

GACETA MEDICA

DE CARACAS

Fundada el 13 de marzo de 1893

por el

DR. LUIS RAZETTI

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

VOLUMEN 129 - N° 4

Octubre - Diciembre 2021

Caracas - Venezuela

Indizada en

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

Gaceta Médica de Caracas

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

Fundada el 13 de marzo de 1893

por el

Dr. Luis Razetti

Primer número publicado el 15 de abril de 1893

Editor En Jefe

Dr. Enrique Santiago López-Loyo

Volumen 129

Nº 4

Octubre-Diciembre 2021

Í N D I C E

EDITORIAL

Aporte institucional de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela en tiempos de pandemia: vacunación
contra la COVID-19

Enrique Santiago López-Loyo, Huniades Urbina-Medina, José Esparza 801

ARTÍCULOS ORIGINALES

Terapia potencial de la planta de Sambiloto (*Andrographis paniculata*) mediante análisis de compuestos múltiples
Handayani, Wiwik Winarningsih 814

Depresión, consumo de alcohol y calidad de vida en el adulto mayor con diabetes tipo 2
Humberto Frances-Salgado, Hayanín Cortés García, Jorge Escobedo de la Peña 823

Niveles de HbA1c con albuminuria en pacientes con diabetes mellitus
Prema Hapsari Hidayati, Indah Lestari Daeng Kanang, Dzulrizka Razak, Resky Pratiwi Lambang Basri 852

Factores influyentes en el riesgo de dependencia al ejercicio físico en usuarios de gimnasio colombianos
Tatiana Castañeda Quirama, Jorge Emiro Restrepo 858

El efecto de la suplementación con aceite de Krill sobre los niveles de glucosa en sangre en ratas hiperglicémicas
inducida por aloxano
Nesyana Nurmadilla, Anastasia Nugraha Pratiwi, Aryanti Bamahry, Nevi Sulvita, Yani Sodikah 871

Niveles de fragilidad en el adulto mayor no institucionalizado y características sociodemográficas
María Victoria Quintero-Cruz, Yaneth Herazo-Beltrán, Miguel Terán-Martínez, Lay Viecco-Montero,
Alexander Coronel-Verdecia, Yecid Villegas-Padilla, Jorgina Cure Manchego 877

Estímulo del agente activador *Solanum melongena* L. sobre la calidad del esperma a través del perfil
lipídico de *Rattus norvegicus* con inducción hiperlipídica
Rinza Rahmawati Samsudin, Nur Vita Purwaningsih, Rahma Widyastuti 884

Trastorno de ansiedad generalizada en los trabajadores del área de la salud de Salud Chacao
Daniel Ernesto Carvallo Ruiz, Elizabeth Natalia Martínez Núñez, Jesús Adolfo Monasterios Montero,
María José Cotúa Acosta, Daniel Enrique Anato Moreno 893

Efectos del diálogo interno positivo sobre el nivel de ansiedad de los pacientes con enfermedad coronaria
Uswatun Hasanah, Dede Nasrullah, Rifma Yuniar, Nugroho Ari Wibowo, Reliani 906

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Enfermedades tropicales y embarazo: revisión narrativa
Ana Carvajal, Carlos Cabrera Lozada, Jeiv Gómez 913

Dispositivos no invasivos de neuromonitorización para la detección de isquemia cerebral intraoperatoria: una revisión exploratoria
Esteban García-Espitia, Juan Pablo Pacheco-Alba, Eduardo Tuta-Quinter, Daniel Botero-Rosas 933

Medicamentos en el ambiente: un problema de salud pública. Revisión sistemática
Bartolomé Manzolillo 942

CASOS CLÍNICOS

Angeítis de rama congelada en un paciente positivo al virus de la inmunodeficiencia humana con retinitis por citomegalovirus
Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, Vicente Navarro-Ibáñez 951

Leiomioma vulvar. Una patología inusual
Franco Calderaro Di Ruggiero, Viviana García, Johatson Freytez, Carmen Silva, Lorenzo J Calderaro Fernández 956

Lipoleiomioma uterino. Reporte de un caso
Viviana García, Franco Calderaro Di Ruggiero, Johatson Freytez 962

PERSPECTIVAS

¿Cómo terminan las pandemias? el futuro de la COVID-19
José Esparza, Gilberto Vizcaíno 968

HISTORIA Y FILOSOFÍA DE LA MEDICINA

Manejo del “mal de costado”, una receta médica en el Nuevo Reino de Granada
Eduardo Tuta-Quintero, Julio César Martínez-Lozano, Ignacio Briceño-Balcázar, Diego Sierra-Barbosa, Alberto Gómez-Gutiérrez 975

Serpentes, Insecta et Rabiem: manejo de las mordeduras de serpiente, una emergencia médica durante el período colonial
Jhonnatan Coronado-Sarmiento, Ignacio Briceño-Balcáza, Julio César Martínez-Lozano 981

BIOGRAFÍAS

Semblanza de la Promoción de Médicos 1962 de la Universidad Central de Venezuela
Leopoldo Briceño-Iragorry 989

Promoción de médicos-cirujanos “Bicentenario de los estudios médicos Dr. Lorenzo Campins y Ballester”, 1963. Algunas anotaciones
Claudia Blandenier de Suárez, Luis Herrera García, Rosa Marcano de Cuenca, José Luis Cevallos, César Blanco Rengel, Leopoldo Moreno Brandt 996

VARIOS

La Gaceta Médica de Caracas hace... 100... 50... 25 años.
Enrique Santiago López-Loyo 1012

Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas
Enrique Santiago López-Loyo 1017

Índice Volumen 129. Dr. Rogelio Pérez D' Gregorio 1036

Gaceta Médica de Caracas

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

Founded March 13, 1893

By

Dr. Luis Razetti

First number published on April 15, 1893

Editor In Chief

Dr. Enrique Santiago López-Loyo

Volume 129

No. 4

October-December 2021

I N D E X

EDITORIAL

Institutional contribution of the venezuelan academy of medicine in times of pandemic: Vaccination against COVID-19
Enrique Santiago Lopez-Loyo, Huniades Urbina-Medina, Jose Esparza 801

ORIGINAL ARTICLES

Potential Therapy of Sambiloto Plant (*Andrographis paniculata*) Using Multi-Compounds Analysis
Handayani, Wiwik Winarningsih 814

Depression, alcohol drinking and quality of life in older adults with type 2 diabetes
Humberto Frances-Salgado, Hayanin Cortes Garcia, Jorge Escobedo de la Pena 823

HbA1c levels with albuminuria in diabetes mellitus Patients
Prema Hapsari Hidayati, Indah Lestari Daeng Kanang, Dzulrizka Razak, Resky Pratiwi Lambang Basri 852

Influential factors in the risk of dependence on physical exercise in Colombian gym users
Tatiana Castaneda Quirama, Jorge Emiro Restrepo 858

The effect of Krill oil supplementation on blood glucose levels in alloxan-induced hyperglycemic Rats
Nesyana Nurmadilla, Anastasia Nugraha Pratiwi, Aryanti Bamahry, Nevi Sulvita, Yani Sodiqah 871

Frailty levels in non-institutionalized older adults and sociodemographic characteristics
Maria Victoria Quintero-Cruz, Yaneth Herazo-Beltran, Miguel Teran-Martinez, Lay Viecco-Montero,
Alexander Coronel-Verdecia, Yecid Villegas-Padilla, Jorgina Cure Manchego 877

Stimulus from the activator agent *Solanum melongena* L. on sperm quality through the lipid profile of *Rattus norvegicus* with hyperlipid induction
Rinza Rahmawati Samsudin, Nur Vita Purwaningsih, Rahma Widyastuti 884

Generalized anxiety disorder in the health workers of Salud Chacao
Daniel Ernesto Carvallo Ruiz, Elizabeth Natalia Martínez Núñez, Jesús Adolfo Monasterios Montero,
Maria Jose Cotua Acosta, Daniel Enrique Anato Moreno 893

Effects of positive self-talk on the level of anxiety of patients with coronary heart disease
Uswatun Hasanah, Dede Nasrullah, Rifma Yuniar, Nugroho Ari Wibowo, Reliani 906

REVIEW ARTICLES

Tropical diseases and pregnancy: Narrative review
Ana Carvajal, Carlos Cabrera Lozada, Jeiv Gomez 913

Non-invasive neuromonitoring devices for the detection of intraoperative cerebral ischemia: A scoping review
Esteban García-Espitia, Juan Pablo Pacheco-Alba, Eduardo Tuta-Quinter, Daniel Botero-Rosas 933

Medicines in the environment: A public health problem. Sistematic Review
Bartolome Manzollilo 942

CASE REPORTS

Frosted branch angitis in a human immunodeficiency virus-positive patient with cytomegalovirus retinitis
Noel Roig-Marin, Pablo Roig-Rico, Vicente Navarro-Ibanez 951

Vulvar leiomyosarcoma. An unusual pathology
Franco Calderaro Di Ruggiero, Viviana Garcia, Johatson Freytez, Carmen Silva, Lorenzo J Calderaro Fernandez 956

Uterine lipoleiomioma. Case report
Viviana Garcia, Franco Calderaro Di Ruggiero, Johatson Freytez 962

PERSPECTIVES

How do pandemics end? The future of COVID -19
Jose Esparza, Gilberto Vizcaino 968

HISTORY AND PHILOSOPHY OF MEDICINE

Management of “backache”, a medical prescription in the New Kingdom of Granada
Eduardo Tuta-Quintero, Julio Cesar Martinez-Lozano, Ignacio Briceno-Balcazar, Diego Sierra-Barbosa, Alberto Gomez-Gutierrez 975

Serpentes, Insecta et Rabiem: management of snake bites, a medical emergency during the colonial period
Jhonnatan Coronado-Sarmiento, Ignacio Briceno-Balcaza, Julio Cesar Martinez-Lozano, Eduardo Tuta-Quintero 981

BIOGRAPHIES

Semblance of the Promotion of Physicians 1962 of the Universidad Central de Venezuela
Leopoldo Briceno-Iragorry 989

Promotion of surgeons “Bicentennial Promotion of Medical Studies in Venezuela, Dr. Lorenzo Campins and Ballester”.
Some annotations
Claudia Blandenier de Suarez, Luis Herrera Garcia, Rosa Marcano de Cuenca, Jose Luis Cevallos, Cesar Blanco Rengel, Leopoldo Moreno Brandt 996

VARIOUS

The Gaceta Medica de Caracas 100, 50, 25 years ago.
Enrique Santiago Lopez-Loyo 1012

Life of the Academy, Summary of the papers presented and the Bibliographic Notes
Enrique Santiago Lopez-Loyo 1017

Index Volume 129. Dr. Rogelio Perez D’Gregorio 1036

Academia Nacional de Medicina

Junta Directiva

2020-2022

Presidente: Dr. Enrique Santiago López Loyo
Vicepresidente: Dra. Isis Nézer de Landaeta
Secretario: Dr. Huníades Urbina-Medina
Tesorero: Dra. Lilia Cruz de Montbrun
Bibliotecario: Dr. Guillermo Colmenares Arreaza

Individuos de Número

Sillón I:	Dra. Aixa Müller de Soyano	Sillón XXI:	Dra. Claudia Blandenier de Suárez
Sillón II	Dr. Miguel José Saade Aure	Sillón XXII:	Dr. Huníades Urbina-Medina
Sillón III	Dr. Marco Sorgi Venturoni	Sillón XXIII:	Dr. José A. O'Daly Carbonell
Sillón IV:	Dr. Rafael Muci Mendoza	Sillón XXIV:	Vacante
Sillón V:	Dr. Miguel González Guerra	Sillón XXV:	Dr. Felipe Martín Piñate
Sillón VI:	Dr. Saúl Krivoy	Sillón XXVI:	Dr. Claudio Aoün Soulie
Sillón VII:	Dr. Guillermo Colmenares A	Sillón XXVII:	Dr. Mauricio Goihman Yahr
Sillón VIII:	Dr. Leopoldo Briceño-Iragorry	Sillón XXVIII:	Dr. Luis Ceballos García
Sillón IX:	Dr. Otto Rodríguez Armas	Sillón XXIX:	Dr. Julio Borges Iturriza
Sillón X:	Dr. José Ramón Poleo	Sillón XXX:	Dr. Félix José Amarista
Sillón XI:	Dr. Saúl Kizer Yorniski	Sillón XXXI:	Dr. Enrique López Loyo
Sillón XII:	Vacante	Sillón XXXII:	Dra. Ofelia Uzcátegui U.
Sillón XIII:	Dr. José Francisco	Sillón XXXIII:	Dr. Nicolas Bianco Colmenares
Sillón XIV:	Dr. Oscar Beaujón Rubín	Sillón XXXIV:	Dr. Otto Lima Gómez
Sillón XV:	Dr. Víctor Ruesta	Sillón XXXV:	Dr. Ítalo Marsiglia
Sillón XVI:	Dr. Harry Acquatella M	Sillón XXXVI:	Dr. Antonio Clemente H
Sillón XVII:	Dra. Isis Nézer de Landaeta	Sillón XXXVII:	Dr. Juan Antonio Yabur Tarrazzi
Sillón XVIII:	Dr. José M Guevara Iribarren	Sillón XXXVIII:	Dr. Rafael Apitz Castro
Sillón XIX:	Dra. Lilia Cruz de Montbrun	Sillón XXXIX:	Dra. Doris Perdomo de Ponce
Sillón XX:	Dr. Pedro Faneite Antique	Sillón XL:	Dr. Horacio Vanegas

Miembros Correspondientes Nacionales

1. Dra. Eddy Verónica Mora (Carabobo)
2. Dr. José Alberto Briceño Polacre (Trujillo)
3. Dr. Jorge García Tamayo (Zulia)*
4. Dr. José Luis Cevallos (Caracas)
5. Dr. Israel Montes de Oca (Caracas)
6. Dr. Carlos Rojas Malpica (Carabobo)
7. Dra. Laura C Vásquez de Ricciardi (Trujillo)
8. Dr. Jesús Enrique González Alfonso (Caracas)
9. Dr. Oswaldo Guerra Zagarzazu (Carabobo)
10. Vacante
11. Dr. José Alejandro Corado Ramírez (Carabobo)
12. Dra. Evelyn Figueroa de Sánchez (Carabobo)
13. Dr. Sergio Osorio Morales (Zulia)
14. Dr. Rafael María Rosales Acero (Táchira)
15. Dra. Myriam del Valle Marcano Torres (Carabobo)
16. Dr. Carlos Cabrera Lozada (Caracas)
17. Dr. Wilmar de Jesús Briceño Rondón (Barinas)
18. Dra. Emely Zoraida Karam Aguilar (Caracas)
19. Dr. Jesús Eduardo Meza Benítez (Carabobo)
20. Dra. Elsa Báez de Borges (Caracas)
21. Dr. Jesús Alfonso Osuna Ceballos (Mérida)
22. Dr. Felipe Díaz (Zulia)*
23. Dra. Nelly Petit (Zulia)*
24. Vacante
25. Dr. Alberto Paniz-Mondolfi (Lara)
26. Vacante
27. Dr. Raúl Díaz Castañeda (Valera)
28. Dr. Mariano Álvarez Álvarez (Maturín)
29. Dr. José Rodríguez Casas (Caracas)
30. Vacante
31. Dr. Nelson Urdaneta (Caracas)
32. Dr. Gastón Silva Cacavale (Caracas)
33. Dr. Eduardo Morales Briceño (Caracas)
34. Dra. Laddy Casanova de Escalona (Carabobo)
35. Dr. José Ramón Guzmán (Zulia)
36. Dra. Mercedes López de Blanco (Caracas)
37. Dr. José T. Nuñez Troconis (Zulia)
38. Dra. Enriqueta Sileo Giuseffi (Caracas)
39. Dr. Marino José González Reyes (Caracas)
40. Dr. Luzardo Canache Campos (Aragua)
41. Dr. Franco Calderaro Di Ruggiero (Caracas)
42. Vacante
43. Dr. José Manuel De Abreu D'Monte (Caracas)
44. Dr. José Andrés Octavio Seijas (Caracas)
45. Dr. Antonio De Santolo (Caracas)
46. Vacante
47. Dr. Andrés Soyano López (Caracas)
48. Dra. Janice Fernández de D'Pool (Zulia)
49. Dra. Rosa Cedeño de Rincón (Zulia)
50. Dr. Raúl Fachin Viso (Carabobo)

Miembros Correspondientes Extranjeros

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

Invitados de Cortesía

(Dado su carácter todavía no son Académicos)

Dra. Belkysolé Alarcón de Noya
Dr. Rafael Arteaga Romero
Dra. Elvia Irene Badell Madrid
Dr. César Blanco Rengel
Dra. Susana Blanco Sobrino
Dra. Alba Cardozo
Dr. Antonio Cartolano
Dr. Pedro Ignacio Carvallo
Dr. Jaime Díaz Bolaños
Dra. Maritza Durán
Dr. Antonio A Eblen Zaijjur
Dr. Mariano Fernández S.
Dr. Cutberto Guarapo Rodríguez
Dr. Peter Gunczler
Dra. Marienalla Herrera Cuenca

Dr. David Lobo
Dr. Aderito De Sousa
Dra. Ana María Martínez
Dra. María Eugenia Mondolfi Gudat
Dr. José Félix Oletta López
Dr. Saúl Peña Arciniegas
Dr. Rafael Rangel Aldao
Dr. Omar Reyes Morales
Dr. Francisco Alejandro Rísquez
Dr. Jesus Rodríguez Ramírez
Dr. Germán Rojas Loyola
Dr. Rafael Romero Reverón
Dr. Tomás José Sanabria Borjas
Dr. Daniel Sánchez
Dr. Herbert Stegemann
Dra. María Yanes Herrera

VI

* (Electo)

Vol. 129, 4, diciembre 2021

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

Editor en jefe (Editor in Chief)

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

Editor Gerente (Senior Editor)

Dra. Anita Stern de Israel (UCV, Venezuela)

Editores Honorarios (Honorary Editors in Chief)

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

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

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

Editores Asociados (Associate Editors)

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

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

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

Dr. Gustavo Aroca (Universidad Simón Bolívar, Colombia)

Dr. Leopoldo Briceño-Iragorry (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

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

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

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

Dr. Mariano Fernández (UCV, Venezuela)

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

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

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

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

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

Dr. José Parra (Universidad de Guadalajara, México)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editores Ejecutivos (Executive Guest Editors)

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

Editores de Sección (Section Editors)

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

Editores Asistentes (Assistant Editors)

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

Comisiones Científicas para el bienio 2020-2022

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

1. CREDENCIALES

Antonio Clemente Heimerdinger	clementea2@gmail.com
Claudio Aoñin Soulie	caouns@gmail.com
Rafael Muci-Mendoza	rafaelmuci@gmail.com
Harry Acquatella Monserrate	hacquatella@gmail.com
Alfredo Díaz Bruzual	diazbruzual@gmail.com
Leopoldo Briceño-Iragorry	lbricenoi@gmail.com
Oscar Beaujon Rubín	obr9773582mbb@gmail.com
Luis Ceballos García	luisceballosg@gmail.com
Miguel Saade Aure	miguelsaade@yahoo.com

Presidente: Dr. Claudio Aoñin S

Secretario: Dr. Miguel Saade

2. MEDICINA GENERAL Y ESPECIALIDADES MÉDICAS

Eduardo Morales Briceño	eduardomoralesb@gmail.com
Marino González Reyes	marinojgonzalez@gmail.com
Aixa Müller	asoyano@gmail.com
Herbert Stegemann	hstegema@gmail.com
José Rodríguez Casas	rodriguezcasasjose@yahoo.com
Maritza Durán	maritzamanueladaniela@gmail.com

Presidente: Dr.

Secretario: Dr.

