del presente y del futuro [editorial]. *Rev Clin Esp.* 2004;204(4):181-4.

Vázquez Rey L, Rodríguez Trigo G, Rodríguez Valcárcel ML, Vereá Hernando H. Estudio funcional respiratorio en pacientes candidatos a trasplante hepático (resumen). *Arch. Bronconeumol.* 2003; 39 supl. 2:29-30

(14) Artículo que contiene una retractación

Retraction of "Biotransformation of drugs by microbial cultures for predicting mammalian drug metabolism". *Biotechnol Adv.* 2004 ;22(8):619.

Retractación de *: Srisilam K, Veeresham C. *Biotechnol Adv.* 2003 Mar;21(1):3-39.

Nota: en ingles Retractation of.

(15) Artículo objeto de retractación

Srisilam K, Veeresham C. Biotransformation of drugs by microbiol cultures for predicting mammalian drug metabolism *Biotechnol*

Adv. 2003 Mar;21(1):3-39. Retracción en*: Moo- Young M. *Biotechnol Adv.* 2004;22(8):617.

Murray E, Burns J, See TS, Lai R, Nazareth I. Interactive Health Communication Applications for people with chronic disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD004274. Retracción en: *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD004274. Citado en PubMed; PMID 15495094.

Nota: en inglés Retractation in.

(16) Artículo reeditado con correcciones

Mansharamani M, Chilton BS. The reproductive importance of P-type ATPases. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 188(1-2): 22-5. Corregido y vuelto a publicar en*: *Mol Cell Endocrinol.* 2001; 183(1-2): 123-6.

Nota: en inglés Corrected and republished from.

(17) Artículo sobre el que se ha publicado una fe de erratas

Malinowski JM, Bolesta S. Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a critical review. *Clin Ther* 2000; 22(10): 1151-68; discusión 1149-50. Fe de erratas en: *Clin Ther.* 2001; 23(2): 309.

Nota: en inglés: Erratum in.

(18) Artículo publicado electrónicamente antes que en versión impresa

Nota: Las citas Epub ahead of print, son referencias enviadas a PubMed por los editores de revistas que se publican en primera instancia on-line, adelantándose a la edición en papel. Posteriormente, cuando se publica en formato impreso, la referencia se modifica apareciendo los datos de la edición impresa, seguida de la electrónica Epub. Ejemplo de una referencia en PubMed publicada en edición electrónica y posteriormente cuando se publica impresa.

Sait KH, Ashour A, Rajabi M. Pregnancy outcome in non-gynecologic cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2004 Jun 2 [Epub ahead of print].

Sait KH, Ashour A, Rajabi M. Pregnancy outcome in non-gynecologic cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2005 Apr; 271(4): 346-9. Epub 2004 Jun 2.

Libros y Otras Monografías

(19) Autores individuales

Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

Jiménez Murillo L, Montero Pérez FJ. Compendio de Medicina de Urgencias: guía terapéutica. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.

Nota: La primera edición no es necesario consignarla. La edición siempre se pone en números arábigos y abreviatura: 2ª ed. Si la obra estuviera compuesta por más de un volumen, debemos citarlo a continuación del título del libro Vol. 3.

(20) Director(es), compilador(es) como Autor

Espinás Boquet J. coordinador. Guía de actuación en Atención Primaria. 2ª ed. Barcelona: Sociedad Española de Medicina; 2002.

Teresa E de, editor. Cardiología en Atención Primaria. Madrid: Biblioteca Aula Médica; 2003.

Nota: En la edición original figura "Editor" término inglés que se refiere al Editor Literario. En español éste término debe traducirse como Director (de una revista) o Director, Compilador o Coordinador (de un libro). En español es frecuente que se utilice de manera incorrecta (anglicismo) el término inglés "Editor" como sinónimo de Director o Coordinador. Si figurase ese término, lo conservaríamos.

(21) Autor(es) y editor(es)

Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2ª ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

(22) Organización como autor

Comunidad de Madrid. Plan de Salud Mental de la Comunidad de Madrid 2003-2008. Madrid: Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad; 2002.

American Psychiatric Association. Guías clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Barcelona: Ars MEDICA; 2004.

(23) Capítulo de libro

Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En*: Director/Coordinador/Editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. página inicial

final del capítulo.