3. CIRUGÍA, ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Felipe Martín Piñate	felipemartinp@yahoo.es
Claudio Aoñin Soulie	caouns@gmail.com
Enrique S. López Loyo	lopezloyoe@gmail.com
Miguel Saade Aure	miguelsaade@yahoo.com
Saúl Krivoy	alfabeta38@gmail.com
José A. O'Daly Carbonell	jaocjesus@hotmail.com
Marco Sorgi Venturoni	marcosorgiv@gmail.com
Claudia Blandenier de Suárez	bds.ca18@gmail.com
Eddy Verónica Mora	eddyveronica@gmail.com
José Manuel De Abreu	josemanueldeabreu@gmail.com
César Blanco Rengel	ceblanco1@hotmail.com
Jaime Díaz Bolaños	Jaime.diazbolaos@gmail.com
Franco Calderaro	francocalderarod@hotmail.com

Presidente: Dr. José Manuel D'Abreu

Secretaria: Dra. Eddy Verónica Mora

4. PEDIATRÍA Y PUERICULTURA

Leopoldo Briceño-Iragorry	lbricenoi@gmail.com
Huníades Urbina-Medina	urbinamedina@gmail.com
Enriqueta Sileo	enriquetasileo6@gmail.com
María Eugenia Mondolfi	memondolfi@gmail.com

Comisiones Científicas para el bienio 2020-2022

Mercedes López de Blanco
Luis Ceballos García
José Manuel Francisco
Rafael Arteaga Romero
Elvia Badell Madrid

checheta75@gmail.com
luisceballosg@gmail.com
chenofra@gmail.com
radar25@gmail.com
elvirenebadell@hotmail.com

Presidente Dra. Mercedes López de Blanco Secretaria Dra. Enriqueta Sileo

5. OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Alfredo Díaz Bruzual
Ofelia Uzcátegui Uzcátegui
Pedro Faneite Antique
Juan Antonio Yabur
Saúl Kizer
Carlos Cabrera Lozada
Franco Calderaro

diazbruzual@gmail.com
ofeluz135@gmail.com
faneitep@hotmail.com
jayabur@gmail.com
kizeres@gmail.com
carloscabreralezada@gmail.com
francocalderarod@hotmail.com

Presidente: Dr. Saúl Kizer

Secretario: Dr. Carlos Cabrera Lozada

6. MEDICINA SOCIAL, SALUD PÚBLICA Y EDUCACIÓN MÉDICA

Antonio Clemente Heimerdinger
José Francisco
Marino González Reyes
Juan Yabur
Eduardo Morales Briceño
Herbert Stegemann
Mariano Fernández
Saúl Peña Arciniegas
José Félix Oletta
María Yanes.
Rafael Rangel Aldao

clementea2@gmail.com
chenofra@gmail.com
marinojgonzalez@gmail.com
jayabur@gmail.com
eduardomoralesb@gmail.com
hstegema@gmail.com
marianofernandez@ucv.ve
saulpena09@gmail.com
jofeole@hotmail.com
cridan2009@hotmail.com
rrangel@usb.ve

Presidente: Dr. Antonio Clemente H

Secretario: Dr. Saúl Peña Arciniegas

7. CIENCIAS BÁSICAS

Harry Acquatella Monseratte
José A. O'Daly Carbonell
Mauricio Gohman
Lilia Cruz
Horacio Vanegas
Andrés Soyano López
Rafael Romero Reverón
Jesús Rodríguez Ramírez

hacquatella@gmail.com
jaocjesus@hotmail.com
mgoihmanyahr@yahoo.com
lcr13118@gmail.com
horaciovan@gmail.com
soyanolop@gmail.com
rafa1636@yahoo.es
drjmrodriguezr@yahoo.es

Presidente: Dr. Harry Acquatella M

Secretario: Dr. José O'Dally Carbonell

Comisiones Científicas para el bienio 2020-2022

8. BIOÉTICA Y PRAXIS MÉDICA

José María Guevara
Felipe Martín Piñate
Julio Borges Iturriza
Isis Nézer de Landaeta
Rafael Apitz
Mauricio Goihman
Enriqueta Sileo
Andrés Soyano López

Presidente: Dr.

josemaguir@gmail.com
felipemartinp@yahoo.es
jriturriza@gmail.com
landaetanezer@yahoo.com
rapitz@gmail.com
mgoihmanyahr@yahoo.com
enriquetasileo6@gmail.com
soyanolop@gmail.com

Secretario: Dr.

9. CULTURA Y HUMANISMO

Leopoldo Briceño-Iragorry
Enrique López Loyo
Lilia Cruz Rodríguez
Mauricio Goihman
Jesús Rodríguez Ramírez
Rafael Romero Reverón
Maritza Durán

Presidente: Dr.

lbricenoi@gmail.com
lopezloyoe@gmail.com
lcr13118@gmail.com
mgoihmanyahr@yahoo.com
drjmrodriguezr@yahoo.es
rafa1636@yahoo.es
maritzamanueladaniela@gmail.com

Secretario: Dr.

10. COMISIÓN EDITORA DEL PORTAL WEB

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

Coordinadora: Dra. Lilia Cruz

lcr13118@gmail.com
maritzamanueladaniela@gmail.com
mariaeugenialandaeta1@gmail.com
grojasloyola@gmail.com
cevallosj1@gmail.com
carloscabreralezada@gmail.com
josemanueldeabreu@gmail.com

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

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

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

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

La opinión, crítica y recomendaciones de los revisores son recibidas en forma escrita y anónima y se enviarán a los autores, cuando así lo decida la Dirección-Redacción.

Todos los trabajos deberán ser enviados por Internet y en papel escrito en computadora a doble espacio, letra Times New Roman tamaño 12, por el anverso del papel, tamaño carta, con amplio margen libre en todo el contorno.

La GMC considerará contribuciones para las siguientes secciones:

- Artículos de revisión
- Artículos originales
- Artículos especiales
- Casos clínicos
- Historia y filosofía de la medicina
- Información epidemiológica
- Bioética

- Comunicaciones breves
- Perlas de observación
- Noticias y cartas al editor
- Varios

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

EDITORIALES

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

ARTÍCULOS ORIGINALES

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

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

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

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

Al final se anotarán 3 a 6 palabras clave.

Resumen en inglés

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

Introducción

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

Método

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

Resultados

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

Discusión

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

Conclusión

Describir lo más relevante que responda al objetivo del estudio.

Agradecimientos

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

Referencias

Se presentarán de acuerdo con las Recomendaciones ICMJE.

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

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

Fotografías

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

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

CONGRESO DE CIENCIAS MÉDICAS

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

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

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

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

ARTÍCULOS ESPECIALES

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

CASOS CLÍNICOS

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

HISTORIA Y FILOSOFÍA DE LA MEDICINA

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

ACTUALIDADES TERAPÉUTICAS

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

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

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

COMUNICACIONES BREVES

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

BIOÉTICA

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

EL MÉDICO Y LA LEY

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

NOTICIAS Y CARTAS AL EDITOR

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

1. Ser breve. Llenar 2 páginas en la revista impresa, aunque los manuscritos que excedan este pueden ser ocasionalmente aceptados para su publicación en la discreción de los editores. En general, una Carta al

Editor no debe exceder de 1 000 palabras, sin incluir las leyendas, figuras y referencias. Tener en cuenta: que al superar significativamente estos límites puede ser devuelto a los autores para acortar antes de la revisión.

2. Título breve y relevante en una página.
3. Resumen corto que integre las conclusiones del informe para un público con orientación clínica.
6. Nombre(s) del autor(es), títulos académicos, instituciones(s) y ubicación.
7. Un máximo de nueve referencias.
8. Se limitará a un total de 2 figuras y/o cuadros.

Presentación del manuscrito

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

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

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

acamedve880@gmail.com
editorenjefegmc@gmail.com

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

Suscripciones, correspondencia y canjes deben solicitarse y dirigirse al Apartado de Correo 804, Caracas 1010-A Venezuela.
Academia Nacional de Medicina, Palacio de las Academias, Bolsa a San Francisco - Caracas 1010- Venezuela.
Teléfono: (+58-12) 482.18.68 (+58-12) 483.21.94 e-mail: acamedve880@gmail.com • sitio web. <http://www.anm.org.ve>
Biblioteca Academia Nacional de Medicina. Teléfono: (+58-12) 481.89.39. e-mail: bibliotanm@yahoo.es

Textos, arte y publicidad: ATEPROCA. Teléfono: (+58-212) 793.51.03 Fax: (+58-212) 781.17.37
<http://www.ateproca.com> • E-mail: ateproca@gmail.com

Aporte institucional de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela en tiempos de pandemia: vacunación contra la COVID-19

Enrique Santiago López-Loyo¹, Huniades Urbina-Medina², José Esparza³

De una manera sorpresiva, aunque no inesperada (1), en diciembre del 2019 emergió en Wuhan, China, una nueva enfermedad respiratoria grave que hoy conocemos como COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2 (2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la COVID-19 como una pandemia el 11 de marzo de 2020, cuando ya se había reportado en 117 países, con más de 42 000 casos y casi 1 500 muertes. Dos días después, el 13 de marzo de 2021, se notificaron los primeros

casos en Venezuela (3). A un año y medio desde la identificación de la pandemia en Venezuela, el número de casos y muertes oficialmente reportados en el país hasta el 29 de octubre de 2021 fue de 404 387 y 4 860, respectivamente, aunque se estima que el número real de casos puede haber sido hasta diez veces mayor, y es muy preocupante que en estos momentos Venezuela está comenzando a experimentar una fuerte tercera ola de la pandemia.

La pandemia llegó en el medio de una crisis humanitaria

La pandemia llegó a Venezuela en el medio de una crisis humanitaria compleja que ha estado afectando a nuestro país desde el 2016 (4-9). El sistema de salud se encuentra colapsado e incapaz de responder al creciente número de pacientes con la COVID-19 que requieren hospitalización. La infraestructura del sistema de salud pública del país está destruida, con un déficit del 80 % de servicios básicos de agua y electricidad en los hospitales, deficiencias en la dotación de medicamentos e insumos, y ausencia de equipos y reactivos diagnósticos. Como resultado de una dotación insuficiente de Equipos de Protección Personal (EPP) la morbilidad y mortalidad ha

ORCID: 0000-0002-345-5894¹

ORCID: 0000-0002-7267-5619²

ORCID: 0000-0002/2305/6264³

¹Presidente, Academia Nacional de Medicina de Venezuela, Caracas 1012, Venezuela. (lopezloyoe@gmail.com).

²Secretario Académico, Academia Nacional de Medicina de Venezuela, Caracas 1012, Venezuela. (urbinamedina@gmail.com).

³Miembro Correspondiente Extranjero, Academia Nacional de Medicina de Venezuela, Caracas, 1012, Venezuela. (jose.esparza5@live.com).

Recibido: 2 de octubre de 2021

Aceptado: 1 de noviembre de 2021

sido muy alta entre el personal de salud, que muestra el más alto nivel de letalidad reportado en ese sector en las Américas. A eso hay que sumar que, de acuerdo con la Federación Médica Venezolana, cerca de 40 000 trabajadores de salud han emigrado. La pandemia ha encontrado en Venezuela a una población desnutrida, con ingresos miserable (10) y sin servicio de transporte público eficiente, agravado esto último por la limitada disponibilidad de combustible (11).

La respuesta oficial a la pandemia se inició con una serie de estrategias erradas. En una primera fase se estableció un confinamiento estricto, adoptándose una política de restricción de la movilidad con visos de control social. Se promovió el uso de “terapias alternativas”, tales como el dióxido de cloro, ozonoterapia, y otros fármacos sin ningún basamento científico, como los llamados DR10 y el Carvativir, este último conocido también como “goticas milagrosas”, el cual se anunciaban como una prevención y cura infalible contra la COVID-19. El subregistro de casos y muertes se convirtió en una política de estado, con limitación del número de pruebas de laboratorio. Asimismo, la continua falta de transparencia en la información que el gobierno ha mantenido sobre la pandemia en Venezuela mantiene a la ciudadanía en la ignorancia y dificulta un análisis real y objetivo de la situación, así como la definición de propuestas informadas sobre posibles soluciones.

La Academia Nacional de Medicina asume su papel como ente asesor

Ante tal estado de cosas, la Academia Nacional de Medicina (ANM) renovó sus preceptos institucionales a la luz de las exigencias actuales de la salud pública. La acción de nuestra corporación es la de definir su presencia como un ente asesor del estado para el establecimiento de políticas sanitarias efectivas, correspondiéndole mantener una vocería basada en el deber ser y en la búsqueda de una aplicación correcta de los planes sanitarios.

Ya en marzo de 2020, un editorial en la Gaceta Médica de Caracas alertaba sobre la potencial gravedad de la pandemia en Venezuela (12). Ese editorial fue seguido por numerosos artículos en esa misma revista, órgano oficial de la ANM,

discutiendo diferentes aspectos de la enfermedad. Asimismo, desde el inicio de la pandemia, en el portal digital de la ANM se ha mantenido una sección fija sobre la COVID-19, incluyendo aspectos relacionados con medidas de protección y mitigación, diagnóstico, tratamiento y vacunas, con el objeto de discutir lineamientos generales para el manejo de la pandemia en Venezuela.

El día 20 de julio de 2020, la ANM, en conjunto con la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales (ACFIMAN), el Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela, la Alianza Venezolana por la Salud y la Sociedad Venezolana de Infectología, emitió un grupo de recomendaciones sobre la pandemia, dirigidos al gobierno y a la sociedad civil. Esas recomendaciones fueron amplias, abarcando desde la necesidad de implementar una política comunicacional apropiada sobre la naciente epidemia, hasta la necesidad de reforzar la capacidad diagnóstica, de seguimiento epidemiológico y de tratamiento, tanto a nivel público como privado. Se insistió en el establecimiento de medidas sociales y económicas que permitieran el sostén de la economía y la supervivencia de las personas, asegurándose la participación de las comunidades en el combate de la pandemia.

La Academia ha abogado por el acceso a vacunas

La gran esperanza para el control de la pandemia a nivel global emergió cuando en noviembre del 2020 se comenzaron a obtener los primeros resultados clínicos positivos de las vacunas experimentales contra la COVID-19 (13). Ante esa importante noticia, el 27 de enero del 2021 la ANM emitió una declaración pública enfatizando la necesidad de acelerar la introducción y uso en Venezuela de vacunas contra la COVID-19 de reconocida seguridad y eficacia, alertando que las medidas preventivas ya conocidas deberían mantenerse y reforzarse.

En febrero del 2021 la ANM estableció una Comisión Ad Hoc sobre vacunas para asesorar a su Junta Directiva. Hasta finales de octubre del 2021 la ANM ha emitido 43 Boletines sobre la vacunación contra la COVID-19 en Venezuela, fijando su posición y haciendo recomendaciones

sobre este importante tópico (14). El tema central de dichos Boletines ha sido el abogar por un Plan Nacional de Vacunación contra la COVID-19 y sobre el acceso de los venezolanos a una cesta o abanico de vacunas de reconocida seguridad y eficacia, avalada por la OMS y/o por agencias regulatorias de reconocida competencia a nivel internacional.

Nuestras recomendaciones al gobierno han sido eminentemente técnicas, basadas en consideraciones epidemiológicas, científicas, éticas y de derechos humanos, incluyendo recomendaciones sobre la vacunación de las embarazadas, de los niños y de otros grupos vulnerables que requieren ser priorizados, incluyendo el personal sanitario. A pesar de las muchas recomendaciones hechas desde la ANM, desafortunadamente hasta ahora el gobierno de Venezuela no ha presentado un Plan Nacional de Vacunación contra la COVID-19, como si lo han hecho la mayoría de los países de la región.

A través de sus Boletines, la ANM también ha ofrecido al gobierno su asesoría técnica para la selección de vacunas a ser usadas en Venezuela. Ignorando esos ofrecimientos, en febrero de 2021 el gobierno importó 100 000 dosis de la vacuna Sputnik V producida por el Instituto Gamaleya de Moscú, y anunció que parte de dicho lote se utilizaría para un ensayo clínico experimental en Venezuela. Dicho ensayo ya ha sido concluido, aunque sus resultados todavía no se han dado a conocer. Sin embargo, es necesario mencionar que los resultados de la prueba de fase 3 de eficacia de la vacuna Sputnik V, conducido en Rusia, fueron publicados en la revista “The Lancet” en febrero del 2021 (15) reportando resultados satisfactorios. Asimismo, la vacuna Sputnik V, cuya primera y segunda dosis está basada en dos vectores de adenovirus diferentes (Ad26 y Ad5), ya se había administrado a cerca de 500 000 personas en Argentina con muy buenos resultados. Por ese motivo, en su Boletín 5 del 15 de febrero del 2021, la ANM le dio un voto de confianza a la llamada vacuna rusa.

El abanico de vacunas accesible en Venezuela se expandió un mes más tarde, cuando el 2 de marzo del 2021, se anunció la llegada de 500 000 dosis de una vacuna a virus completo inactivado producida en China por el Instituto de Productos Biológicos de Beijing y la Compañía Sinopharm.

Dicha vacuna ha demostrado ser segura y eficaz en estudios clínicos publicados y ha sido aprobada por la OMS (16).

Introducción de candidatos a vacunas de dudosas características

La situación comenzó a enturbiarse cuando en el mes de marzo del 2021 el gobierno anunció que Venezuela comenzaría a conducir pruebas experimentales de dos prototipos vacunales de origen cubano, conocidos como Abdala y Soberana. Al igual que todas las vacunas actuales, ambos productos experimentales están basados en la inducción de anticuerpos neutralizantes dirigidos a la proteína S de la espiga del virus SARS-CoV-2 (2). Sin embargo, los productos cubanos se basan tan solo en un segmento de dicha proteína conocido como Dominio de Unión al Receptor (o “Receptor Binding Domain” o RBD en inglés), una tecnología que, aunque está siendo explorada por muchos otros laboratorios en el mundo, hasta ahora no ha resultado en ninguna vacuna de reconocida eficacia (17). El anuncio de conducir dichas pruebas experimentales en Venezuela originó una respuesta de preocupación por parte de la ANM y causó un gran rechazo en la ciudadanía, ya que las dichas pruebas no estaban respaldadas por los requisitos científicos, éticos y legales requeridos internacionalmente para hacer dicha experimentación en seres humanos en Venezuela. El gobierno no solamente hizo caso omiso a nuestra solicitud de información, sino que el 25 de junio anunció la llegada al país el primer lote de 30 000 dosis del candidato a vacuna Abdala, el cual fue utilizado como producto experimental en 10 000 venezolanos, sin que tengamos conocimiento de que se siguieron las normas éticas y legales necesarias para ese tipo de experimentación.

La Mesa técnica Nacional sobre Vacunación y el mecanismo COVAX

La ANM continuó su lucha para que los venezolanos tuviésemos acceso a vacunas de calidad. Es así como la ANM aceptó formar parte de la Mesa Técnica Nacional sobre Vacunación contra la COVID-19, compuesta por representantes del gobierno, de la oposición,

las universidades con escuelas de medicina, la ANM y sociedades científicas. Desde la Mesa, la ANM apoyó negociaciones para traer al país vacunas adicionales a través del mecanismo COVAX (18), las cuales se vieron inicialmente frustradas al negarse el gobierno a recibir vacunas producidas por la compañía inglesa AstraZeneca, argumentando que no eran vacunas seguras, aunque la misma está aprobada por la OMS y es la vacuna más utilizada en el mundo (19). Después de un retraso innecesario debido a la posición negativa del gobierno, finalmente a finales de julio de 2021 el gobierno anunció la negociación con el mecanismo COVAX para traer a Venezuela 12 millones de dosis de vacunas Sinopharm y Sinovac, ambas producidas en China, y ambas aprobadas por la OMS. Según noticias de prensa, a Venezuela han llegado dos lotes de vacunas a través del mecanismo COVAX, 693 000 dosis el 7 de septiembre y 2 600 000 dosis el 8 de octubre. Además de las vacunas mismas, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), a través del mecanismo COVAX, también ha fortalecido la cadena de frío en Venezuela, necesaria para preservar la integridad de las vacunas contra la COVID-19 que lleguen al país.

En Venezuela el suministro de vacunas contra la COVID-19 ha sido espasmódico, insuficiente y no planificado, debido a la ausencia de un Plan Nacional de Vacunación conocido. En un artículo que publicamos en “The Lancet” en mayo del 2021 solicitamos la colaboración y cooperación internacional para obtener las dosis necesarias de vacunas (20). Para ese momento estimábamos que en Venezuela solo se habían recibido menos de 800 000 dosis de vacunas, muy por debajo de las requeridas para vacunar a 15 millones de venezolanos, representando al 70 % de la población de adultos de nuestro país.

Mientras tanto, la ANM continuó buscando alternativas no convencionales para la consecución de más vacunas para el país, a través de donaciones e intervenciones de organismos multilaterales y países con provisión excedentaria, tales como la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Federación Internacional de la Cruz Roja.

Sin duda respondiendo a la presión pública que la ANM ha mantenido durante estos últimos meses, la cual ha sido amplificada por los medios

de comunicación, organizaciones científicas y la sociedad civil en general, el gobierno ha intensificado su esfuerzo para obtener y aplicar vacunas, aunque todavía sin hacerse público un Plan de Vacunación, que permitiría un análisis real y objetivo del progreso de la vacunación en Venezuela.

El retardo injustificado en el comienzo de una campaña de vacunación

Aunque la ANM le ha estado exigiendo al gobierno la adquisición urgente de vacunas legítimas, aprobadas por la OMS, el gobierno parecía haberle estado dando largas al asunto, ostensiblemente esperando el momento en que pudiese importar prototipos vacunales cubanos (Abdala y Soberana). Ya el 25 de junio de 2021, el gobierno anunciaba que se había suscrito un contrato para adquirir 12 millones de vacunas cubanas, las cuales se estarían recibiendo en los meses siguientes. Asimismo se informó de planes para producir dichas vacunas en nuestro país.

La traída de los prototipos vacunales cubanos a nuestro país parece haber estado esperando la finalización de las pruebas clínicas conducidas en Cuba. Para las autoridades cubanas y venezolanas ese momento parece haber llegado el 9 de julio, cuando el organismo regulatorio cubano (Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, o Cecmed) emitió una autorización para uso de emergencia en Cuba de la Abdala en adultos. En dicho anuncio, se reportó que la vacuna tenía una eficacia del 92,28 % lo cual, de ser confirmado, la situaría entre las más eficaces del mundo. Sin embargo, a pesar de que la prueba de eficacia de fase 3 de la Abdala concluyó en mayo, hasta ahora no ha habido ninguna publicación científica que permita un análisis e interpretación independiente de los datos. La única información que se tiene es la proporcionada en el periódico Granma, el órgano oficial del Comité Central del Partido Comunista Cubano, lo cual difícilmente se puede considerar como una publicación científica. Debemos enfatizar que la Abdala no ha sido autorizada por la OMS ni por ningún organismo regulatorio serio independiente.

De una forma inesperada, que pareciese violar la soberanía de nuestro país, el 25 de septiembre

de 2021 los venezolanos recibimos la noticia, de boca del Primer Secretario del Comité Central del Partido Comunista cubano y Presidente de Cuba, que nuevas dosis de la Abdala habían llegado a Venezuela, quizás como parte del contrato suscrito tres meses antes. Y el 3 de octubre el gobierno de Venezuela confirmó que 900 000 dosis del producto vacunal Abdala habían llegado de Cuba como parte del plan para traer 15 millones de dosis (3 millones más de las anunciadas en junio del 2021) para ser parte del plan nacional de vacunación. Mas tarde, el 21 de octubre, el ejecutivo anunció que traerá 16 millones “de vacuna Abdala, de aquí a Diciembre”.

Ese mismo día 3 de octubre, el gobierno anunció su intención de vacunar antes del 30 de octubre al 70 % de la población venezolana. Asimismo reveló que ya se estaba trabajando en un plan de vacunación para los niños mayores de 2 años, utilizando el producto vacunal Abdala que, aunque ya se ha estado utilizando desde septiembre en la población pediátrica en Cuba, lo hizo tan solo como un ensayo experimental, ya que la autorización para uso de emergencia de esa vacuna en esa población tan solo fue otorgada por la autoridad regulatoria cubana el 27 de octubre. El 21 de octubre, el ejecutivo venezolano había anunciado que “se inmunizaría a los niños de 2 hasta 12 años con la vacuna Soberana”, para lo cual se estarán importando 12 millones de dosis.

Si la vacunación de adultos venezolanos con productos vacunales cubanos de dudosas características ha sido materia de preocupación, el someter a los niños venezolanos a esa experiencia es francamente reprochable y digno del más fuerte rechazo. Eso lo hemos expresado en varios Boletines de la ANM, incluyendo el Boletín 42 del 11 de octubre de 2021. Tenemos entendido que el 25 de octubre comenzó en Venezuela la vacunación de niños entre 12 y 18 años con la vacuna de Sinopharm, tal como también lo viene haciendo Argentina. Esa es una buena decisión, pero no podemos dejar de expresar preocupación que todavía hay un gran porcentaje de la población adulta vulnerable que no ha recibido las dos dosis de la vacuna y cuya vacunación debe priorizarse.

La baja cobertura vacunal en Venezuela

Para el 25 de septiembre de 2021, los estimados

de la OPS eran que tan solo el 14,9 % de la población elegible en Venezuela había recibido las dos dosis de las vacunas, muy por debajo del 70 % necesitado, lo cual pone a Venezuela entre los países de la América Latina que menos personas ha vacunado (21). Sin embargo, una noticia difundida por Twitter el 28 de septiembre, atribuida al ministro de Comunicación del gobierno venezolano, aseguraba que el 27 % de los venezolanos ya había recibido dos dosis de la vacuna contra la COVID-19. Asimismo se indicaba que al país habían llegado un total de 26 272 356 dosis de vacunas contra la COVID-19, incluyendo 3 060 000 de la Sputnik V, 22 338 756 de las vacunas de Sinopharm and Sinovac directamente adquiridas de China, 180 000 de la Abdala, y 693 600 de Sinovac adquiridas por el mecanismo COVAX. La cacofonía informativa del gobierno con respecto a vacunas y vacunación contra la COVID-19 aumentó el 11 de octubre cuando la viceministra de salud anunció que habían llegado al país 794 700 unidades de primera dosis de la vacuna Sputnik, añadiendo que para ese momento un 50 % de la población venezolana ya había recibido “la primera dosis” de la vacuna. El 18 de octubre llegaron otras 430 000 dosis, anunciándose que continuaran llegando más dosis hasta completar los diez millones de dosis anunciadas en febrero de 2021, con un costo total de 200 millones de dólares.

Si los números son reales (27 110 056 dosis) y los programas de vacunación óptimos, Venezuela ahora tendría suficientes dosis para inmunizar con pauta completa a más de 13 millones de venezolanos. Sin embargo, esta forma de comunicar detalles importantes de un programa de vacunación deja mucho que desear, por ser información no auditable, difícil de confirmar, lo cual una vez más deja ver la absoluta necesidad de contar con un Plan Nacional de Vacunación.

A pesar de que el gobierno había expresado su intención de vacunar con pauta completa al 70 % de los venezolanos adultos para el 31 de octubre de 2021, la realidad parece ser otra. De acuerdo con la OPS, para el 29 de octubre del 2021, tan solo un 21,6 % de los venezolanos adultos habían recibido las dos dosis (con un total de 16 127 242 dosis administradas, de las cuales 9 926 613 fueron primera y 6 190 629 fueron segunda dosis) (21). Reiteramos nuestro apoyo a la prioridad de vacunar a todos los venezolanos

elegibles en el menor tiempo posible, siempre manteniendo las otras medidas preventivas como son el uso de mascarillas y el distanciamiento social.

El deber ser de la Academia Nacional de Medicina

Aunque el Ejecutivo Nacional parece ignorar las recomendaciones de la ANM, no nos queda la menor duda que nuestra actuación en pro de la salud de los venezolanos, en colaboración con otras academias, sociedades científicas y la sociedad civil, ha tenido efectos positivos, obligando al gobierno a acelerar los programas de vacunación contra la COVID-19 en Venezuela. Con todos los problemas que se puedan argumentar (tales como la ausencia de un Plan Nacional de Vacunación conocido, o que la cadena de frío es deficiente, o que la información sobre el proceso de vacunación no es transparente, etc.) la realidad es que cada día hay más venezolanos que se están vacunando contra la COVID-19 y eso es positivo. Pero un Plan de Vacunación debe monitorear y documentar la efectividad de este, ya sea con estudios seroepidemiológicos entre los vacunados, para así confirmar la inmunogenicidad de las vacunas utilizadas, como con estudios de efectividad (22,23), que demuestren que, en efecto, el programa de vacunación ha resultado en una disminución concomitante de la morbilidad y mortalidad por la COVID-19 en Venezuela.

La ANM continua y continuará haciendo sus aportes para colaborar en la lucha contra la pandemia de la COVID-19 en Venezuela, siguiendo el ejemplo dado por nuestros fundadores, que en 1918 asumieron el liderazgo en la lucha contra la pandemia de influenza conocida como la Gripe Española, a través de la Junta de Socorros del Distrito Federal, de la cual el Dr. Luis Razetti, Secretario Perpetuo de la Academia y fundador de la Gaceta Médica de Caracas, fungió como Director Técnico (24).

REFERENCIAS

1. Esparza J. Epidemias y pandemias virales emergentes: ¿Cuál será la próxima? *Invest Clín.* 2016;57(3):232-236.
2. Pujol FH, Esparza, J. COVID-19: virus, variantes y vacunas. *Bol Acad C Fís Mat Nat.* 2021;71:1-10.
3. Esparza J. El futuro de la pandemia de la COVID-19 y la esperanza de una vacuna. *Invest Clin.* 2020;61:295-299.
4. Doocy S, Ververs M-T, Spiegel P, Beyrer C. The food security and nutrition crisis in Venezuela. *Soc Sci Med.* 2019;226:63-68.
5. Friedrich MJ. Venezuela's infant death rate rises amid worsening humanitarian crises. *J Am Med Ass.* 2019;321(11):1041.
6. Grillet ME, Hernández-Villena JV, Llewellyn MS, Paniz-Mondolfi AE, Tami A, Vincenti-Gonzalez MF, et al. Venezuela's humanitarian crisis, resurgence of vector-borne diseases, and implications for spillover in the region. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:e149-e161.
7. Paniz-Mondolfi AE, Tami A, Grillet ME, Márquez M, Hernández-Villena J, Escalona-Rodríguez MA, et al. Resurgence of Vaccine-preventable diseases in Venezuela as a regional public health threat in the Americas. *Emerg Infect Dis.* 2019;25:625-632.
8. Standley CJ, Chu E, Kathawala E, Ventura D, Sorrell EM. Data and cooperation required for Venezuela's refugee crisis during COVID-19. *Global Health.* 2020;16(1):103.
9. Nieves A, Saffeed-Harmon K, Torres M-A. HIV, COVID-19, and civil society: Lessons from Venezuela's humanitarian crisis. *AIDS Rev.* 2020;22(3):148-150.
10. Universidad Católica Andrés Bello. Encuesta Nacional de Condiciones de VIDA, ENCOVI 2021. <https://www.proyectoencovi.com/encovi-2021>
11. Lampo M, Hernández-Villena JV, Cascante J, Vincenti-González MF, Forero-Peña DA, Segovia MJ, et al. Signatures of the Venezuelan humanitarian crisis in the first wave of COVID-19: Fuel shortages and border migration. *Vaccines.* 2021;9(7):719.
12. Esparza J. COVID-19: una pandemia en pleno desarrollo. *Gac Méd Car.* 2020;128:5-11.
13. Esparza J. Vacunas contra la COVID-19: Progresos y expectativas. *Rev Soc Venez Microbiol.* 2020;40:109-121.
14. Declaraciones de la Academia Nacional de Medicina, 2020-2021. <https://academianacionaldemedicina.org/categoria/de-interes/declaraciones/>
15. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of a rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397:671-681.
16. World Health Organization, The Sinopharm COVID-19 vaccine: What you need to know?, 2 September 2021. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinopharm-covid-19-vaccine-what-you->

- need-to-know
17. Esparza J, Pujol FH. A propósito del candidato vacunal Abdala. *CientMed*. 2021;2(25):01-05.
 18. Eccleston-Turner M, Upton H. International collaboration to ensure equitable access to vaccines for COVID-19: The ACT-Accelerator and the COVAX facility. *Milbank Q*. 2021;99(2):426-449.
 19. Esparza J, Vizcaino G, Pujol FH. Trombosis asociada a vacunas contra la COVID-19 basadas en vectores adenovirales: implicaciones para Venezuela. *CientMed*. 2021;2(28):01-07.
 20. Lopez Loyo ES, Gonzalez MJ, Esparza J. Venezuela is collapsing without COVID-19 vaccines. *Lancet*. 2021;397:1806.
 21. PAHO. COVID-19 vaccinations in the Americas. https://ais.paho.org/imm/IM_DosisAdmin-Vacunacion.asp
 22. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *N Engl J Med*. 2021;7:oa21007715.
 23. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Efectividad de las vacunas contra el COVID-19 en Colombia. 2021. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/estudio-efectividad-vacunas-colombia-msps.pdf>
 24. Soyano A, Esparza J. La epidemia de Gripe Española en Venezuela (1918-1919). *Gac Méd Car*. 2020;128:1-14.

Institutional contribution of the venezuelan academy of medicine in times of pandemic: Vaccination against COVID-19

Enrique Santiago Lopez-Loyo¹, Huniades Urbina-Medina², Jose Esparza³

In a surprising, although not unexpected way (1), in December 2019 a new serious respiratory disease emerged in Wuhan, China, known today as COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus (2). The World Health Organization (WHO) declared COVID-19 a pandemic on March 11, 2020, when it had already been reported in 117 countries, with more than 42 000 cases and almost 1 500 deaths. Two days later, on March 13, 2021, the first cases were reported in Venezuela (3). A year and a half after the identification of the pandemic in Venezuela, the number of cases and deaths officially reported in the country until October 27, 2021, was 404 387 and 4 860, respectively, although it is estimated that the real number of cases may have been up to ten times higher, and it is very worrying that Venezuela is currently beginning to experience a strong third wave of the pandemic.

The pandemic arrived in the middle of a humanitarian crisis

The pandemic arrived in Venezuela in the middle of a complex humanitarian crisis that has been affecting our country since 2016 (4-9). The health system is collapsed and unable to respond to the growing number of COVID-19 patients requiring hospitalization. The infrastructure of the country's public health system is destroyed, with an 80 % deficit in basic water and electricity

services in hospitals, deficiencies in the provision of medicines and supplies, and the absence of diagnostic equipment and reagents. As a result of insufficient provision of Personal Protective Equipment (PPE), morbidity and mortality have been very high among health personnel, showing the highest level of lethality reported in this sector in the Americas. To this, it must be added that, according to the Venezuelan Medical Federation, about 40 000 health workers have emigrated. The pandemic has found in Venezuela a malnourished population, with a miserable income (10) and without an efficient public transport service, the latter aggravated by the limited availability of fuel (11).

The official government response to the pandemic began with a series of flawed strategies. In the first phase, strict confinement was established, adopting a policy of restricting mobility with the aim of social control. The use of "alternative therapies" was promoted, such as chlorine dioxide, ozone therapy, and other drugs without any scientific basis, such as those known as DR10 and Carvativir, the latter also known as "miraculous drops", which was advertised as infallible prevention and cure against COVID-19. The underreporting of cases and deaths became a state policy, limiting the number of laboratory tests. Likewise, the continuous lack of transparency in the information that the Venezuelan government has maintained

on the pandemic keeps citizens in ignorance and hinders a real and objective analysis of the situation, preventing the definition of informed proposals for possible solutions.

The National Academy of Medicine assumed its role as an advisory body

Faced with such a situation, the National Academy of Medicine (ANM) renewed its institutional precepts considering the current demands of public health. The actions of our corporation are to define its presence as an advisory body of the state for the establishment of effective health policies, maintaining a credible voice in relation to the correct application of health plans.

As early as March 2020, an editorial in the *Gaceta Médica de Caracas* warned about the potential severity of the pandemic in Venezuela (12). That editorial was followed by numerous articles in the same magazine, the official organ of the ANM, discussing different aspects of the disease. Likewise, since the beginning of the pandemic, a fixed section on COVID-19 has been maintained on the ANM's digital portal, including aspects related to protection and mitigation measures, diagnosis, treatment, and vaccines, to discuss general guidelines for the management of the pandemic in Venezuela.

On July 20, 2020, the ANM, in conjunction with the Academy of Physical, Mathematical and Natural Sciences (ACFIMAN), the Institute of Tropical Medicine of the Central University of Venezuela, the Venezuelan Alliance for Health and the Venezuelan Society of Infectology, issued several recommendations on the pandemic, addressed to the government and civil society. These recommendations were broad, ranging from the need to implement an appropriate communication policy on the nascent epidemic to the need of strengthening the diagnostic capacity, epidemiological follow-up, and treatment, both for the public and private sectors. We insisted on the establishment of social and economic measures that would allow the support of the economy and the survival of the people, ensuring the participation of the communities in the fight against the pandemic.

The academy has advocated for access to vaccines

The great hope for the control of the pandemic at a global level emerged when in November 2020 the first positive clinical results of experimental vaccines against COVID-19 began to be obtained (13). Given that important news, on January 27, 2021, the ANM issued a public statement emphasizing the need to accelerate the introduction and use in Venezuela of vaccines against COVID-19 of recognized safety and efficacy, warning that the already known preventive measures should be maintained. and strengthen.

In February 2021 the ANM established an Ad Hoc Commission on vaccines to advise its Board of Directors. Until the end of October 2021, the ANM has issued 43 Bulletins on vaccination against COVID-19 in Venezuela, establishing its position and making recommendations on this important topic (14). The central theme of these Bulletins has been to advocate for a National Vaccination Plan against COVID-19 and the access of Venezuelans to a basket of vaccines of recognized safety and efficacy, endorsed by the WHO and/or by regulatory agencies of recognized international competence.

Our recommendations to the government have been eminently technical, based on epidemiological, scientific, ethical, and human rights considerations, including recommendations on the vaccination of pregnant women, children, and other vulnerable groups that need to be prioritized, including health personnel. Despite the many recommendations made by the ANM, unfortunately so far, the Venezuelan government has not presented a National Vaccination Plan against COVID-19, as it has been done by most of the countries in the region.

Through its Bulletins, the ANM has also offered the government its technical advice for the selection of vaccines to be used in Venezuela. Ignoring those offers, in February 2021 the government imported 100 000 doses of the Sputnik V vaccine produced by the Gamaleya Institute in Moscow and announced that part of that batch was to be used on an experimental clinical trial in Venezuela. The trial has already been concluded, although its results have not yet been released. However, it is necessary to mention that the results of the phase 3 efficacy trial

of the Sputnik V vaccine, conducted in Russia, were published in the journal “The Lancet” in February 2021 (15), reporting satisfactory results. Likewise, the Sputnik V vaccine, whose first and second doses are based on two different adenovirus vectors (Ad26 and Ad5), had already been administered to about 500,000 people in Argentina with very good results. For these reasons, in its Bulletin 5 of February 15, 2021, the ANM gave a vote of confidence to the so-called Russian vaccine.

The range of vaccines accessible in Venezuela expanded a month later when on March 2, 2021, the government announced the arrival of 500 000 doses of a whole inactivated virus vaccine produced in China by the Beijing Institute of Biological Products and the Company Sinopharm. This vaccine is safe and effective in published clinical studies and it has been approved by WHO (16).

Introduction of vaccine candidates with questionable characteristics

The situation began to cloud when, in March 2021, the government announced that Venezuela would begin to conduct experimental tests of two vaccine prototypes of Cuban origin, known as Abdala and Soberana. Like all current vaccines, both experimental products are based on the induction of neutralizing antibodies directed to the protein S of the spike of the SARS-CoV-2 virus (2). However, the Cuban products are based only on a segment of this protein known as the Receptor Binding Domain or RBD, a technology that, although it is being explored by many other laboratories in the world, so far has not yet resulted in any vaccine of recognized efficacy (17). The announcement of conducting those experimental tests in Venezuela originated a response of concern on the part of the ANM and caused a great rejection in the public, since the experimental tests were not supported by the scientific, ethical, and legal requirements required internationally and in Venezuela. The government not only ignored our request for information but on June 25 announced the arrival in the country of the first batch of 30 000 doses of the vaccine candidate Abdala, which was used as an experimental product in 10 000 Venezuelans,

without a clear understanding of the necessary ethical and legal requirements for this type of experimentation.

The National Technical Committee on Vaccination and the COVAX mechanism

The ANM continued its fight for Venezuelans to have access to quality vaccines. This is how the ANM agreed to be part of the National Technical Committee on Vaccination against COVID-19 (“the table”), made up of representatives of the government, the opposition, universities with medical schools, the ANM, and scientific societies. As part of this group, the ANM supported negotiations to bring additional vaccines to the country through the COVAX mechanism (18), which were initially frustrated when the government refused to receive vaccines produced by the English company AstraZeneca, arguing that they were not safe vaccines, although that vaccine is approved by WHO and is the most widely used in the world (19). After an unnecessary delay due to the negative position of the government, finally, at the end of July 2021, the government announced the negotiation with the COVAX mechanism to bring to Venezuela 12 million doses of Sinopharm and Sinovac vaccines, both produced in China, and both approved by WHO. According to press reports, two batches of those vaccines arrived in Venezuela through the COVAX mechanism, 693 000 doses on September 7 and 2 600 000 doses on October 8. In addition to the vaccines themselves, the United Nations Children’s Fund (UNICEF), through the COVAX mechanism, has also strengthened the cold chain in Venezuela, necessary to preserve the integrity of the COVID-19 vaccines that arrive at the country.

In Venezuela, the supply of vaccines against COVID-19 has been spasmodic, insufficient, and unplanned, due to the absence of a known National Vaccination Plan. In an article that we published in “The Lancet” in May 2021, we requested international collaboration and cooperation to obtain the necessary doses of vaccines (20). At that time, we estimated that in Venezuela only fewer than 800 000 doses of vaccines had been received, well below those required to vaccinate 15 million Venezuelans, representing 70 % of the adult population in our country.

Meanwhile, the ANM continued to search for unconventional alternatives to obtain more vaccines for the country, through donations and interventions from multilateral organizations and countries with surplus supplies, such as the Pan American Health Organization (PAHO) and the International Federation of the Red Cross.

Undoubtedly, responding to the public pressure that the ANM has maintained in recent months, which has been amplified by the media, scientific organizations, and civil society in general, the government has intensified its effort to obtain and apply vaccines, although a Vaccination Plan has not yet been made public, which would allow a real and objective analysis of the progress of vaccination in Venezuela.

The unjustified delay in the start of a vaccination campaign

Although the ANM has been demanding from the government the urgent purchase of legitimate vaccines, approved by the WHO, the government seemed to have been dragging its feet, ostensibly waiting for the moment when it could import Cuban vaccine prototypes (Abdala and Soberana). Already on June 25, 2021, the government announced that a contract had been signed to purchase 12 million Cuban vaccines, which would be received in the following months. Likewise, plans were reported to produce these vaccines in our country.

Bringing the Cuban vaccine prototypes to our country seems to have been waiting for the completion of the clinical trials conducted in Cuba. For the Cuban and Venezuelan authorities, that moment seems to have arrived on July 9, when the Cuban regulatory body (Center for State Control of Medicines, Medical Equipment, and Devices, or Cecmed) issued an authorization for emergency use in Cuba from Abdala in adults. In this announcement, it was reported that the vaccine had an efficacy of 92,28 % which, if confirmed, would place it among the most effective vaccines in the world. However, despite Abdala's phase 3 efficacy trial being concluded in May, so far the results have not been reported in scientific publications, which would allow for independent analysis and interpretation of the data. The only information we have is that

provided in the Granma newspaper, the official organ of the Central Committee of the Cuban Communist Party, which can hardly be considered a scientific publication. We must emphasize that to date Abdala has not been approved by WHO or by any serious independent regulatory body.