Mehta SJ. Dolor abdominal. En: Friedman HH, coordinador. Manual de Diagnóstico Médico. 5ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.

Nota: en inglés: in.

(24) Actas de congresos

Segundo Congreso Nacional de la Asociación Española de Vacunología. Las Palmas de Gran Canaria; 13-15 de Noviembre 2003. Madrid: Asociación Española de Vacunología; 2003.

(25) Comunicación presentada a un congreso

Autor/es de la Comunicación/Ponencia. Título de la Comunicación/Ponencia. En: Título oficial del Congreso. Lugar de Publicación: Editorial; año. página inicial final de la comunicación/ponencia.

Castro Beiras A, Escudero Pereira J. El Área del Corazón del Complejo Hospitalario "Juan Canalejo". En: Libro de Ponencias: V Jornadas de Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios. Bilbao; Ministerio de Sanidad y Consumo, Gobierno Vasco; 2000.p. 12-22.

Nota: Esta misma estructura se aplica a Jornadas, Simposios, Reuniones Científicas etc.

(26) Informe científico o técnico

Autor/es. Título del informe. Lugar de publicación: Organismos/Agencia editora; año. Número o serie identificativa del informe. Organización Mundial de la Salud. Factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares: nuevas esferas de investigación. Informe de un Grupo Científico de la OMS. Ginebra: OMS; 1994. Serie de Informes Técnicos: 841. Patrocinado por un organismo o institución: Ahn N, Alonso Meseguer J, Herce San Miguel JA. Gasto sanitario y envejecimiento. Madrid: Fundación BBVA; 2003. Documentos de trabajo: 7.

(27) Tesis Doctoral

Autor. Título de la tesis [tesis doctoral]*. Lugar de publicación: Editorial; año.

Muñiz García J. Estudio transversal de los factores de riesgo cardiovascular en población infantil del medio rural gallego [tesis doctoral]. Santiago: Servicio de Publicaciones e Intercambio Científico, Universidad de

Santiago; 1996.*: en inglés: dissertation.

(28) Patente

Joshi RK, Strebel HP, inventores; Fumapharm AG, titular. Utilización de derivados de ácido fumárico en la medicina de trasplante. Patente Europea. ES 2195609T3. BOPI 1-12-2003.

(29) Artículo de periódico

Autor del artículo*. Título del artículo. Nombre del periódico**. Día mes año; Sección***: página (columna)****.

* Autor del artículo (si figurase).

** Los nombres de periódicos no se facilitan abreviados.

*** Si existiera identificada como tal.

**** Si aparece identificada.

Carrasco D. Avalado el plazo de cinco años para destruir parte de la HC. Diario Médico. Viernes 23 de julio de 2004; Normativa: 8.

Espiño I. ¿Le va mejor al paciente que participa en un ensayo clínico?. El Mundo sábado 31 de enero de 2004. Salud: S6 (Oncología).

(30) Material audiovisual

Autor/es. Título de la videocinta [videocinta]. Lugar de edición: Editorial; año. Aplicable a todos los soportes audiovisuales.

Borrel F. La entrevista clínica. Escuchar y preguntar. [video] Barcelona: Doyma; 1997.

(31) Documentos legales

Leyes/Decretos/Ordenes....Título de la ley/decreto/orden... (Nombre del Boletín Oficial, número, fecha de publicación) Ley aprobada.

Estatuto Marco del personal estatutario de los servicios de salud. Ley 55/2003 de 16 de diciembre. Boletín Oficial del Estado, nº 301, (17-12-2003).

(32) Mapa

Nombre del mapa [tipo de mapa] . Lugar de publicación: Editorial; año. Sada 21-IV (1 a 8) [mapa topográfico]. Madrid: Ministerio de Obras Públicas y Urbanismo, Dirección General del

Instituto Geográfico Nacional; 1991.

(33) Diccionarios y obras de consulta

Dorland Diccionario Enciclopédico Ilustrado

de Medicina. 28ª ed. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana; 1999. Afasia; p. 51.

Material electrónico

(34) CD-ROM

Autor/es. Título [CD-ROM]. Edición. Lugar: Editorial; año.

Best CH. Bases fisiológicas de la práctica médica [CD-ROM]. 13ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.

Nota: Este ejemplo es aplicable a otros soportes: DVD, Disquete... Se le puede añadir el tipo de documento [Monografía en CD-ROM], [Revista en CD-ROM].