In an unexpected way, which seemed to violate the sovereignty of our country, on September 25, 2021, Venezuelans received the news, from the First Secretary of the Central Committee of the Cuban Communist Party and President of Cuba, that new doses of Abdala had arrived in Venezuela, perhaps as part of the contract signed three months earlier. And on October 3, the Venezuelan government confirmed that 900 000 doses of the Abdala vaccine product had arrived from Cuba as part of the plan to bring 15 million doses (3 million more than those announced in June 2021) to be part of the national vaccination plan. Later, on October 21, the executive announced that it would bring 16 million "Abdala vaccine, between now and December".

That same day, October 3, the government announced its intention to vaccinate 70 % of the Venezuelan population before October 30. It also revealed that a vaccination plan for children over 2 years of age was already being worked on, using the Abdala vaccine product that, although it has already been used since September in the pediatric population in Cuba, was only done as an experimental trial, since the authorization for the emergency use of this vaccine in that population was only granted by the Cuban regulatory authority on October 27. On October 21, the Venezuelan government announced that "children from 2 to 12 years old would be immunized with the Sovereign vaccine", for which 12 million doses would be imported.

If the vaccination of Venezuelan adults with Cuban vaccine products of dubious characteristics was a matter of concern, subjecting Venezuelan children to that experience is frankly reprehensible and worthy of the strongest rejection. We have expressed this concern in several ANM Bulletins, including Bulletin 42 of October 11, 2021. We understand that on October 25 the vaccination of children between 12 and 18 years old with the Sinopharm vaccine began in Venezuela, as Argentina has been doing with the same vaccine. That is a good decision, but we cannot

help expressing concern that there is still a large percentage of the vulnerable adult population that has not received both doses of the vaccine and whose vaccination must be prioritized.

Low vaccination coverage in Venezuela

On September 25, 2021, PAHO estimated that only 14.9 % of the eligible population in Venezuela had received both doses of the vaccines, well below the 70 % needed, which placed Venezuela among the Latin American countries with fewer people vaccinated (21). However, a news broadcast on Twitter on September 28, attributed to the Venezuelan government's minister of communication, claimed that 27 % of Venezuelans had already received two doses of the COVID-19 vaccine. Likewise, it was indicated that a total of 26,272,356 doses of vaccines against COVID-19 had arrived in the country, including 3 060 000 from Sputnik V, 22 338 756 from Sinopharm and Sinovac vaccines directly acquired from China, 180 000 from Abdala, and 693 600 from Sinovac acquired through the COVAX mechanism. The government's cacophony of information regarding vaccines and vaccination against COVID-19 increased on October 11 when the vice minister of health announced that 794 700 units of the first dose of the Sputnik vaccine had arrived in the country, adding that by that time 50 % of the Venezuelan population have already received "the first dose" of the vaccine. On October 18, another 430 000 doses arrived, announcing that more doses of the Sputnik V will continue to arrive until the ten million doses announced in February 2021 are completed, with a total cost of 200 million dollars.

If the numbers are real (27 110 056 doses) and the vaccination programs are optimal, Venezuela would now have enough doses to immunize more than 13 million Venezuelans with the full schedule. However, this way of communicating important details of a vaccination program leaves much to be desired, as it is unauditably information, difficult to confirm, which once again reveals the absolute need for a National Vaccination Plan.

Although the government had expressed its intention to vaccinate 70 % of adult Venezuelans with a full schedule by October 31, 2021, the

reality seems to be different. According to PAHO, by October 29, 2021, only 21,6 % of adult Venezuelans had received both doses (with a total of 16 127 242 doses administered, of which 9 926 613 were first and 6 190 629 were the second dose) (21). We reiterate our support for the priority of vaccinating all eligible Venezuelans in the shortest time possible, always maintaining other preventive measures such as the use of masks and social distancing.

The duty of the National Academy of Medicine

Although the government seems to ignore the recommendations of the ANM, we do not doubt that our actions in favor of the health of Venezuelans, in collaboration with other academies, scientific societies, and civil society, have had positive effects, forcing the government to accelerate vaccination programs against COVID-19 in Venezuela. With all the problems that can be argued (such as the absence of a known National Vaccination Plan, or that the cold chain is deficient, or that the information about the vaccination process is not transparent, etc.) the reality is that every day there are more and more Venezuelans who are being vaccinated against COVID-19, and that is a positive development. But a Vaccination Plan must also monitor and document its effectiveness, either with seroepidemiological studies among those vaccinated, to confirm the immunogenicity of the vaccines used, as well as with effectiveness studies (22,23), which could show that, in effect, the vaccination program has resulted in a concomitant decrease in morbidity and mortality from COVID-19 in Venezuela.

The ANM continues and will continue to make its contributions to collaborate in the fight against the COVID-19 pandemic in Venezuela, following the example given by our founders, who in 1918 assumed a leadership role in the fight against the influenza pandemic known as the Flu Española, through the Federal District Relief Board, of which Dr. Luis Razetti, Perpetual Secretary of the ANM and founder of the *Gaceta Médica de Caracas*, served as Technical Director (24).

REFERENCES

1. Esparza J. Epidemias y pandemias virales emergentes: ¿Cuál será la próxima? *Invest Clin.* 2016;57(3):232-236.
2. Pujol FH, Esparza J. COVID-19: virus, variantes y vacunas. *Bol Acad C Fís Mat Nat.* 2021;71:1-10.
3. Esparza J. El futuro de la pandemia de la COVID-19 y la esperanza de una vacuna. *Invest Clin.* 2020;61:295-299.
4. Doocy S, Ververs M-T, Spiegel P, Beyrer C. The food security and nutrition crisis in Venezuela. *Soc Sci Med.* 2019;226:63-68.
5. Friedrich MJ. Venezuela's infant death rate rises amid worsening humanitarian crises. *J Am Med Ass.* 2019;321(11):1041.
6. Grillet ME, Hernández-Villena JV, Llewellyn MS, Paniz-Mondolfi AE, Tami A, Vincenti-Gonzalez MF, et al. Venezuela's humanitarian crisis, resurgence of vector-borne diseases, and implications for spillover in the region. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:e149–e161.
7. Paniz-Mondolfi AE, Tami A, Grillet ME, Márquez M, Hernández-Villena J, Escalona-Rodríguez MA, et al. Resurgence of Vaccine-preventable diseases in Venezuela as a regional public health threat in the Americas. *Emerg Infect Dis.* 2019;25:625-632.
8. Standley CJ, Chu E, Kathawala E, Ventura D, Sorrell EM. Data and cooperation required for Venezuela's refugee crisis during COVID-19. *Global Health.* 2020;16(1):103.
9. Nieves A, Saffeed-Harmon K, Torres M-A. HIV, COVID-19, and civil society: Lessons from Venezuela's humanitarian crisis. *AIDS Rev.* 2020;22(3):148-150.
10. Universidad Católica Andrés Bello. Encuesta Nacional de Condiciones de VIDA, ENCOVI 2021. <https://www.proyectoencovi.com/encovi-2021>
11. Lampo M, Hernández-Villena JV, Cascante J, Vincenti-González MF, Forero-Peña DA, Segovia MJ, et al. Signatures of the Venezuelan humanitarian crisis in the first wave of COVID-19: Fuel shortages and border migration. *Vaccines.* 2021;9(7):719.
12. Esparza J. COVID-19: una pandemia en pleno desarrollo. *Gac Méd Car.* 2020;128:5-11.
13. Esparza J. Vacunas contra la COVID-19: Progresos y expectativas. *Rev Soc Venez Microbiol.* 2020;40:109-121.
14. Declaraciones de la Academia Nacional de Medicina, 2020-2021. <https://academianacionaldemedicina.org/categoria/de-interes/declaraciones/>
15. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of a rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397:671-681.
16. World Health Organization, The Sinopharm COVID-19 vaccine: What you need to know?, 2 September 2021. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinopharm-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>
17. Esparza J, Pujol FH. A propósito del candidato vacunal Abdala. *CientMed.* 2021;2(25):01-05.
18. Eccleston-Turner M, Upton H. International collaboration to ensure equitable access to vaccines for COVID-19: The ACT-Accelerator and the COVAX facility. *Milbank Q.* 2021;99(2):426-449.
19. Esparza J, Vizcaino G, Pujol FH. Trombosis asociada a vacunas contra la COVID-19 basadas en vectores adenovirales: implicaciones para Venezuela. *CientMed.* 2021;2(28):01-07.
20. Lopez Loyo ES, Gonzalez MJ, Esparza J. Venezuela is collapsing without COVID-19 vaccines. *Lancet.* 2021; 397:1806.
21. PAHO. COVID-19 vaccinations in the Americas. https://ais.paho.org/imm/IM_DosisAdmin-Vacunacion.asp
22. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *N Engl J Med.* 2021;7:oa21007715.
23. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Efectividad de las vacunas contra el COVID-19 en Colombia. 2021. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/estudio-efectividad-vacunas-colombia-msps.pdf>
24. Soyano A, Esparza J. La epidemia de Gripe Española en Venezuela (1918-1919). *Gac Méd Car.* 2020;128:1-14.

Potential therapy of Sambiloto plant (*Andrographis paniculata*) using multi-compounds analysis

Terapia potencial de la planta de Sambiloto (*Andrographis paniculata*) mediante análisis de compuestos múltiples

Handayani^{1a*}, Wiwik Winarningsih^{2a}

SUMMARY

Introduction: *Sambiloto plant (Andrographis paniculata)* is often used as herbal medicine plant in Indonesia. Previous evidence indicates the use of a whole plant or single-compound approach. Analysis of multi-compounds is needed to determine the therapeutic potential for standardizing herbal medicine to provide a reliable effect. **Methods:** An exploratory study searching for the active content of *A. paniculata* was carried out in the Knapsack program. The chemical structure is analyzed computationally using Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) software. The analysis of the mechanism of action of drug molecules was analyzed using the Search Tool for Interacting Chemicals (STITCH) software. **Results:** The active content of *A. paniculata* is 46 types, with 5

of them having 6 effects based on chemical bonds and targeting 12 receptor proteins. Five active contents of *A. paniculata* include andrographidin A, caffeic acid, chlorogenic acid, wogonin 5-glucoside, and cinnamic acid. Analysis of the mechanism of action of *A. paniculata* based on 12 target proteins from active ingredients using a multi-compound approach shows 6 unique biological processes. Based on the chemical bonds, 5 active contents of *A. paniculata* have six effects, including anaphylatoxin receptor antagonist, a beta-adrenergic receptor kinase inhibitor, GABA C receptor agonist, G-protein-coupled receptor kinase inhibitor, Aryl hydrocarbon receptor agonist, and Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist. **Conclusion:** There is a therapeutic potential of *A. paniculata* with multi-compounds analysis. A molecular docking analysis is needed to predict the affinity between the ligand (active ingredient) and the target protein.

Keyword: *Sambiloto Plant, A. paniculata, Multi-Compounds Analysis*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.2>

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2416-0987>¹

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3125-8544>²

*Faculty of Medicine, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, Surabaya 60237, Indonesia

Corresponding author: Handayani, MD, PhD
Faculty of Medicine, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, Surabaya 60237, Indonesia
Jl. Jemursari 56 – 57, Surabaya 60237, Indonesia
Tel: +62318479070.
E-mail: dr.handayani@unusa.ac.id

Recibido: 15 de octubre 2021

Aceptado: 1 de diciembre 2021

RESUMEN

Introducción: *La planta de Sambiloto (Andrographis paniculata)* se utiliza a menudo como planta medicinal a base de hierbas en Indonesia. La evidencia indica el uso de la planta completa o de un solo compuesto. Se requiere de un análisis de compuestos múltiples para determinar el potencial terapéutico de estandarizar la medicina herbal para proporcionar un efecto confiable. **Métodos:** Se realizó un estudio exploratorio en busca del contenido activo de *A. paniculata* en el programa Knapsack. La estructura química se

analiza computacionalmente utilizando el software de predicción de espectros de actividad para sustancias (PASS). El análisis del mecanismo de acción de las moléculas de fármacos se analizó mediante el software Search Tool for Interacting Chemicals (STITCH). **Resultados:** El contenido activo de *A. paniculata* es de 46 tipos, de los cuales 5 tienen 6 efectos basados en enlaces químicos y se dirigen a 12 proteínas receptoras. Cinco contenidos activos de *A. paniculata* que incluyen andrografidina A, ácido cafeico, ácido clorogénico, wogonina 5-glucósido y ácido cinámico. El análisis del mecanismo de acción de *A. paniculata* basado en 12 proteínas diana de ingredientes activos utilizando un enfoque de compuestos múltiples muestra 6 procesos biológicos únicos. Según los enlaces químicos, 5 contenidos activos de *A. paniculata* tienen seis efectos, que incluyen un antagonista del receptor de anafilatoxina, un inhibidor del receptor quinasa betaadrenérgico, un agonista del receptor GABA-C, un inhibidor del receptor quinasa acoplado a proteína G, un agonista del receptor de hidrocarburos arilo y antagonista nicotínico del receptor alfa6-beta3-beta4-alfa5. **Conclusión:** Existe un potencial terapéutico de *A. paniculata* con el análisis de compuestos múltiples. Se necesita un análisis de acoplamiento molecular para predecir la afinidad entre el ligando (ingrediente activo) y la proteína diana.

Palabra clave: Planta Sambiloto, *A. paniculata*, Análisis de compuestos múltiples

INTRODUCTION

Herbal medicine is used to treat tissue damage and disorders in developing countries at the molecular level including cellular signaling (1,2). Nowadays, people will return to using plant-derived compounds (3). The community generally uses herbal medicine to cure various diseases because the cost is relatively cheap and easy to reach (4). Many herbal antimicrobials have been developed to treat various diseases. Antimicrobials are mostly found in natural ingredients such as herbs and spices (5), one of them is Sambiloto (*Andrographis paniculata*) plant. This plant can be found in many places in the world, especially from India, Siam (Thailand and surrounding areas), the Malay peninsula, to the island of Java.

Sambiloto (*Andrographis paniculata*) plant is a shrub with a plant height of up to 90 cm. The leaves of the *A. paniculata* plant are used

by the community to treat tuberculosis, fever, and coughs, while the stems are used to increase appetite (6).

The broad therapeutic spectrum of *A. paniculata* occurs due to the high variation in the composition of the active ingredients of this plant from various regions of the world (7). Andrographolide, neoandrographolide, deoxyandrographolide, and dehydroandrographolide were the main active ingredients of this plant based on comparisons from various regions of origin compositions differed significantly between parts of the plant (8). Several previous studies have shown that *A. paniculata* has anti-influenza, anti-inflammatory, antihyperglycemic, hepatoprotective, antibacterial, antiviral, antiparasitic, anticancer, immunomodulatory, and antihyperlipidemic effects, as well as cardiovascular, sexual function, and contraceptive effects (7). Safety and toxicity tests have also been carried out. Previous studies have used whole plants, and some used single-compounds. The therapeutic potential of this plant by multi-compounds analysis is still unclear and still needs further research (6,9).

Drug development can be carried out using two methods, namely drug development based on the ligand (drug molecule) characteristics and based on the structure (drug target molecule) (10). The second method can be done by single-compound or multi-compound analysis (11). Herbs can be used by consuming all the active ingredients from a part of the plant and can also be used by consuming one or several synthetic molecules inspired by the molecular composition of the herb. Determination of therapeutic potential by multi-compounds analysis is essential for herbal standardization to provide a reliable effect.

The utilization of medicinal plant databases is currently snowballing due to increasing awareness to store data related to the active ingredients of medicinal plants, one of which is Knapsack. Knapsack collects data on medicinal plant species and their metabolites and biological effects. The data that has been collected has reached 9 584 data, including 778 species data, 2 356 metabolite data, and 2 963 biological effects data (12). The chemical structure of an active ingredient in a medicinal plant can be analyzed computationally using Prediction

of Activity Spectra for Substances (PASS) software which can be accessed online (10). Analysis of the mechanism of action on drug molecules requires integrated data to achieve a complete understanding. This can be done using the Search Tool for Interacting Chemicals (STITCH), which combines various data from drug molecules, namely as many as 430 000 chemical substances (13). Receptors and their predicted effects on the active ingredients of a medicinal plant can be identified in the Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING) and UniProt for their function and location in cell structures to analyze their therapeutic potential (8,14). This study aims to determine the therapeutic potential of *A. paniculata* with multi-compounds analysis for herbal standardization to provide a reliable effect.

METHODS

This research is an exploratory, descriptive study with the model used in this study being *A. paniculata* regardless of the plant part. The active content data search was carried out with the keyword '*Andrographis paniculata*' in the Knapsack medicinal plant database. Each active ingredient is then identified in STITCH, including a name change according to its synonym with the corresponding name in the Knapsack. The links for each active ingredient found in STITCH are then taken to PubChem, where they are searched for the canonical SMILES code. The code is used in the PASS software to predict the biological effects. The name of the biological effect predicted by PASS is then filtered by the keyword 'receptor.' Screening is also continued until only those with a probability of activity (Pa) value of 0.7 or more remain. The receptors named in the effect names were identified in STRING and qualitatively selected for the relevant protein at each receptor. The link of each protein in STRING to UniProt was traced to determine its function and location in the cell structure. An analysis of the mechanism of action was also carried out based on the gene ontology (GO) classification shown in the pathway analysis results in STRING. Table 1 describes the distribution of variables and instruments used in this study.

RESULTS

Active Ingredients of *Andrographis paniculata*

The active content of *A. paniculata* has been identified based on the Knapsack medicinal plant database as of June 29, 2018 (Table 2). 17 of the 46 active ingredients as of that date are available for prediction with PASS. Availability refers to the availability of data in STITCH and PubChem for the SMILES canonical code.

Therapeutic Potential of *Andrographis paniculata*

The therapeutic potential of *A. paniculata* was predicted based on chemical bonding with PASS software. According to the screening criteria, there are 5 types of active ingredients with 6 types of pharmacological effects (Table 3).

Mechanism of action of *Andrographis paniculata*

The specific receptors targeted for the selected active ingredients and their functions with STRING for the human organism have been analyzed, detailed with information from UniProt (Table 4). Proteins C3AR1, C5AR1, ADRBK1, ADRBK2, GABBR1, GABBR2, GRK6, CHRNA5, CHRNA6, CHRNB3, and CHRNB4 have potential as membrane receptors that can be targets of these ingredients. AHR protein is a ligand-activated transcription factor so that it is also potential as a drug if it has a structure that can penetrate cell membranes.

The mechanism of action is a biological process based on gene ontology (GO) which involves 12 target proteins, including cell communication, signal transduction, and signalization of one organism, particularly termination of the G-protein coupled receptor signal, complement-mediated signaling, synaptic transmission, behavioral response to nicotine, positive regulation of macrophage chemotaxis, and cell response to stimuli (Table 5).

Table 1
Division of Variables and Instruments Used

Variable	Operational Definition	Instrument	Measurement Results	Unit	Scale
Active Ingredients	Active ingredients regardless of plant parts and contained in medicinal plants that are already available in the database.	Knapsack	Name of Active Ingredients	-	Nominal
Therapeutic Potential	Potential biological effects were identified by computing chemical bond interactions based on the chemical nature of these bonds in the active ingredient represented by canonical SMILES filtered with the keyword 'receptor' and a Pa value of 0.7 or less.	PASS	Name of Effect and Active Ingredients	-	Nominal
Mechanism of Action	Classification of gene ontology for biological processes and information from UniProt on its function and location in the cell structure of proteins targeted for active ingredients (according to criteria) separately or in combination	STRING	Mechanism of Action Name and Mobile Location	-	Nominal

PASS: Prediction of Activity Spectra for Substances; STRING: Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins

POTENTIAL THERAPY OF SAMBILOTO PLANT

Table 2

Active compounds of *Andrographis paniculata* based on the Knapsack Medicinal Plant Database as of June 29, 2018

No	Active Ingredients	Molecular Formula	Molecular Weight (kD)
1	Caffeic acid	C9H8O4	180.04225874
2	Cinnamic acid	C9H8O2	148.0524295
3	3-O-Caffeoylquinic acid	C16H18O9	354.09508217
4	14-Acetyl-andrographolide	C22H32O6	392.21988875
5	Andrograpanin	C20H30O3	318.21949482
6	Neoandrographolide	C26H40O8	480.27231825
7	14-Deoxy-11-oxoandrographolide	C20H28O5	348.193674
8	Andrographic acid	C20H28O6	364.18858863
9	Bisandrographolide B	C40H56O8	664.39751876
10	12S-Hydroxyandrographolide	C20H32O6	368.21988875
11	Andrographolide	C20H30O5	350.20932407
12	Andrographiside	C26H40O10	512.2621475
13	14-Deoxyandrographolide	C20H30O4	334.21440945
14	Wogonin 5-glucoside	C22H22O10	446.12129692
15	Ferulic acid	C10H10O4	194.05790881
16	Andrographidin A	C23H26O10	462.15259705
17	Dihydroskullcap flavone I	C17H16O6	316.09468824
18	7-O-Methylwogonin	C17H14O5	298.08412356
19	Isoandrographolide	C20H30O5	350.20932407
20	Apigenin 7,4'-dimethyl ether	C17H14O5	298.08412356
21	(-)-beta-Sitosterol	C29H50O	414.38616622
22	5,4'-Dihydroxy-7,8,2',3'-tetramethoxyflavone	C19H18O8	374.10016755
23	5-Hydroxy-7,8-dimethoxyflavone 5-glucoside	C23H24O10	460.13694699
24	5-Hydroxy-7,8,2'-trimethoxyflavone 5-glucoside	C24H26O11	490.14751167
25	5,2',3'-Trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone 3'-glucoside	C23H24O12	492.12677623
26	5-Hydroxy-7,8,2',3'-tetramethoxyflavone 5-glucoside	C25H28O12	520.15807636
27	5,4'-Dihydroxy-7,8,2',3'-tetramethoxyflavone 5-glucoside	C25H28O13	536.15299098
28	5-Hydroxy-3,7,8,2'-tetramethoxyflavone	C19H18O7	358.10525293
29	5-Hydroxy-7,8-dimethoxyflavanone	C17H16O5	300.09977362
30	Paniculide A	C15H20O4	264.13615913
31	Paniculide B	C15H20O5	280.13107375
32	Paniculide C	C15H18O5	278.11542369
33	5-Hydroxy-7,2',6'-trimethoxyflavone	C18H16O6	328.09468824
34	Skullcapflavone 1,2'-O-beta-D-glucopyranoside	C23H24O11	476.13186161
35	Ninandrographolide	C26H40O9	496.26723288
36	14-Deoxy-11,14-didehydroandrographolide	C20H28O4	332.19875938
37	14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide	C25H36O6	432.25118888
38	5,7,2',3'-Tetramethoxyflavanone	C19H20O6	344.12598837
39	12R,13R-Hydroxyandrographolide	C20H32O6	368.21988875
40	12S,13S-Hydroxyandrographolide	C20H32O6	368.21988875
41	7R-Hydroxy-14-deoxyandrographolide	C20H30O5	350.20932407
42	7S-Hydroxy-14-deoxyandrographolide	C20H30O5	350.20932407
43	14-Deoxy-17-hydroxyandrographolide	C20H32O5	352.22497413
44	3-O-beta-D-Glucopyranosylandrographolide	C26H40O10	512.2621475
45	Andropanolide	C20H30O5	350.20932407
46	Bisandrographolide C	C40H56O8	664.39751876

Table 3

Therapeutic potential of *Andrographis paniculata* based on Chemical Bonding with PASS Software According to Screening Criteria*

No.	Effects	Active Ingredients	Pa Value**
1	Anaphylatoxin receptor antagonist	Andrographidin A	0.906
2	Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor	Caffeic acid	0.789
3	Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor	Chlorogenic acid	0.716
4	GABA C receptor agonist	Caffeic acid	0.744
5	G-protein-coupled receptor kinase inhibitor	Caffeic acid	0.789
6	G-protein-coupled receptor kinase inhibitor	Chlorogenic acid	0.716
7	Anaphylatoxin receptor antagonist	Wogonin 5-glucoside	0.944
8	Aryl hydrocarbon receptor agonist	Wogonin 5-glucoside	0.769
9	Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor	Cinnamic acid	0.826
10	GABA C receptor agonist	Cinnamic acid	0.8
11	G-protein-coupled receptor kinase inhibitor	Cinnamic acid	0.826
12	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist	Cinnamic acid	0.759

PASS: Prediction of Activity Spectra for Substances;

* = available on STITCH, contains the text 'receptor', and Pa value >0.7

** = probability of activity

Table 4

Mechanism of action of *A. paniculata* based on data available on STRING as of 29 June 2018 along with subcellular functions and locations for analysis of potential as membrane receptors based on UniProt

No.	Effects	Protein (gene/short name)	Subcellular Location
1	Anaphylatoxin receptor antagonist	Complement component 3a receptor 1 (C3AR1)	Cell membrane
2	Anaphylatoxin receptor antagonist	Complement component 5a receptor 1 (C5AR1)	Cell membrane
3	Aryl hydrocarbon receptor agonist	Aryl hydrocarbon receptor (AHR)	Cytoplasm
4	Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor	Adrenergic, beta, receptor kinase 1 (ADRBK1)	Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor
5	Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor	Adrenergic, beta, receptor kinase 2 (ADRBK2)	Cell membrane
6	GABA C receptor agonist	Gamma-aminobutyric acid (GABA) B receptor, 1 (GABBR1)	Postsynaptic cell membrane; secreted
7	GABA C receptor agonist	Gamma-aminobutyric acid (GABA) B receptor, 2 (GABBR2)	Postsynaptic cell membrane
8	G-protein-coupled receptor kinase inhibitor	G protein-coupled receptor kinase 6 (GRK6)	Cell membrane
9	Nicotinic alpha6beta3beta4 alpha5 receptor antagonist	Cholinergic receptor, nicotinic, alpha 6 (neuronal) (CHRNA6)	Postsynaptic cell membrane
10	Nicotinic alpha6beta3beta4 alpha5 receptor antagonist	Cholinergic receptor, nicotinic, beta 3 (neuronal) (CHRN3)	Postsynaptic cell membrane
11	Nicotinic alpha6beta3beta4 alpha5 receptor antagonist	Cholinergic receptor, nicotinic, beta 4 (neuronal) (CHRN4)	Postsynaptic cell membrane
12	Nicotinic alpha6beta3beta4 alpha5 receptor antagonist	Cholinergic receptor, nicotinic, alpha 5 (neuronal) (CHRNA5)	Postsynaptic cell membrane

STRING: Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins

POTENTIAL THERAPY OF SAMBILOTO PLANT

Table 5

Mechanism of action of *Andrographis paniculata* based on pathway analysis of 12 target proteins with STRING as of 29 June 2018 in the form of biological processes according to gene ontology (GO) classification

No.	Pathway ID	Pathway Description	Count in Gene Set	False Discovery Rate
1	GO:0007154	Cell communication	11	0.00197
2	GO:0007165	Signal transduction	11	0.00197
3	GO:0044700	Single organism signaling	11	0.00197
4	GO:0038032	Termination of G-prot. coupled receptor signaling pathway	3	0.00384
5	GO:0002430	Complement receptor mediated signaling pathway	2	0.00621
6	GO:0007268	Synaptic transmission	5	0.0114
7	GO:0002430	Complement receptor mediated signaling pathway	2	0.00621
8	GO:0007268	Synaptic transmission	5	0.0114
9	GO:0035095	Behavioral response to nicotine	2	0.0114
10	GO:0010759	Positive regulation of macrophage chemotaxis	2	0.0142

STRING: Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins

The result of the false discovery rate was <0.05 . It can be concluded that the results of this study were valid/significant.

DISCUSSION

A. paniculata is one of the most popular and important medicinal plants in East and Southeast Asia. This plant is widely mentioned in various Indian, Chinese, Malay, Unani, and Japanese medical systems. Various studies have shown the effects of *A. paniculata* content as anti-cancer, anti-inflammatory, anti-diabetic, anti-hypertensive, anti-toxin, cholestatic, hepatoprotective, anti-thrombotic, anti-retroviral, anti-microbial, anti-pyretic, anti-malarial, antioxidant, immunomodulatory, and cardioprotective effects. The main active principle contributing to the biological activity is diterpene lactones, but flavonoid derivatives, xanthenes, and caffeic acid also contribute to the anti-oxidative, anti-proliferative, anti-

atherosclerosis, and anti-malarial effects (15,16). Another study also supports the results of this study which states that *A. paniculata* extract has antimalarial activity both in vitro and in vivo (16).

Based on the results of our analysis, the active ingredients of *A. paniculata* are 46 types, 5 of which are andrographidin A, caffeic acid, chlorogenic acid, wogonin 5-glucoside, and cinnamic acid. These five active ingredients based on their chemical bonds have six effects, namely: anaphylatoxin receptor antagonist, a beta-adrenergic receptor kinase inhibitor, GABA C receptor agonist, G-protein-coupled receptor kinase inhibitor, Aryl hydrocarbon receptor agonist, and Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist. These five active ingredients target 12 receptor proteins with potential therapeutic potential: C3AR1, C5AR1, AHR, ADRBK1, ADRBK2, GABBR1, GABBR2 GRK6, CHRNA5, CHRNA6, CHRNB3, and CHRNB4.

Anaphylatoxins are protein fragments that are formed when the complement system is activated.

Anaphylatoxins can trigger the degranulation of endothelial cells, mastocytes, and phagocytes, which further trigger an inflammatory response. Therefore, the effect of the anaphylatoxin receptor antagonist on this bitter plant is predicted to have the ability as an anti-inflammatory therapeutic agent (17). The P_a values of 0.906 for the active ingredient andrographidin A and 0.944 for wogonin 5-glucoside indicated that the bitter plant has a strong effect as an anaphylatoxin receptor antagonist.

Cinnamic acid is one of the active ingredients of the bitter plant (*A. paniculata*), which has a strong effect as a beta-adrenergic receptor kinase inhibitor ($P_a = 0.826$), GABA C receptor agonist ($P_a = 0.8$), and G-protein-coupled receptor kinase inhibitors ($P_a = 0.826$). Beta-adrenergic receptor kinase inhibitors and G-protein-coupled receptor kinase inhibitors have therapeutic effects related to cardiovascular function (heart failure, hypertension, cardiac hypertrophy) and metabolic homeostasis (obesity, type-2 diabetes, NAFLD) (18). Meanwhile, the GABA C receptor agonist has sedative, hypnotic effects and anti-convulsion (anti-seizure) properties (19).

The mechanism of action in the form of biological processes according to GO classification that can be played with the 12 target proteins is explicitly the termination of the G-protein coupled receptor signal, complement-mediated signaling, synaptic transmission, behavioral response to nicotine, positive regulation of macrophage chemotaxis, and cell response to stimuli. Based on the results of the analysis of the mechanism of action of the 12 target proteins, the false discovery rate value was <0.05 . This indicates that the results of the analysis were valid/significant.

CONCLUSION

Forty-six active compounds of *A. paniculata* have been identified based on the Knapsack medicinal plant database as of June 29, 2018. There are five types of active compounds with six types of therapeutic potential of *A. paniculata* predicted based on chemical bonds with PASS software. According to GO classification, analysis of the mechanism of action of *A. paniculata* based

on 12 target proteins of the active ingredient using a multi-compound approach showed six specific biological processes. Molecular docking analysis needs to be done to predict the affinity between the ligand (active content) and the target protein.

REFERENCES

1. Dita MRA, Mukono IS, Rochmanti M. Combination Effect of The Extract of Avocado Leaf and Seed (*Persea Americana*) on Level of Total Cholesterol, LDL, and HDL in Mice (*Mus musculus*) with Hypercholesterolemia. *Biomol Heal Sci J*. 2019;2(1):44-47.
2. El-Seedi HR, Yosri N, Khalifa SAM, Guo Z, Musharraf SG, Xiao J, et al. Exploring natural products-based cancer therapeutics derived from Egyptian flora. *J Ethnopharmacol*. 2021;269:113626.
3. Fadholly A, Ansori ANM, Sucipto TH. An overview of naringin: Potential anticancer compound of citrus fruits. *Res J Pharm Technol*. 2020;13(11):5613-5619.
4. Yuniarti WM, Lukiswanto BS. Effects of an herbal ointment containing the leaf extracts of Madeira vine (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) for burn wound healing process on albino rats. *Vet World*. 2017;10(7):808-813.
5. Khotimah H, Diyantoro, Indriati DW, Sundari AS. Screening in vitro antimicrobial activity of celery (*apium graveolens*) against staphylococcus sp. *Malaysian J Med Heal Sci*. 2020;16:72-77.
6. Ferilasa Y. Pemanfaatan tanaman sambiloto (*Androgrphis paniculata*) di desa Merjosari kecamatan Lowokwaru kota Malang Jawa Timur. University of Muhammadiyah Malang; 2017.
7. Hossain MS, Urbi Z, Sule A, Hafizur Rahman KM. *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. ex Nees: a review of ethnobotany, phytochemistry, and pharmacology. *Sci World J*. 2014;2014:274905.
8. Huang J-Y, Liu X-L, Zhou S-P, Tong L, Ding L. Research on UPLC-PDA fingerprint of *andrographis paniculata* and quantitative determination of 4 major constituents. *Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China J Chinese Mater medica*. 2014;39(21):4240-4245.
9. Bhattar P, Gupta P, Daswani P, Tetali P, Birdi T. Antimycobacterial Efficacy of *Andrographis paniculata* Leaf Extracts Under Intracellular and Hypoxic Conditions. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2014;20(1):3-8.
10. Sliwoski G, Kothiwale S, Meiler J, Lowe Jr EW. Computational methods in drug discovery. *Pharmacol Rev*. 2013;66(1):334-395.

POTENTIAL THERAPY OF SAMBILOTO PLANT

11. Song H-P, Wu S-Q, Hao H, Chen J, Lu J, Xu X, et al. A chemical family-based strategy for uncovering hidden bioactive molecules and multicomponent interactions in herbal medicines. *Sci Rep.* 2016;6(1):23840.
12. Nakamura Y, Afendi FM, Parvin AK, Ono N, Tanaka K, Hirai Morita A, et al. KNApSAcK Metabolite Activity Database for retrieving the relationships between metabolites and biological activities. *Plant Cell Physiol.* 2014;55(1):e7.
13. Szklarczyk D, Santos A, von Mering C, Jensen LJ, Bork P, Kuhn M. STITCH 5: augmenting protein-chemical interaction networks with tissue and affinity data. *Nucleic Acids Res.* 2015/11/20. 2016;44(D1):D380-4.
14. Stepanchikova A V, Lagunin AA, Filimonov DA, Poroikov V V. Prediction of biological activity spectra for substances: evaluation on the diverse sets of drug-like structures. *Curr Med Chem.* 2003;10(3):225-233.
15. Subramanian R, Zaini Asmawi M, Sadikun A. A bitter plant with a sweet future? A comprehensive review of an oriental medicinal plant: *Andrographis paniculata*. *Phytochem Rev.* 2012;11(1):39-75.
16. Widyawaruyanti A, Asrory M, Ekasari W, Setiawan D, Radjaram A, Tumewu L, et al. In vivo Antimalarial Activity of *Andrographis Paniculata* Tablets. *Procedia Chem.* 2014;13:101-104.
17. Pellas TC, Wennogle LP. C5a receptor antagonists. *Curr Pharm Des.* 1999;5(10):737-755.
18. Murga C, Arcones AC, Cruces-Sande M, Briones AM, Salaices M, Mayor F. G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) as a potential therapeutic target in cardiovascular and metabolic diseases. *Front Pharmacol.* 2019;10:112.
19. Brohan J, Goudra BG. The Role of GABA Receptor Agonists in Anesthesia and Sedation. *CNS Drugs.* 2017;31(10):845-856.

Depresión, consumo de alcohol y calidad de vida en el adulto mayor con diabetes tipo 2

Depression, alcohol drinking and quality of life in older adults with type 2 diabetes

Humberto Frances-Salgado^{1,*,**}, Hayanín Cortés García^{2,**}, Jorge Escobedo de la Peña^{3,**}

RESUMEN

Introducción: La calidad de vida en los sujetos con diabetes tipo 2 afecta la esperanza de vida saludable, por lo que es importante evaluar los factores que afectan la calidad de vida en los enfermos. **Objetivo:** Evaluar la calidad de vida en el adulto mayor con diabetes tipo 2 y el impacto de la depresión y consumo de alcohol, entre otros factores de riesgo asociados. **Métodos:** Se entrevistaron pacientes de 60 años o más, que acudieron en un periodo de seis meses a consulta o al cobro de su pensión. Con cuestionarios específicos se les interrogó sobre consumo de bebidas alcohólicas, tabaquismo, estado cognitivo, actividades básicas de la vida diaria, actividad física, depresión. La calidad de vida se evaluó con el instrumento genérico SF36 y

con el específico DQOL. Se obtuvo razón de momios con intervalos de confianza al 95 % con un modelo de regresión logística que definiera las variables que mejor explicaran la calidad de vida. **Resultados:** Se estudiaron 414 individuos, con promedio de edad 67 ± 6 años, 66,4 % mujeres. El 28 % tenían algún grado de depresión y el 30 % consumían alcohol al momento del estudio. La depresión fue la variable que mostró mayor fuerza de asociación con la peor calidad de vida, mientras que el consumo de alcohol con la mejor. **Conclusión:** La depresión afecta desfavorablemente la calidad de vida, mientras que el consumo de alcohol la mejora, en los pacientes con diabetes tipo 2. Es necesario implementar medidas para disminuir la discapacidad generada por la enfermedad y así elevar la esperanza de vida saludable de la población.

Palabras clave. Calidad de Vida, depresión, consumo de alcohol, diabetes mellitus tipo 2, adulto mayor.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.3>

ORCID: 0000-0003-3301-353X¹

ORCID: 0000-0001-7332-8582²

ORCID: 0000-0003-1942-7402³

*Curso de Especialización en Epidemiología. Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Mexicano del Seguro Social

**Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Hospital Regional No. 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro. Instituto Mexicano del Seguro Social

Autor de correspondencia: Jorge Escobedo de la Peña
Gabriel Mancera 222, Col. del Valle, 03100 Benito Juárez, Ciudad de México

E-mail: jorgeep@unam.mx

Recibido: 5 de mayo 2021

Aceptado: 12 de agosto 2021

SUMMARY

Introduction: Quality of life in subjects with type 2 diabetes affects healthy life expectancy, so it is important to analyze those factors that affect the quality of life in diseased subjects. **Objective:** To evaluate the quality of life in older adults with type 2 diabetes and the impact of depression and alcohol consumption, among other related risk factors. **Methods:** Patients aged 60 years or older were interviewed in six months while attending the medical office or to collect their pension. Using specific questionnaires information regarding alcohol drinking, smoking, cognitive status, daily living basic activities, and depression, was collected. Quality of life was assessed using the generic

instrument SF36 or the specific one DQOL. Odds ratios with 95 % confidence intervals were obtained from a logistic regression model to define variables that best explained the quality of life. Results. 414 subjects were included, with a mean age of 67±6 years, 66.4 % women. Depression was present in 28 % and 30 % were alcohol drinkers. Depression showed the strongest relationship with the worst quality of life, while alcohol drinking with a better quality of life. Conclusion. Depression adversely affects the quality of life while alcohol consumption positively impacts the quality of life in type 2 diabetes patients. It is important to develop policies to diminish disability due to diabetes and to increase population healthy life expectancy.

Keywords. *Quality of life; Depression; Alcohol drinking; Diabetes mellitus type 2; Older Adult*

INTRODUCCIÓN

En México la esperanza de vida al nacimiento se ha incrementado en cuatro años en las últimas tres décadas (1) y se estima que aumente entre tres a cuatro años en la próxima década (2). Mas de la mitad de este incremento en la esperanza de vida será por una menor mortalidad en personas de 65 años o más. No obstante, la esperanza de vida saludable, es decir libre de discapacidad o enfermedad, es diez años menor que la esperanza de vida (1). Este desfase se debe a la presencia de condiciones de salud que deterioran la salud individual sin provocar la muerte, y en gran medida son resultado de las acciones de atención a la salud.

Una de estas condiciones es la diabetes tipo 2, la cual es la principal causa de mortalidad y de pérdida de años de vida saludable perdidos en México (3). La prevalencia de diabetes en México es de las mayores a nivel mundial (4). México es de los pocos países en el mundo en los que la diabetes es la principal causa de años vividos con discapacidad (5), pero en el grupo de edad productiva (25 a 44 años) el 64,3 % de los años de vida saludable perdidos son debidos a años vividos con discapacidad (6). Ante la pandemia por COVID-19, seguramente la esperanza de vida se verá afectada a nivel global y en México en particular, ante la mayor letalidad observada en los pacientes con diabetes (8).

Para disminuir la discapacidad que generan las enfermedades crónicas como la diabetes, es fundamental mejorar el bienestar y el funcionamiento de los sujetos afectados, es decir su estado de salud o calidad de vida. La evaluación de estas condiciones es prioritaria en la investigación en salud (8). Se han desarrollado diversos instrumentos para medir la calidad de vida y tal vez los más usados son el instrumento genérico SF36 (*Medical Outcome Study Health Survey 36-Item Short Form*) (9) y el específico para diabetes DQOL (*Diabetes Quality of Life Measure*) (10).

Diversos factores de riesgo se han asociado con la calidad de vida en la diabetes, fundamentalmente relacionadas propiamente con la enfermedad, como son las complicaciones o el tiempo de evolución, es probable que la depresión sea la condición más asociada con una peor calidad de vida (11). Recientemente se ha observado que el consumo bajo a moderado de alcohol se asocia con menor incidencia de depresión (12), además de que puede predecir una mayor longevidad (13).

Con el objetivo de evaluar la calidad de vida en adultos mayores con diabetes tipo 2 en México y el efecto que diferentes factores de riesgo tienen sobre la calidad de vida, en particular la depresión y el consumo de alcohol, se decidió realizar este estudio.