(35) Artículo de revista en Internet

Autor/es del artículo. Título del artículo. Nombre de la revista [revista en Internet]* año [fecha de consulta]**; volumen (número): [Extensión/páginas***]. Dirección electrónica.

Francés I, Barandiarán M, Marcellán T, Moreno L. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [revista en Internet]* 2003 septiembrediciembre. [acceso 19 de octubre de 2005]; 26(3). Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/revista2a.html>.

* Puede sustituirse por: [Revista online], [Internet], [Revista en línea]

** [acceso....], [consultado...], [citado...]

*** Si constasen.

(36) Monografía en Internet

Autor/es o Director/Coordinador/Editor. Título [monografía en Internet]*. Edición. Lugar de publicación: Editor; año [fecha de consulta]. Dirección electrónica.

Moraga Llop FA. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Dermatología Pediátrica. [monografía en Internet] *. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2003 [acceso 19 de diciembre de 2005] . Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/dermatologia/index/html>.

Zaetta JM, Mohler ER, Baum R. Indications for percutaneous interventional procedures in the patient with claudication. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2005 [acceso 30 de enero de 2006]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

* Puede sustituirse por: [Monografía en

línea], [Internet], [Libro en Internet].

(37) Base de datos en Internet

Institución/Autor. Título [base de datos en Internet]*. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación, [fecha de actualización; fecha de consulta]. Dirección electrónica.

* Puede sustituirse por: [Base de datos en línea], [Internet], [Sistema de recuperación en Internet].

- Base de datos abierta (en activo):

Cuiden [base de datos en Internet]. Granada: Fundación Index [actualizada en abril 2004; acceso 19 de diciembre de 2005].

Disponible en: <http://doc6.es/index/PubMed> [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 1966- [fecha de acceso 19 de diciembre de 2005]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Who's Certified [base de datos en Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000 [acceso 19 de diciembre 2005]. Disponible en: <http://abms.org/newsearch.asp>

Cuadros

Mecanografié o imprima cada cuadro a doble espacio y en hoja aparte. No presente los cuadros en forma de fotografías. Numere los cuadros consecutivamente en el orden de su primera citación en el texto y asignándoles un breve título a cada una de ellas. En cada columna figurará un breve encabezamiento. Las explicaciones precisas se pondrán en notas a pie de página no en la cabecera del cuadro. En estas notas se especificarán las abreviaturas no usuales empleadas en cada cuadro. Como llamadas para las notas al pie, utilícense los símbolos siguientes en la secuencia que a continuación se indica: *, +, =, ^1, **, ++, ==, etc.

Identifique las medidas estadísticas de variación, tales como la desviación estándar el error estándar de la media. No trace líneas horizontales ni verticales en el interior de los cuadros. Asegúrese de que cada cuadro se halle citada en el texto. Si en el cuadro se incluyen datos, publicados o no, procedentes de otra fuente se deberá de contar con la autorización necesaria para reproducirlos y debe mencionar este hecho en el cuadro.

La inclusión de un número excesivo de

cuadros en relación con la extensión del texto puede dificultar la composición de las páginas.

Ilustraciones (Figuras)

Las figuras estarán dibujadas y fotografiadas de forma profesional, no se aceptará la rotulación a mano o mecanografiada. En vez de dibujos, radiografías y otros materiales gráficos originales, envíe positivos fotográficos en blanco y negro, bien contrastados, en papel satinado y de un tamaño aproximado de 127x170 mm (5x7 pulgadas), sin que en ningún caso supere 203 x254 mm (8x10 pulgadas).

Las letras números y símbolos serán claros y uniformes en todas las ilustraciones; tendrán, además, un tamaño suficiente para que sigan siendo legibles tras la reducción necesaria para su publicación.

Los títulos y las explicaciones detalladas se incluirán en las leyendas de las ilustraciones y no en las mismas ilustraciones.

En el reverso de cada figura se pegará una etiqueta que indique el número de la figura, nombre del autor, y cual es la parte superior de la misma. No escriba directamente sobre la parte posterior de las figuras ni las sujete con clips, pues quedan marcas y se puede llegar a estropear la figura. Las figuras no se doblarán ni se montarán sobre cartulina.

Las microfotografías deberán incluir en sí mismas un indicador de la escala. Los símbolos, flechas y letras usadas en estas tendrán el contraste adecuado para distinguirse del fondo.