MÉTODO

Se realizó un estudio transversal en la población derechohabiente de la Unidad de Medicina Familiar No. 4 del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de México. Durante un periodo de seis meses se invitaron los pacientes con diabetes tipo 2, de 60 años o más que acudieron a consulta por diabetes tipo 2, con su médico familiar en el turno matutino, así como aquellos que acudieron al cobro mensual de su pensión. Se incluyeron los pacientes que aceptaron participar en el estudio y que firmaron un consentimiento informado. La respuesta fue favorable y más del 90 % de los invitados aceptaron participar en el estudio. El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación Local en Salud No. 3609 del Hospital Regional No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en la

ciudad de México y recibió financiamiento para su realización por el Fondo de Investigación en Salud de la Coordinación de Investigación del propio Instituto (FIS/IMSS/PROT/C2007/019).

Mediciones clínicas

A todos los pacientes se les aplicó un cuestionario semiestructurado (Anexo 1) sobre variables sociodemográficas, antecedentes personales y patológicos, consumo de bebidas alcohólicas, tabaquismo, estado cognitivo (Mini Mental State), actividades básicas de la vida diaria (Índice de Barthel), actividad física (Cuestionario modificado de Baecke para adulto mayor), depresión (Escala simplificada de depresión geriátrica de Yesavage). Para el consumo de bebidas alcohólicas, se detalló el tipo de bebida, la frecuencia y la cantidad de consumo. Se realizó exploración física, toma de medidas antropométricas, medición de presión arterial y de parámetros de laboratorio clínico en ayuno para evaluar el control de la diabetes, que incluyeron glucosa, hemoglobina glucosilada, colesterol total y sus fracciones de baja (LDL) y alta (HDL) densidad, triglicéridos, creatinina y microalbuminuria.

Calidad de vida

Para evaluar la calidad de vida se utilizaron los instrumentos que se presentan en los anexos 2 y 3. Se utilizó el instrumento genérico SF36 (*Medical Outcome Study Health Survey 36-Item Short Form*) (9). Este instrumento tiene 36 ítems que exploran ocho dimensiones del estado de salud, como son función física, función social, limitaciones del rol: problemas físicos, limitaciones del rol: problemas emocionales, salud mental, vitalidad, dolor y percepción de la salud general. Se dio un puntaje a cada uno de los ítems y la mediana de la sumatoria se usó para calificar como mejor o peor calidad de vida. También se aplicó el instrumento específico para la diabetes DQOL (*Diabetes Quality of Life Measure*) (10). Este formulario tiene 47 preguntas que forman cinco dimensiones. La dimensión de satisfacción comprende 15 ítems, la de impacto tiene 20 ítems, la de preocupación social o vocacional siete ítems, la de preocupación relativa

a la diabetes cuatro, y la de bienestar general un ítem. Cada uno de los ítems mencionados tiene cinco opciones de respuesta de tipo Likert que califican cada ítem desde muy satisfecho (un punto) hasta nada satisfecho (cinco puntos). El último ítem de bienestar general tiene una escala de cuatro puntos, donde un punto significa excelente y cuatro puntos, pobre. Se obtiene una sumatoria global y una sumatoria por dimensión, de tal forma que a menor puntaje mejor es la calidad de vida. Nuevamente el valor de la mediana global de la sumatoria se usó como punto de corte para calificar como mejor o peor calidad de vida.

Estado funcional. Se utilizó el Cuestionario de Actividades Básicas de la Vida Diaria de Barthel el cual consta de 10 parámetros: alimentación, baño, vestido, aseo personal, deposición, micción, uso del retrete, traslado sillón-cama, deambulación, subir y bajar escaleras. Se obtuvo la suma de las puntuaciones en cada uno de los 10 ítems y se agrupó en dependencia total (< 20 puntos), grave (20-35), moderada (36-55), leve (56-60) e independiente (>60) (14).

Estado cognitivo. Se utilizó el Mini-Mental State, (15) que consta de 5 parámetros, orientación, memoria inmediata, atención y cálculo, recuerdo diferido y lenguaje y construcción. Se consideró a aquellos con menos de 14 puntos con deterioro cognitivo.

Depresión. Se usó la escala de depresión geriátrica simplificada de Yesavage (16), la cual incluye 15 reactivos de síntomas de depresión. Se consideró normal (0-5 puntos), depresión leve (6-9 puntos) y depresión severa (10-15 puntos).

Parámetros de control clínico

Se consideró control clínico de acuerdo con los lineamientos de la Asociación Americana de Diabetes (17). Para este estudio presión arterial <140/90 mmHg, hemoglobina glucosilada <7,0 %, triglicéridos <150 mg/dL, albúmina en orina <30 mg/g de creatinina, colesterol LDL <100 mg/dL.

Análisis estadístico. Se realizó un análisis exploratorio y se compararon los promedios con el estadístico t de Student, o las medianas con la prueba de U de Mann-Whitney. Como medida de asociación se obtuvo la razón de momios (RM)

con intervalos de confianza al 95 % (IC95 %) y los grupos se compararon con la prueba de Chi cuadrada. Para controlar por variables de confusión se usaron modelos de regresión logística para encontrar el conjunto de variables que mejor explicaran la relación de la calidad de vida con las variables estudiadas.

RESULTADOS

Se estudiaron 426 adultos mayores, de los cuales se excluyeron 12 por información incompleta, por lo que la población de estudio fueron 414 individuos entre 60 y 87 años, con un promedio de 67 ± 6 años. El 66,4 % fueron mujeres. El tiempo promedio de evolución de la diabetes fue de $11,38 \pm 8,7$ años. El Cuadro 1 resume las características generales de la población de estudio. Resalta el hecho de que 28 % tenían algún grado de depresión. La mediana del tiempo de evolución de la diabetes fue de 10 años, con un rango de 0 a 47 años. El 30 % consumían alcohol al momento del estudio. Solo el 5,5 % de los entrevistados tenían los cinco parámetros clínicos en control, el 15,7 % cuatro parámetros y el 6,5 % ningún parámetro en control.

El Cuadro 2 muestra la distribución de la población según el grado de control en relación con los parámetros clínicos. Resalta el hecho de que más de la mitad tiene un buen control de HbA1c y de las cifras tensionales.

El Cuadro 3 presenta los valores promedio del instrumento genérico SF36 (*Medical Outcome Study Health Survey 36-Item Short Form*), por grupo de edad y sexo. Los puntajes más bajos, relacionados con peor calidad de vida, predominaron en la percepción de la salud general y el rol emocional. Las mujeres tuvieron en general menores puntajes y no se observaron diferencias por grupo de edad.

El Cuadro 4 muestra los valores correspondientes para el instrumento específico para la diabetes DQOL (*Diabetes Quality of Life Measure*). Los promedios de las escalas de satisfacción con el tratamiento, impacto con la diabetes y preocupación social fueron más altos en las mujeres que en los hombres, mientras que las escalas de preocupación relativa a la diabetes

Cuadro 1

Características sociodemográficas y de la condición de salud de la población.

Variable	N	%
Sexo		
Masculino	139	3,6
Femenino	275	66,4
Grupo de edad		
60 – 64	177	42,8
65 – 69	107	25,8
70 – 74	74	17,9
75 – 79	40	9,7
80 – 87	16	3,9
Estado civil		
Casado (a)	220	53,1
Unión libre	14	3,4
Divorciado (a)	43	10,4
Viudo (a)	102	24,6
Soltero (a)	35	8,5
Escolaridad		
≤ 6	204	49,3
7 – 9	85	20,5
10 – 12	56	13,5
≥ 13	69	16,7
Actividad actual		
Desempleado	3	0,7
Empleado	75	18,1
Hogar	142	34,3
Pensionado	194	46,9
Nivel socioeconómico		
Bajo	219	52,9
Medio	88	21,3
Alto	107	25,8
Consumo de tabaco		
No ha fumado	232	56,0
Ex-fumador	127	30,7
Fumador actual	55	13,3
Consumo de alcohol		
Abstemio	179	43,2
Ex-bebedor	112	27,1
Bebedor	123	29,7
Índice de masa corporal		
Normal (<25 kg/m ²)	69	16,7
Sobrepeso (25-30 kg/m ²)	176	42,5
Obesidad (>30 kg/m ²)	169	40,8
Obesidad central (hombres)		
Normal	49	35,3
Riesgo elevado	43	30,9
Riesgo muy elevado	47	33,8

Continúa en pág. 827...

...continuación de Cuadro 1.

Variable	N	%
Obesidad central (mujeres)		
Normal	22	8,0
Riesgo elevado	37	3,5
Riesgo muy elevado	216	78,5
Estado funcional		
Independiente	412	99,5
Dependencia leve	2	0,5
Estado cognitivo		
Sin deterioro cognitivo	392	94,7
Deterioro cognitivo	22	5,3
Depresión		
Sin depresión	298	72,0
Depresión leve	72	17,4
Depresión severa	44	10,6
Evolución de la diabetes (años)		
< 5	119	28,7
6 – 9	87	21,0
10 – 14	83	20,1
≥ 15	125	30,2
Sensibilidad táctil		
Conservada	364	87,9
Alteraciones de la sensibilidad	50	12,1
Sensibilidad vibratoria		
Conservada	310	74,9
Alteraciones de la sensibilidad	104	25,1
Principal patología asociada		
Hipertensión arterial	250	60,38
Dislipidemia	147	35,50
Poliartropatía inflamatoria	127	30,67
Gastritis o duodenitis	111	26,81
Cardiopatía isquémica	30	7,24
Tratamiento de la diabetes		
Sulfoniloureas	115	27,8
Biguanidas	27	6,5
Insulina	57	13,8
Sulfoniloureas + biguanidas	132	31,9
Insulina + biguanidas	23	5,6
Dieta	47	11,4
Otros	13	3,1

y de bienestar general fueron más altos en los hombres que en las mujeres. El promedio final fue ligeramente más alto en los hombres que en las mujeres, sin observarse diferencias en los grupos de edad.

En el Cuadro 5 se aprecian las variables relacionadas con la peor calidad de vida. Si bien la depresión fue la única variable con mayor asociación con una peor calidad de vida, es cierto que la presencia de complicaciones de la

Cuadro 2

Clasificación de la población estudiada, según criterios de control de los valores de parámetros clínicos

Variable	N	%
Glucosa (mg/dL)		
≤ 130	179	43,3
> 130	234	56,7
Colesterol total (mg/dL)		
≤ 200	192	46,5
> 200	221	53,5
Colesterol HDL (mg/dL)		
≥ 40	139	34,1
< 40	269	65,9
Colesterol LDL (mg/dL)		
≤ 100	67	16,4
> 100	341	83,6
Triglicéridos (mg/dL)		
≤ 150	149	36,1
> 150	264	63,9
HbA1c (%)		
≤ 7	272	66,7
> 7	136	33,3
Presión arterial sistólica (mmHg)		
≤ 130	234	58,6
> 130	165	41,4
Presión arterial diastólica (mmHg)		
≤ 90	240	60,2
> 90	159	39,8

diabetes, la presencia de patologías agregadas, las alteraciones en la sensibilidad, la baja escolaridad, el mayor tiempo de evolución de la diabetes y la falta de actividad física, se asociaron con una peor calidad de vida. El consumo de alcohol, por el contrario, se asoció con una mejor calidad de vida. Solo para el instrumento SF36 el sexo femenino y la dependencia económica se asociaron en el análisis bivariado con una peor calidad de vida.

En el análisis multivariado, al controlar por edad y sexo, así como por las diferentes variables que mostraron asociación en el análisis bivariado, se observó que la depresión mantuvo una fuerte asociación con la peor calidad de vida, junto con la presencia de complicaciones de la diabetes o la presencia de otras patologías agregadas. El consumo de alcohol mantuvo la asociación observada con la mejor calidad de vida y el control de los parámetros clínicos solo se asoció a mejor calidad de vida en la evaluación con el instrumento SF36, como se muestra en el Cuadro 6.

DEPRESIÓN, CONSUMO DE ALCOHOL Y CALIDAD DE VIDA

Cuadro 3

Media y desviación estándar de las escalas y dimensiones del instrumento SF-36 según grupo de edad y sexo

	Función Física	Rol Físico	Dolor Corporal	Salud General	Vitalidad	Función Social	Rol Emocional	Salud Mental	CSM*	CSF**	SF-36 TOTAL
Hombres	75,90 (21,4)	57,19 (38,1)	65,88 (25,3)	51,79 (19,3)	62,59 (19,6)	75,81 (23,4)	49,21 (30,2)	68,78 (18,5)	62,55 (17,0)	61,64 (18,5)	63,38 (17,6)
60 – 64	75,85 (21,2)	60,85 (39,6)	60,34 (27,4)	51,85 (19,9)	60,66 (18,5)	72,13 (23,5)	50,35 (29,8)	67,32 (17,3)	60,49 (16,0)	61,79 (18,8)	62,37 (17,6)
65 – 69	75,88 (19,6)	48,53 (39,8)	65,73 (23,8)	46,79 (13,6)	61,47 (19,4)	77,03 (22,5)	45,14 (33,8)	66,23 (22,5)	59,38 (16,8)	59,59 (17,3)	60,94 (17,0)
70 – 74	77,93 (23,7)	62,07 (35,1)	71,24 (23,2)	58,45 (18,6)	70,34 (18,5)	82,03 (25,2)	56,41 (31,1)	76,13 (15,4)	68,65 (17,6)	67,79 (17,4)	69,27 (17,8)
75 – 79	73,00 (26,7)	56,66 (39,4)	73,80 (24,6)	48,66 (23,7)	55,66 (23,4)	72,73 (19,5)	42,20 (23,6)	64,26 (15,3)	56,66 (14,8)	61,46 (21,7)	60,80 (17,3)
≥ 80	74,37 (14,2)	53,12 (41,0)	69,00 (22,8)	54,37 (26,7)	65,00 (19,6)	78,25 (25,6)	45,87 (25,0)	71,00 (19,9)	62,75 (21,9)	63,12 (20,3)	63,87 (20,3)
Mujeres	68,13 (24,1)	50,00 (40,8)	57,31 (25,0)	48,67 (18,1)	56,65 (20,2)	73,31 (25,4)	45,00 (33,4)	64,04 (19,9)	56,01 (19,9)	57,51 (17,7)	57,88 (19,0)
60 – 64	72,70 (23,8)	55,04 (40,3)	61,38 (25,0)	50,11 (18,6)	56,13 (20,4)	73,46 (24,1)	46,02 (32,3)	64,51 (19,8)	57,99 (17,9)	58,95 (20,3)	59,92 (19,2)
65 – 69	68,70 (22,0)	44,86 (39,9)	55,12 (23,5)	45,96 (19,3)	58,35 (20,7)	77,11 (18,8)	44,31 (35,2)	63,50 (20,2)	57,85 (17,6)	54,42 (18,8)	57,19 (17,9)
70 – 74	64,77 (22,7)	45,55 (40,6)	49,84 (27,5)	46,71 (15,5)	54,66 (21,7)	69,55 (31,5)	46,64 (32,9)	63,91 (20,4)	56,29 (18,0)	52,22 (19,7)	55,20 (19,4)
75 – 79	55,60 (25,6)	51,00 (42,9)	58,48 (20,0)	53,32 (16,5)	57,60 (16,1)	69,56 (25,2)	42,68 (34,1)	65,92 (18,2)	57,84 (17,2)	55,04 (18,2)	56,88 (19,0)
≥ 80	50,00 (31,0)	40,65 (49,8)	52,25 (31,1)	47,37 (16,7)	57,50 (20,5)	68,87 (24,9)	33,37 (39,9)	56,50 (25,5)	52,75 (21,1)	49,37 (25,3)	50,87 (24,9)
Global	70,73 (25,5)	52,41 (40,2)	60,18 (25,4)	49,71 (18,6)	58,64 (20,2)	74,14 (24,7)	46,41 (32,4)	65,63 (19,5)	58,20 (19,6)	58,89 (17,6)	59,72 (18,7)

*Componentes de salud mental; **Componente de salud física.

Cuadro 4

Media y desviación estándar de las escalas del instrumento DQOL según grupo de edad y sexo

	Satisfacción con el tratamiento	Impacto del tratamiento	Preocupación social/ vocacional	Preocupación relativa a la diabetes	Bienestar general	DQOL final
Hombres	72,69 (16,4)	72,53 (14,3)	80,40 (22,5)	73,11 (20,3)	66,73 (19,1)	73,09 (13,0)
60 – 64	72,29 (19,0)	70,42 (14,1)	77,12 (23,8)	71,11 (17,9)	67,92 (19,2)	71,77 (13,4)
65 – 69	72,84 (14,2)	69,41 (14,9)	79,41 (24,4)	70,95 (26,0)	59,56 (18,4)	70,43 (13,5)
70 – 74	72,87 (15,5)	77,84 (13,77)	83,62 (21,6)	75,00 (21,4)	69,82 (16,8)	75,83 (12,4)
75 – 79	71,22 (16,5)	75,00 (15,1)	85,00 (17,1)	79,16 (15,9)	70,00 (21,5)	76,07 (13,2)
≥ 80	76,66 (12,1)	75,78 (9,1)	85,93 (18,2)	77,34 (7,4)	71,87 (20,8)	77,52 (7,8)
Mujeres	72,84 (14,1)	74,22 (12,1)	84,86 (20,4)	70,27 (19,4)	62,55 (18,1)	72,95 (11,4)
60 – 64	73,56 (14,5)	74,05 (12,0)	82,66 (22,3)	71,02 (18,8)	63,71 (19,4)	73,00 (12,3)
65 – 69	72,35 (14,2)	74,28 (11,1)	86,98 (19,9)	69,86 (19,4)	60,96 (18,6)	72,88 (11,5)
70 – 74	72,55 (14,0)	75,11 (13,4)	85,55 (17,2)	68,47 (20,9)	62,22 (13,7)	72,78 (9,9)
75 – 79	72,60 (13,8)	74,80 (12,8)	89,50 (15,5)	72,75 (15,7)	64,00 (16,2)	74,73 (8,5)
≥ 80	68,33 (11,3)	69,37 (13,7)	81,25 (25,0)	64,84 (31,5)	56,25 (22,1)	68,01 (13,3)
Global	72,78 (14,9)	73,65 (12,9)	83,36 (21,2)	71,22 (19,7)	63,94 (18,5)	72,99 (12,0)

Cuadro 5

Factores de riesgo asociados a la peor calidad de vida, en el análisis bivariado

	RM1	SF-36 IC 95%2	p	RM1	DQOL IC 95%2	p
Sexo Femenino	1,68	1,09–2,59	0,01	–	–	–
Dependencia económica	1,66	1,11–2,48	0,01	–	–	–
Alguna complicación vascular	3,23	1,72–6,05	0,0001	2,36	1,30–4,29	0,004
Otra patología agregada	2,63	1,39–4,98	0,002	2,19	1,18–4,07	0,01
Alteraciones de la sensibilidad:						
táctil	2,40	1,28–4,50	0,005	–	–	–
vibratoria	2,52	1,58–4,01	0,0001	1,59	1,02–2,49	0,04
Depresión	11,48	6,40–20,5	<0,0001	8,08	4,73–13,8	<0,0001
Consumo de alcohol actual	0,43	0,27–0,66	<0,0001	0,55	0,36–0,85	0,007
Escolaridad (años)						
< 6	1,62	1,14–2,28	0,0025	1,35	0,99–1,85	0,04
7 – 9	1,32	0,88–1,96		1,16	0,81–1,67	
10 – 12	1,38	0,90–2,11		1,19	0,80–1,76	
> 12	1,00			1,00		
Evolución de la diabetes (años)						
<5	1,00			1,00		
6 – 9	1,12	0,82–1,52		1,06	0,78–1,46	
10 – 14	1,26	0,94–1,69		1,49	1,14–1,95	
> 14	1,33	1,02–1,73	0,02	1,25	0,96–1,64	0,03
Actividad física						
Baja	1,54	1,20–1,97	0,0005	1,43	1,12–1,84	0,004
Media	1,26	0,96–1,64		1,33	1,02–1,72	
Intensa	1,00			1,00		

1 RM: Razón de momios. 2 IC95%: Intervalo de confianza al 95%

Cuadro 6

Factores de riesgo asociados a la peor calidad de vida, en un análisis multivariado

	RM1	SF-36 IC 95%2	p	RM1	DQOL IC 95%2	p
Alguna complicación vascular	2,57	1,46–4,52	0,001	1,70	1,07–2,72	0,03
Otra patología agregada	1,87	1,16–3,01	0,010	1,15	0,73–1,79	0,54
Depresión	11,18	6,04–20,7	<0,0001	8,04	4,60–14,1	<0,0001
Consumo de alcohol actual	0,54	0,31–0,92	0,02	0,65	0,40–1,08	0,10
Uso de hipoglucemiantes	0,65	0,47–0,91	0,01	1,18	0,87–1,61	0,29
Parámetros clínicos en control*	0,79	0,66–0,95	0,01	0,89	0,75–1,06	0,21

1 RM: Razón de momios. 2 IC95%: Intervalo de confianza al 95%

*Se considera control de acuerdo con los valores de referencia de la Asociación Americana de Diabetes (13), en resumen, presión arterial <140/90 mmHg, hemoglobina glucosilada <7,0%, triglicéridos <150 mg%, albúmina en orina <30 mg/g de creatinina, colesterol LDL <100 mg/dL.

DISCUSIÓN

Los instrumentos utilizados para evaluar la calidad de vida en los pacientes con diabetes tipo 2 han mostrado su utilidad y se ha documentado que son complementarios (18). Es probable que el DQOL esté más dirigido a evaluar la calidad de vida, mientras que el SF-36 lo sea para evaluar el estado de salud (19).

La depresión es sin duda alguna el principal factor de riesgo asociado con la calidad de vida en los pacientes con diabetes. Tanto en la evaluación con el SF-36 como con el DQOL, la mayor fuerza de asociación fue con la depresión. Esta asociación persistió con la misma magnitud en el análisis multivariado, lo cual apoya la falta de confusión con la presencia de otras condiciones, como sería la presencia de complicaciones vasculares, otra patología o aún el consumo de alcohol. La depresión es frecuente en el paciente con diabetes y se acentúa por la ansiedad o sufrimiento propiciado por y asociado con la presencia de la enfermedad (20). La ansiedad y la depresión incrementan el riesgo de mortalidad en la diabetes, tanto por causas vasculares y cardiovasculares, como por todas las causas (21). La depresión se ha asociado con la calidad de vida en diferentes estudios con una fuerza de asociación que oscila entre 3,0 y 11,5 (11), tal como observamos en el presente trabajo. En diferentes naciones europeas la depresión ha mostrado la asociación más fuerte con la calidad de vida en diabetes (22). Otros autores han informado esta asociación con depresión en población mexicana en diversas ciudades del país (23).

La menor calidad de vida en las mujeres se ha encontrado en otros estudios (24), aunque con el instrumento DQOL y en el análisis multivariado, no se observó diferencia con los hombres.

La presencia de complicaciones vasculares de la diabetes, disminuyen la calidad de vida, con un riesgo relativo que oscila entre 1,46 y 3,04 (18,25). Evidentemente estas condiciones generan discapacidad en las personas afectadas. Gran parte de los años de vida saludable perdidos en la diabetes, son precisamente aquellos vividos con discapacidad, que merman la esperanza de vida saludable de un individuo y por consiguiente afectan sensiblemente la calidad de vida (5).

La mayor edad (22) y duración de la diabetes (11,22,23), así como la falta de estudios (25) o de actividad física, se han relacionado con la calidad de vida en la diabetes, aunque en el análisis multivariado en nuestro estudio no se mantuvo la asociación observada en el análisis bivariado, lo que indicaría que la asociación encontrada inicialmente no es independiente de las otras variables incluidas en el modelo.

El efecto benéfico del consumo de alcohol en la calidad de vida se ha observado en otras poblaciones (26). Si bien se ha observado un sinergismo entre el consumo intenso de alcohol y la depresión en la ocurrencia de complicaciones vasculares de la diabetes (27), lo cierto es que parece haber un efecto protector del consumo moderado de alcohol en el paciente con diabetes tipo 2, sobre la ocurrencia y mortalidad por enfermedades cardiovasculares (28). Un ensayo clínico reciente documentó que el inicio de un consumo moderado de alcohol mejoró los parámetros de control clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 y si bien no tuvo efectos sobre la calidad de vida de los sujetos participantes, mejoró la calidad del sueño de aquellos que iniciaron el consumo moderado de alcohol (29). Recientemente se ha observado que el consumo leve a moderado de alcohol disminuye la incidencia de depresión y alarga la longevidad del adulto mayor (12,13).

La medición de la calidad de vida en los pacientes con diabetes permite evaluar los efectos en salud de las intervenciones realizadas. Estrategias como el control intenso de la glucosa (30), o de la hipertensión arterial (31), no han mostrado un efecto determinante en la calidad de vida o el estado de salud de los pacientes con diabetes. No obstante, otras estrategias como el uso temprano de la insulina (32) o el manejo coordinado de la enfermedad y los factores de riesgo cardiovascular (33), han mostrado un efecto positivo en la calidad de vida y el estado de salud, el cual es independiente de la edad del enfermo (34). La calidad de la atención médica mejora la calidad de vida del paciente con diabetes (35) y la mejoría de esta última mejora el control glucémico (36), aun cuando no se ha evidenciado mejoría en la adherencia al tratamiento (37). En nuestro estudio se observó un mejor estado de salud a mejor control de los

parámetros clínicos.

La ansiedad y la depresión son condiciones que pueden pasar desapercibidas en el paciente con diabetes tipo 2, por lo que su búsqueda e identificación tempranas deben de ser una constante en el manejo clínico. Otras condiciones habituales en la diabetes, como la obesidad o la ganancia de peso, afectan la calidad de vida y el estado de salud (38, 39), por lo que su identificación y manejo deben ser prioritarias. Por su parte, la presencia de complicaciones vasculares, otras patologías asociadas, o el tiempo de evolución de la enfermedad, no permiten intervención alguna, pero seguramente permiten identificar sujetos con peor calidad de vida, en que intervenciones específicas podrán contribuir al bienestar del enfermo.

Es cierto que la presencia de complicaciones crónicas y el propio deterioro de la calidad de vida pueden incrementar la depresión en el paciente con diabetes y dificulta el establecer una relación causa-efecto. No obstante, la identificación temprana y adecuada de un estado depresivo seguramente contribuirá a limitar el efecto deletéreo de esta condición. Algunas conductas adicionales, como el consumo de alcohol, que pueden considerarse como perjudiciales, probablemente sean benéficas en este grupo poblacional y en este tipo de pacientes. La naturaleza transversal del estudio limita las consideraciones que puedan realizarse, pero la asociación observada entre las variables estudiadas, proveen elementos para una mejor decisión clínica en el manejo del paciente adulto mayor con diabetes.

CONCLUSIÓN

La evaluación de la calidad de vida permite identificar situaciones de intervención potencial para disminuir la discapacidad generada por la enfermedad y así elevar la esperanza de vida saludable de la población. Condiciones de salud asociadas a la enfermedad y que incrementan la discapacidad, como son la presencia de complicaciones crónicas, la depresión o el pobre control de la enfermedad, atentan contra la calidad de vida. Si bien es difícil promover el consumo de alcohol en estos pacientes, seguramente el

evitar la prohibición de su consumo pueda ser una estrategia válida y útil para mejorar la calidad de vida del adulto mayor con diabetes.

Agradecimientos

El estudio fue realizado gracias al financiamiento del Fondo de Investigación en Salud de la Coordinación de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social (FIS/IMSS/PROT/C2007/019).

REFERENCIAS

1. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1859-1922.
2. Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialized countries: Projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*. 2017;389:1323-1335.
3. Rodríguez-Abrego G, Escobedo de la Peña J, Zurita B, Ramírez TJ. Muerte prematura y discapacidad en los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Pública Mex* 2007;49:132-143.
4. Escobedo de la Peña J. Factores de riesgo cardiovascular en América Latina: a 15 años del estudio CARMELA. *Gac Méd Car*. 2020;128(4):456-465.
5. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789-1858.
6. Escobedo J, Rodríguez-Abrego G, Aranda J, Zurita B, Ramirez T, Herrera J. Disability-adjusted life-years (DALYs) for diabetes in Mexico in 2005: A cross-sectional burden of disease analysis. *Lancet*. 2013;381:S46.
7. Escobedo-de la Peña J, Rascón Pacheco RA, Ascencio-Montiel IJ, González-Figueroa E, Fernández-Gárate JE, Medina-Gómez OS, et al. Hypertension, diabetes and obesity, major risk factors for death in patients with COVID-19 in Mexico. *Arch Med Res*. 2021;52(In press). <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.12.002>
8. Calvert M, Blazeby J, Altman DG, Revicki DA,

- Moher D, Brundage MD, for the CONSORT PRO Group. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials. The CONSORT PRO extension. *JAMA*. 2013;309(8):814-822.
9. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. *JAMA*. 1989;262:907-913.
 10. DCCT Research Group. Reliability and validity of a diabetes quality of life measure for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes Care*. 1988;11:725-732.
 11. Jing X, Chen J, Dong Y, Han D, Zhao H, Wang X, et al. Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16:189.
 12. Liang L, Hua R, Tang S, Li C, Xie W. Low-to-moderate alcohol intake associated with lower risk of incidental depressive symptoms: A pooled analysis of three intercontinental cohort studies. *J Affect Disord*. 2021; 286:49–57.
 13. van den Brandt PA, Brandts L. Alcohol consumption in later life and reaching longevity: The Netherlands Cohort Study. *Age Ageing*. 2020;49(3):395-402.
 14. Gosman-Hedström G, Svensson E. Parallel reliability of the functional independence measure and the Barthel ADL index. *Disabil Rehabil*. 2000;22:702-715.
 15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*. 1975;12:189-198.
 16. Martínez de la Iglesia J, Vilches O, Dueñas Herrero R, Aguado Taberné C, Colomer CA, Blanco A. Abreviar lo breve. Aproximación a versiones ultracortas del cuestionario de Yesavage para el cribado de la depresión. *Aten Primaria*. 2005;35(1):14-21.
 17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1):S1-S232.
 18. Jacobson AM, De Groot M, Samson JA. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. *Diabetes Care*. 1994;17(4):267-274.
 19. Speight J, Reaney MD, Barnard KD. Not all roads lead to Rome—a review of quality-of-life measurement in adults with diabetes. *Diabet Med*. 2009;26:315-327.
 20. Roy M, Sengupta N, Sahana PK, Das C, Talukdar P, Baidya A, et al. Type 2 diabetes and influence of diabetes-specific distress on depression. *Diab Res Clin Pract*. 2018;143:194-198.
 21. Naicker K, Johnson JA, Skogen JC, Manuel D, Øverland S, Sivertsen B, et al. Type 2 diabetes and comorbid symptoms of depression and anxiety: Longitudinal associations with mortality risk. *Diabetes Care*. 2017;40:352-358.
 22. Bradley C, Eschwège E, de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Simon D, Vandenberghe H, et al. Predictors of quality of life and other patient-reported outcomes in the PANORAMA multinational study of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41:267-276.
 23. Zurita-Cruz JN, Manuel-Apolinar L, Arellano-Flores ML, Gutierrez-Gonzalez A, Najera-Ahumada AG, Cisneros-González N. Health and quality of life outcomes impairment of quality of life in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16:94.
 24. López AC, Cechetto E, Aguirre AN, Ontiveros MC, Roitter CV, García AJ, et al. Factores asociados con la calidad de vida relacionada con la salud en personas con diabetes mellitus de la Obra Social Universitaria de Córdoba. *Rev Fac Cienc Med Cordoba*. 2017;74(4):306-312.
 25. Rodríguez-Almagro J, García-Manzanares A, Lucendo AJ, Hernández-Martínez A. Health-related quality of life in diabetes mellitus and its social, demographic and clinical determinants: a nationwide cross-sectional survey. *J Clin Nurs*. 2018; 27:4212–4223.
 26. Valencia-Martín JL, Galán I, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F. Alcohol drinking patterns and health-related quality of life reported in the Spanish adult population. *Prev Med*. 2013;57:703-707.
 27. Elgendy R, Deschênes SS, Burns RJ, Levy M, Schmitz N. Alcohol consumption, depressive symptoms, and the incidence of diabetes-related complications. *J Diab*. 2019;11:14-22.
 28. Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, Bouter LM, Heine RJ. Meta-analysis of the relationship between alcohol consumption and coronary heart disease and mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2006;49:648-652.
 29. Gepner Y, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Shelef M, et al. Effects of initiating moderate alcohol intake on cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes. A 2-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2015;163:569-579.
 30. Anderson RT, Narayan KMV, Feeney P, Goff D, Ali MK, Simmons DL, et al, for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Investigators. Effect of intensive glycemic lowering on health-related quality of life in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:807-812.
 31. O'Connor PJ, Narayan KMV, Anderson R, Feeney P, Fine L, Ali MK, et al. Effect of intensive versus standard blood pressure control on depression and health-related quality of life in type 2 diabetes. The ACCORD trials. *Diabetes Care*. 2012;35:1479-1481.
 32. Opsteen C, Qi Y, Zinman B, Retnakaran R. Effect of short-term intensive insulin therapy on quality of life in type 2 diabetes. *J Eval Clin Pract*. 2012;18:256-

- 261.
33. Brooks MM, Chung S-C, Helmy T, Hillegass WB, Escobedo J, Melsop KA, et al, the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. Health status after treatment for coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial. *Circulation*. 2010;122:1690-1699.
 34. Chung SC, Hlatky MA, Faxon D, Ramanathan K, Adler D, Mooradian A, et al, and the BARI 2D Study Group. The effect of age on clinical outcomes and health status. BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:810-819.
 35. Doubova S, Mino-León D, Pérez-Cuevas R. Linking quality of healthcare and health-related quality of life of patients with type 2 diabetes: an evaluative study in Mexican family practice. *Int J Qual Health Care*. 2013;25(6):664-672.
 36. Hsu H-C, Lee Y-J, Wang R-H. Influencing pathways to quality of life and HbA1c in patients with diabetes: A longitudinal study that informs evidence-based practice. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2018;15:2:104-112.
 37. Martínez YV, Prado-Aguilar CA, Rascón-Pacheco RA, Valdivia-Martínez JJ. Quality of life associated with treatment adherence in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:164.
 38. Hlatky MA, Chung S-C, Escobedo J, Hillegass WB, Melsop K, Rogers W, et al, for the BARI 2D Study Group. The effect of obesity on quality of life in patients with diabetes and coronary artery disease. *Am Heart J*. 2010;159:292-300.
 39. Chung S-C, Hlatky MA, Stone RA, Rana JS, Escobedo J, Rogers WJ, et al. Body mass index and health status in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial (BARI 2D). *Am Heart J*. 2011; 162:184–192.e3.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE SALUD PÚBLICA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

Anexo 1. "Factores relacionados con la calidad de vida del adulto mayor con diabetes mellitus tipo 2"

1. Folio	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. Fecha	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
I. Ficha de Identificación						
1.1 Nombre	<input type="text"/>					
1.2 Edad:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
1.3 Sexo:	1. Hombre	2. Mujer	<input type="checkbox"/>			
1.4 Estado civil:	1. Soltero (a)	2. Casado (a)	3. Unión libre	4. Divorciado (a)	<input type="checkbox"/>	
	5. Viudo (a)					
1.5 Domicilio	<input type="text"/>					
1.6 Teléfono	<input type="text"/>					
1.7 No. De afiliación	<input type="text"/>					
1.8 Unidad Medicina Familiar	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
II. NIVEL SOCIOECONOMICO						
2.1 ¿Sabe leer y escribir?	1. Sí	2. No	<input type="checkbox"/>			
2.2 Si la respuesta es afirmativa, ¿Cuál fue el último grado aprobado y número de años que asistió a la escuela?						
	Grado	Años		Grado	Años	Total
1.	Primaria	<input type="text"/>		4.	Preparatoria	<input type="text"/>
2.	Secundaria	<input type="text"/>		5.	Profesional	<input type="text"/>
3.	Técnico	<input type="text"/>		6.	Postgrado	<input type="text"/>
2.3 ¿Cuál es o fue su actividad reenumerada (trabajo)?						
2.4 ¿A que edad empezó a trabajar?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Años			
2.5 ¿A que edad dejó de trabajar?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Años			
2.6 ¿Cuántos años en total estudió el jefe de familia?	<input type="text"/>	<input type="text"/>				
2.7 La casa donde vive es:						
1. Propia	2. Rentada	3. Prestada	4. La esta pagando	<input type="checkbox"/>		
2.8 Tipo de vivienda						
1. Cuarto	2. Departamento de interés social	3. Departamento tipo condominio	4. Casa	<input type="checkbox"/>		

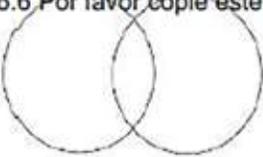
2.9 ¿Cuántas personas viven normalmente en su vivienda? Incluir personas ausentes por un periodo de 6 meses o menos y niños pequeños		<input type="text"/> <input type="text"/>		
2.10 Numero total de cuartos que hay en su vivienda		<input type="text"/> <input type="text"/>		
2.11 ¿Cuántos cuartos de su vivienda utiliza como dormitorios?		<input type="text"/> <input type="text"/>		
2.12 ¿Usted depende económicamente de alguien? 1. Si 2. No		<input type="text"/>		
2.13 ¿Cuántas personas en su hogar contribuyen al ingreso familiar?		<input type="text"/> <input type="text"/>		
2.14 ¿Dispone de los siguientes artículos? 1. Teléfono 2. Celular 3. Computadora 4. Internet 5. Lavadora automática 6. Antena parabólica o Sky 7. Automóvil		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
2.15 En caso de tener automóvil. ¿Cuántos? Senale marcas y años _____		<input type="text"/>		
III. CONSUMO DE TABACO				
3.1 ¿Ha fumado alguna vez en su vida? 1. Si 2. No (pase a la sección IV)		<input type="checkbox"/>		
3.2 ¿Fuma actualmente? 1. Si 2. No		<input type="text"/>		
3.3 ¿A que edad empezó a fumar? Años		<input type="text"/>		
3.4 ¿Ha fumado más de 100 cigarrillos en su vida? 1. Si 2. No (pase a la sección IV)		<input type="checkbox"/>		
3.5 Si el tabaco que usted fuma es cigarro. ¿Es con filtro? 1. Si 2. No 3. No sabe		<input type="checkbox"/>		
3.6 ¿Se fuma completamente el cigarro? 1. Si 2. No		<input type="checkbox"/>		
FUMADOR DE MAS DE 100 CIGARRILLOS EN LA VIDA				
3.7 TIPO DE TABACO Y ÉPOCA	3.8 FRECUENCIA		3.9	3.10
	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA	CANTIDAD (NUMERO)	TIEMPO
	1 2 3 4	1 2 3 4 5 6 7		
<20 a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21-30 a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31-40 a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41-50 a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51-60 a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
61-70 a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
> 70 a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EX – FUMADOR				
3.11 ¿A que edad dejo de fumar? Años		<input type="text"/>		

DEPRESIÓN, CONSUMO DE ALCOHOL Y CALIDAD DE VIDA

IV. CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHOLICAS.														
4.1 ¿Ha ingerido alguna vez en su vida bebidas alcohólicas? 1. Si 2. No(pase a la sección V) <input type="checkbox"/>														
4.2 ¿Ingieres bebidas alcohólicas actualmente? 1. Si 2. No <input type="checkbox"/>														
4.3 ¿A que edad empezó a ingerir bebidas alcohólicas? <input type="text"/> <input type="text"/> Años														
4.4 TIPO DE BEBIDA (tiempo) Y ÉPOCA	4.5 FRECUENCIA										4.6			
	VECES AL MES				VECES A LA SEMANA							CANTIDAD (ML)		
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7			
CERVEZA														
< 20 a														
21-30 a														
31-40 a														
41-50 a														
51-60 a														
61-70 a														
> 71 a														
GINEBRA, WHISKY														
< 20 a														
21-30 a														
31-40 a														
41-50 a														
51-60 a														
61-70 a														
> 71 a														
TEQUILA, ALCOHOL DE CAÑA														
< 20 a														
21-30 a														
31-40 a														
41-50 a														
51-60 a														
61-70 a														
> 71 a														
RON, COGÑAC, BRANDY, GINEBRA SECA, VODKA														
< 20 a														
21-30 a														
31-40 a														
41-50 a														
51-60 a														
61-70 a														
> 71 a														

4.4 TIPO DE BEBIDA (tiempo) Y ÉPOCA	4.5 FRECUENCIA											4.6
	VECES AL MES				VECES A LA SEMANA							CANTIDAD (ML)
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7	
VINO TINTO												
< 20 a												
21-30 a												
31-40 a												
41-50 a												
51-60 a												
61-70 a												
> 71 a												
LICOR DE FRUTAS, OPORTO												
< 20 a												
21-30 a												
31-40 a												
41-50 a												
51-60 a												
61-70 a												
> 71 a												
JEREZ, VERMOUTH, MARTINI												
< 20 a												
21-30 a												
31-40 a												
41-50 a												
51-60 a												
61-70 a												
> 71 a												
PULQUE												
< 20 a												
21-30 a												
31-40 a												
41-50 a												
51-60 a												
61-70 a												
> 71 a												
EX BEBEDOR												
4.7 ¿A que edad dejó de tomar?											<input type="text"/>	Años

V. ANTECEDENTES		
5.1 ¿A que edad se le diagnosticó a usted la diabetes mellitus tipo 2? <input type="text"/> <input type="text"/> Años		
5.2 Que tratamiento toma		
Medicamento	Dosis	Tiempo de tratamiento (meses)
1. Glibenclamida		
2. Metformin		
3. Pioglitazona		
4. Rosiglitazona		
5. Insulina		
6. Acarbosa		
7. Otro. ¿Cuál?		
5.3 ¿Su doctor le ha dicho que tenga alguna complicación de la diabetes mellitus tipo 2? <input type="checkbox"/>		
1. Si 2. No		
5.4 ¿Cuál? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
1. Neuropatía Diabética 2. Retinopatía diabética 3. Nefropatía diabética		
4. Otra. ¿Cuál? _____		
5.5 ¿Algún medico o enfermera le ha dicho si tiene otro padecimiento aparte de la diabetes? <input type="checkbox"/>		
1. Si 2. No		
5.6 ¿Qué padecimiento?		
1. Hipertensión arterial 2. Dislipidemias 3. Enfermedad vascular cerebral 4. Cardiopatía isquemica		
5. Artritis reumatoide u osteoartritis 6. Enfermad pulmonar obstructiva crónica		
7. Enfermedad ácido péptica 8. Cáncer 9. Otro. ¿Cuál? _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
5.7 Aparte de los medicamentos para la diabetes, toma algún otro medicamento en forma regular		
Medicamento	Dosis	Tiempo de tratamiento (meses)