Si se emplean fotografías de personas, estas no debieran ser identificables; de lo contrario, se deberá anexar el permiso por escrito para poder utilizarlas.

Las figuras se numerarán consecutivamente según su primera mención en el texto. Si la figura ya fue anteriormente publicada, cite la fuente original y presente el permiso escrito del titular de los derechos de autor para la reproducción del material. Dicha autorización es necesaria, independientemente de quien sea el autor o editorial; la única excepción se da en los documentos de dominio público.

Para las ilustraciones en color, consulte si nuestra revista necesita los negativos en color, dispositivas o impresiones

fotográficas. Se publicaran ilustraciones en color únicamente si el autor paga el costo adicional.

Leyendas de las ilustraciones

Los pies o leyendas de las ilustraciones se mecanografiaran o imprimirán a doble espacio, comenzando en hoja aparte, con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones. Cuando se utilicen símbolos, flechas, números o letras para referirse a ciertas partes de las ilustraciones, se deberá identificar y aclarar el significado de cada una en la leyenda.

En las fotografías microscópicas explique la escala y especifique el método de tinción empleado.

Unidades de medida

Las medidas de longitud, talla, peso y volumen se deben expresar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiplos decimales.

Las temperaturas se facilitaran en grados Celsius y las presiones arteriales en milímetros de mercurio.

Todos los valores de los parámetros hematológicos y bioquímicos se presentarán en unidades del sistema métrico decimal, de acuerdo con el sistema Internacional de Unidades (SI). No obstante, el comité Editorial de la "Revista Médica" podrá solicitar que, antes de publicar el artículo, los autores añadan unidades alternativas o distintas de las del SI.

Abreviaturas y símbolos

Utilice únicamente abreviaturas normalizadas. Evite las abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando en el texto se emplee por primera vez una abreviatura, esta ira precedida del término completo, salvo si se trata de una unidad de medida común

VI. PROCESO DE REVISIÓN EDITORIAL

Cada uno de los manuscritos tendrá asignado un editor del Comité Editorial que será responsable del proceso de revisión editorial inicial, luego todos los manuscritos

serán revisados anónimamente por pares revisores expertos e independientes. El Comité Editorial valorará dichos comentarios y se reserva el derecho de rechazar aquellos trabajos que juzgue no apropiados, así como proponer modificaciones cuando lo considere necesario.

Es importante tener en cuenta que el papel del Comité Editorial de la "Revista Médica" no es el de sancionar o investigar profundamente los diversos tipos de faltas contra la ética en publicación, sino el de informar la situación a las instituciones de donde provienen los investigadores, siendo éstas las que deberán determinar la magnitud de la falta y las sanciones a aplicar, siempre teniendo en cuenta que la sanción no sea mayor a la falta cometida, ya que en muchos casos este tipo de situaciones generaría el rechazo inminente de sus futuros manuscritos.

Los autores recibirán el acuse de recibo de un artículo en la secretaría del Comité científico del Colegio Médico Departamental de La Paz.

Siempre que el Comité Editorial sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores deberán remitir la nueva versión del artículo y una carta en la que se expongan de forma detallada las modificaciones efectuadas, tanto las sugeridas por el Comité editorial como las que figuran en los informes de los expertos consultados.

VII. OTROS DERECHOS Y OBLIGACIONES DE LOS AUTORES

Una vez publicada la "Revista Médica", el autor o autores recibirán un ejemplar impreso, además de un certificado de agradecimiento al autor principal, para lo cual deberá acudir a la Biblioteca especializada del Colegio Médico Departamental de La Paz. Por otro lado, los autores de los trabajos de investigación deben asumir a través de la carta de solicitud de publicación en la "Revista Médica", que el trabajo realizado no implica **"CONFLICTO DE INTERESES"** para ninguno de ellos ni para la institución en la que se realizó o respaldó el estudio o ensayo.

Dirección de la "REVISTA MÉDICA"

Colegio Médico Departamental de La Paz - Bolivia
Calle Ballivián 1266. Teléfonos: 2202838 - 2203978 Fax: 2203749 Casilla 1714
e-mail: revistamedica@colmedlapaz.org • La Paz - Bolivia
Director: Dr. Oscar Vera Carrasco
e-mail: oscar4762@yahoo.es