VI. ESTADO COGNITIVO (MINI MENTAL STATE EXAMINATION)														
6. Evaluación cognitiva		Puntuaciones												
6.1 Por favor dígame la fecha de hoy así como el país en que estamos <table border="1" style="width: 100%;"> <tr><td>Día</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Mes</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Año</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>País</td><td></td><td></td></tr> </table>		Día			Mes			Año			País			Total <input type="checkbox"/>
Día														
Mes														
Año														
País														
6.2 Ahora le voy a nombrar 3 objetos. Después que los diga quiero que usted los repita. Recuerde cuales son porque se los voy a preguntar mas adelante. <table border="1" style="width: 100%;"> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Árbol</td><td>Mesa</td><td>Perro</td></tr> </table>					Árbol	Mesa	Perro	No de ensayos <input type="checkbox"/> Total <input type="checkbox"/>						
Árbol	Mesa	Perro												
6.3 Ahora voy a decirle unos números y quiero que me los repita al revés: 1 3 5 7 9 <table border="1" style="width: 100%;"> <tr><td>Respuesta de entrevistado</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Respuesta correcta</td><td>9</td><td>7</td><td>5</td><td>3</td><td>1</td></tr> </table>		Respuesta de entrevistado						Respuesta correcta	9	7	5	3	1	Total <input type="checkbox"/>
Respuesta de entrevistado														
Respuesta correcta	9	7	5	3	1									
6.4 Le voy a dar un papel y cuando se lo entregue, tome el papel con su mano derecha, dóblelo por la mitad con ambas manos y colóquelo en sus rodillas. <table border="1" style="width: 100%;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>0 = Ninguna acción</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td></tr> </table>						0 = Ninguna acción	1	2	3	Total <input type="checkbox"/>				
0 = Ninguna acción	1	2	3											
6.5 Hace un momento le leí una serie de 3 palabras y Ud. repitió las que recordó. Por favor, dígame ahora cuales recuerda. <table border="1" style="width: 100%;"> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Árbol</td><td>Mesa</td><td>Perro</td></tr> </table>					Árbol	Mesa	Perro	Total <input type="checkbox"/>						
Árbol	Mesa	Perro												
6.6 Por favor copie este dibujo. 		Total <input type="checkbox"/>												

VII. ACTIVIDADES BASICAS DE LA VIDA DIARIA (INDICE DE BARTHEL)		
Actividad	Situación del paciente	Puntos
7.1 Comer	1. Totalmente independiente 2. Necesita ayuda para cortar carne, pan, etc. 3. Dependiente	10 5 <input type="checkbox"/> 0
7.2 Aseo personal	1. Independiente. Entra y sale solo del baño 2. Dependiente	5 0 <input type="checkbox"/>
7.3 Vestirse	1. Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos 2. Necesita ayuda 3. Dependiente	10 5 <input type="checkbox"/> 0
7.4 Arreglarse	1. Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc. 2. Dependiente	5 0 <input type="checkbox"/>
7.5 Continencia rectal	1. Continente 2. Ocasionalmente algún episodio de incontinencia o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas 3. Incontinente	10 5 <input type="checkbox"/> 0
7.6 Continencia vesical	1. Continente o es capaz de cuidar de la sonda 2. Ocasionalmente, máximo un episodio de incontinencia en 24 horas, necesita ayuda para cuidar de la sonda 3. Incontinente	10 5 <input type="checkbox"/> 0
7.7 Uso del baño	1. Independiente para ir al baño, quitarse y ponerse la ropa 2. Necesita ayuda para ir al baño, pero se baña solo 3. Dependiente	10 5 <input type="checkbox"/> 0
7.8 Trasladarse	1. Independiente para ir del sillón a la cama 2. Mínima ayuda física o supervisión 3. Gran ayuda pero es capaz de mantenerse sentado sin ayuda 4. Dependiente	15 10 5 <input type="checkbox"/> 0
7.9 Deambular	1. Independiente, camina solo 50 metros 2. Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros 3. Independiente en silla de ruedas sin ayuda 4. Dependiente	15 10 5 <input type="checkbox"/> 0
7. 10 Uso de escalera	1. Independiente para subir y bajar escaleras 2. Necesita ayuda física o supervisión 3. Dependiente	10 5 <input type="checkbox"/> 0

VIII. ACTIVIDAD FISICA (CUESTIONARIO MODIFICADO DE BAECKE PARA ADULTO MAYOR)	
Actividades de la casa	
<p>8.1 ¿Realiza usted trabajos ligeros en la casa? (desempolvar, lavar platos, reparar ropa, etc.)</p> <p>1. Nunca (< una vez por mes) 2. A veces (sólo cuando no tiene quien le ayude) 3. Casi siempre (a veces con quien le ayuda) 4. Siempre (solo(a) o junto con su esposa(o))</p>	<input type="checkbox"/>
<p>8.2 ¿Realiza usted quehaceres domésticos pesados? (lavar suelos y ventanas, llevar las bolsas de la basura, etc.)</p> <p>1. Nunca (< una vez por mes) 2. A veces (sólo cuando no tiene quien le ayude) 3. Casi siempre (a veces con quien le ayuda) 4. Siempre (solo(a) o junto con su esposa(o))</p>	<input type="checkbox"/>
<p>8.3. ¿Para cuántas personas limpia y tiene ordenada usted su casa? (Incluyéndose; ponga "0" si contestó "nunca" en 9.1 y 9.2</p>	<input type="checkbox"/>
<p>8.4 ¿En cuántos cuartos usted hace la limpieza, incluyendo cocina, recamara, garaje, sótano, baño, azotea, etc.? (ponga "0" si contesto "nunca" en 9.1 y 9.2.)</p> <p>1. Nunca hace la limpieza de la casa 2. 1 - 6 cuartos 3. 7 - 9 cuartos 4. 10 o más cuartos</p>	<input type="checkbox"/>
<p>8.5 ¿Si es algún cuarto, de cuántos niveles o pisos es la casa? (ponga "0" si contesto "nunca" en 9.4.)</p>	<input type="checkbox"/>
<p>8.6 ¿Usted prepara la comida, o usted ayuda en su preparación?</p> <p>1. Nunca 2. A veces (una vez o dos veces por semana) 3. Casi siempre (3-5 veces por semana) 4. Siempre (más de 5 veces por semana)</p>	<input type="checkbox"/>

<p>8.7 ¿Cuántos tramos de escaleras sube usted al día? (un tramo de escaleras son 10 pasos)</p> <p>0. Nunca subo escaleras 1. 1-5 2. 6-10 3. Más de 10</p>		<input type="checkbox"/>
<p>8.8 ¿Si usted se traslada a alguna parte de la ciudad, qué tipo de transporte usa?</p> <p>1. Nunca salgo 2. Automóvil 3. Transporte público 4. Bicicleta 5. Caminando</p>		<input type="checkbox"/>
<p>8.9 ¿Qué tan a menudo sale usted de compras?</p> <p>1. Nunca o menos de una vez por semana 2. Una vez por semana 3. Dos a cuatro veces por semana 4. Todos los días</p>		<input type="checkbox"/>
<p>8.10 ¿Si usted sale para ir de compras, qué tipo de transporte utiliza?</p> <p>1. Nunca salgo 2. Automóvil 3. Transporte público 4. Bicicleta 5. Caminando</p>		<input type="checkbox"/>
<p>ACTIVIDADES DEPORTIVAS</p>		
<p>Usted realiza algún deporte</p>		
8.11 Deporte 1:	Nombre _____ Intensidad (código) _____ Horas por semana (código) _____ Meses al año (código) _____	
8.12 Deporte 2:	Nombre _____ Intensidad (código) _____ Horas por semana (código) _____ Meses al año (código) _____	

ACTIVIDADES EN EL TIEMPO LIBRE	
Usted tiene alguna otra actividad en que realice movimientos físicos	
8.13 Actividad 1.	Nombre _____ Intensidad (código) _____ Horas por semana (código) _____ Meses al año (código) _____
8.14 Actividad 2.	Nombre _____ Intensidad (código) _____ Horas por semana (código) _____ Meses al año (código) _____
8.15 Actividad 3.	Nombre _____ Intensidad (código) _____ Horas por semana (código) _____ Meses al año (código) _____
8.16 Actividad 4.	Nombre _____ Intensidad (código) _____ Horas por semana (código) _____ Meses al año (código) _____
8.17 Actividad 5.	Nombre _____ Intensidad (código) _____ Horas por semana (código) _____ Meses al año (código) _____
8.18 Actividad 6.	Nombre _____ Intensidad (código) _____ Horas por semana (código) _____ Meses al año (código) _____
IX. ANTROPOMETRIA, MEDICIONES Y LABORATORIO	
9.1 Peso	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Kg.
9.2 Talla	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> m
9.3 Cintura	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm
9.4 Cadera	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm
9.5 Tensión arterial	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"FACTORES RELACIONADOS CON LA CALIDAD DE VIDA DEL ADULTO MAYOR CON DIABETES MELLITUS TIPO 2"

ESCALA SIMPLIFICADA DE DEPRESION GERIATRICA DE YESAVAGE

Nombre: _____

Edad: _____

Instrucciones:	Elija la respuesta que mejor describa como se ha sentido la última semana:	Puntos	
		0	1
1.	¿Está satisfecho con su vida?	Sí	No
2.	¿Ha abandonado muchos de sus intereses y actividades?	No	Sí
3.	¿Siente que su vida está vacía?	No	Sí
4.	¿Se encuentra a menudo aburrido?	No	Sí
5.	¿Está de buen humor la mayor parte del tiempo?	Sí	No
6.	¿Teme que algo malo vaya a ocurrirle?	No	Sí
7.	¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	Sí	No
8.	¿Se siente impotente o desvalido con frecuencia?	No	Sí
9.	¿Prefiere quedarse en casa en lugar de salir y hacer otras actividades?	No	Sí
10.	¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de las personas?	No	Sí
11.	¿Le parece maravilloso estar vivo en este momento?	Sí	No
12.	¿Se siente inútil tal como está ahora?	No	Sí
13.	¿Se siente lleno de energía?	Sí	No

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"FACTORES RELACIONADOS CON LA CALIDAD DE VIDA DEL ADULTO MAYOR CON DIABETES MELLITUS TIPO 2"

ESCALA SIMPLIFICADA DE DEPRESION GERIATRICA DE YESAVAGE

Nombre: _____

Edad: _____

Instrucciones:	Elija la respuesta que mejor describa como se ha sentido la última semana:	Puntos	
		0	1
1.	¿Está satisfecho con su vida?	Sí	No
2.	¿Ha abandonado muchos de sus intereses y actividades?	No	Sí
3.	¿Siente que su vida está vacía?	No	Sí
4.	¿Se encuentra a menudo aburrido?	No	Sí
5.	¿Está de buen humor la mayor parte del tiempo?	Sí	No
6.	¿Teme que algo malo vaya a ocurrirle?	No	Sí
7.	¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	Sí	No
8.	¿Se siente impotente o desvalido con frecuencia?	No	Sí
9.	¿Prefiere quedarse en casa en lugar de salir y hacer otras actividades?	No	Sí
10.	¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de las personas?	No	Sí
11.	¿Le parece maravilloso estar vivo en este momento?	Sí	No
12.	¿Se siente inútil tal como está ahora?	No	Sí
13.	¿Se siente lleno de energía?	Sí	No
14.	¿Siente que su situación es desesperada?	No	Sí
15.	¿Piensa que la mayoría de las personas están mejor que usted?	No	Sí



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE SALUD PÚBLICA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

"FACTORES RELACIONADOS CON LA CALIDAD DE VIDA DEL ADULTO MAYOR CON DIABETES MELLITUS TIPO 2"

Anexo 2. Encuesta del estado de salud SF-36

NOMBRE	
AFILIACION	TELEFONO

INSTRUCCIONES: Esta encuesta le pide su opinión acerca de su salud. Esta información permitirá saber como se siente y que tan bien puede hacer usted sus actividades normales.

Conteste cada pregunta tachando el cuadro que se encuentra arriba de la opción de respuesta que refleje mejor como se siente. Si no esta seguro o segura de como responder una pregunta, por favor de la mejor respuesta posible tratando de no dejar ninguna respuesta en blanco.

1. En general, usted diría que su salud es:			
1	2	3	4
Excelente	Muy Buena	Buena	Regular
			5
			Mala
2. Comparando su salud con la de hace un año ¿cómo la calificaría en general ahora?			
1	2	3	4
Mucho mejor ahora que hace un año	Algo mejor ahora que hace un año	Mas o menos igual ahora que hace un año	Algo peor ahora Que hace un año
			5
			Mucho peor ahora que hace un año
3. Las siguientes frases se refieren a actividades que usted podría hacer durante un día normal. ¿Su estado de salud lo limita para hacer estas actividades? Si es así, ¿Cuánto?			
	Si me limita mucho	Si me limita un poco	No me limita en absoluto
a) Actividades vigorosas, tales como correr, levantar objetos pesados, participar en deportes intensos.	1	2	3
b) Actividades moderadas, tales como mover un a mesa, barrer, trapear, lavar, jugar fútbol o béisbol.	1	2	3
c) Levantar o llevar las compras del mercado.	1	2	3
d) Subir un piso por la escalera.	1	2	3
e) Subir varios pisos por la escalera.	1	2	3
f) Doblarse, arrodillarse o agacharse.	1	2	3
g) Caminar más de diez cuadras.	1	2	3
h) Caminar varias cuadras.	1	2	3
i) Caminar una cuadra	1	2	3
j) Bañarse o vestirse	1	2	3

4. Durante el último mes ¿Ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con el trabajo u otras actividades diarias normales a causa de su salud física?

	Si	No
a) Ha reducido el tiempo que dedicaba al trabajo u otras actividades.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
b) Ha logrado hacer menos de lo que le hubiera gustado.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
c) Ha tenido limitaciones en cuanto al tipo de trabajo u otras actividades.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
d) Ha tenido dificultades en realizar el trabajo u otras actividades (por ejemplo, ha requerido de mayor esfuerzo).	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

5. Durante el último mes, ¿ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con el trabajo u otras actividades diarias normales a causa de algún problema emocional (como sentirse deprimido o ansioso)?

	Si	No
a) Ha reducido el tiempo que dedicaba al trabajo u otras actividades.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
b) Ha logrado hacer menos de lo que le hubiera gustado.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
c) Ha hecho el trabajo u otras actividades con el cuidado de siempre.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

6. Durante el último mes, ¿en que medida su salud física o sus problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales normales con la familia, amigos, vecinos o grupos?

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Nada	Un poco	Mas o menos	Mucho	Demasiado

7. ¿Cuanto dolor físico ha tenido usted durante el último mes?

1	2	3	4	5	6
Ningún dolor	Muy poco	Poco	Moderado	Severo	Muy severo

8. Durante el último mes, ¿cuanto dolor físico le ha dificultado su trabajo normal? (incluyendo tanto el trabajo fuera de casa como los quehaceres domésticos)

1	2	3	4	5
Nada	Un poco	Mas o menos	Mucho	Demasiado

9. Estas preguntas se refieren a como se ha sentido usted durante el último mes. Por cada pregunta, por favor de la respuesta que mas se acerca a la manera como se ha sentido usted.
¿Cuanto tiempo durante el último mes...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
a) Se ha sentido lleno de vida?	1	2	3	4	5	6
b) Se ha sentido muy nervioso?	1	2	3	4	5	6
c) Se ha sentido tan decaído que nada podía alentarlos?	1	2	3	4	5	6
d) Se ha sentido tranquilo y sosegado?	1	2	3	4	5	6
e) Ha tenido mucha energía?	1	2	3	4	5	6
f) Se ha sentido desanimado y triste?	1	2	3	4	5	6
g) Se ha sentido agotado?	1	2	3	4	5	6
h) Se ha sentido feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Se ha sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante el último mes, ¿cuanto tiempo su salud física o sus problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales? (como visitar amigos, parientes, etc.)

1	2	3	4	5
Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Casi nunca	Nunca

11. ¿Qué tan CIERTA o FALSA es cada una de las siguientes frases para usted?

	Definitivamente cierta	Cierta	No se	Falsa	Definitivamente falsa
a) Parece que yo me enfermo un poco más fácilmente que otra gente.	1	2	3	4	5
b) Tengo tan buena salud como cualquiera que conozco.	1	2	3	4	5
c) Creo que mi salud va a empeorar.	1	2	3	4	5
d) Mi salud es excelente.	1	2	3	4	5



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE SALUD PÚBLICA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

FACTORES RELACIONADOS CON LA CALIDAD DE VIDA DEL ADULTO MAYOR CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Anexo 3. Cuestionario sobre calidad de vida en el paciente con diabetes

DQOL (DCCT Research Group)

NOMBRE	TELEFONO
AFILIACIÓN	

INSTRUCCIONES: El presente cuestionario tiene la finalidad de evaluar la calidad de vida en los pacientes con Diabetes. Por favor lea cuidadosamente cada una de las situaciones que se presentan a continuación e indique que tan satisfecho o insatisfecho se encuentra actualmente con los aspectos de su vida descritos en cada situación. Por favor marque la respuesta que corresponda al grado de satisfacción que Usted siente en este momento con las situaciones mencionadas. Por favor no deje de contestar ninguna de las preguntas.	Muy satisfecho	Moderadamente satisfecho	Me es indiferente	Moderadamente insatisfecho	Muy insatisfecho
1. ¿Qué tan satisfecho está con el tiempo que le toma manejar diabetes?	1	2	3	4	5
2. ¿Qué tan satisfecho está Usted con el tiempo que gasta en hacerse sus "chequeos"?	1	2	3	4	5
3. ¿Qué tan satisfecho está con su tratamiento actual?	1	2	3	4	5
4. ¿Qué tan satisfecho está con el tiempo que le toma determinar su concentración de azúcar?	1	2	3	4	5
5. ¿Qué tan satisfecho está con la flexibilidad que tiene su dieta?	1	2	3	4	5
6. ¿Qué tanta "carga" cree que representa su diabetes para su familia?	1	2	3	4	5
7. ¿Qué tan satisfecho está con el conocimiento que tiene acerca de su diabetes?	1	2	3	4	5
8. ¿Qué tan satisfecho está con sus horas de sueño?	1	2	3	4	5
9. ¿Qué tan satisfecho está con su vida social y sus amistades?	1	2	3	4	5
10. ¿Qué tan satisfecho está con su vida sexual?	1	2	3	4	5
11. ¿Qué tan satisfecho está con su trabajo, escuela o sus actividades caseras?	1	2	3	4	5
12. ¿Qué tan satisfecho está con la apariencia de su cuerpo?	1	2	3	4	5
13. ¿Qué tan satisfecho está con el tiempo que pasa haciendo ejercicio?	1	2	3	4	5
14. ¿Qué tan satisfecho está con su tiempo libre?	1	2	3	4	5
15. ¿Qué tan satisfecho está con su vida en general?	1	2	3	4	5

DEPRESIÓN, CONSUMO DE ALCOHOL Y CALIDAD DE VIDA

INSTRUCCIONES: En las siguientes preguntas se evalúa la opinión que tiene acerca de la diabetes en relación con su vida. Por favor marque la opción que corresponda a qué tan frecuentemente le han sucedido los siguientes eventos.	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Frecuente mente	Todo el tiempo
16. ¿Con que frecuencia siente dolor asociado con el tratamiento para su diabetes?	1	2	3	4	5
17. ¿Qué tan frecuentemente se ha sentido avergonzado por tener que "batallar" con su diabetes en público?	1	2	3	4	5
18. ¿Qué tan frecuentemente le ha bajado mucho su azúcar (hipoglucemia)?	1	2	3	4	5
19. ¿Qué tan frecuentemente se siente mal físicamente por su diabetes?	1	2	3	4	5
20. ¿Qué tan frecuentemente su diabetes interfiere con su vida familiar?	1	2	3	4	5
21. ¿Qué tan frecuentemente ha pasado una mala noche o no puede dormir?	1	2	3	4	5
22. ¿Qué tan frecuentemente ha encontrado que su diabetes limita sus relaciones sociales o con sus amistades?	1	2	3	4	5
23. ¿Qué tan frecuentemente se siente bien con Usted mismo?	1	2	3	4	5
24. ¿Qué tan frecuentemente se siente limitado por su dieta?	1	2	3	4	5
25. ¿Qué tan frecuentemente su diabetes interfiere con su vida sexual?	1	2	3	4	5
26. ¿Qué tan frecuentemente su diabetes le impide conducir un auto o usar una maquina (p. ej. de escribir)?	1	2	3	4	5
27. ¿Qué tan frecuentemente su diabetes interfiere con su ejercicio?	1	2	3	4	5
28. ¿Qué tan frecuentemente todo lo que encuentra en sí mismo lo explica por tener diabetes?	1	2	3	4	5
29. ¿Qué tan frecuentemente ha tenido que interrumpir las actividades de su tiempo libre por su diabetes?	1	2	3	4	5
30. ¿Qué tan frecuentemente habla con otros acerca de su diabetes?	1	2	3	4	5
31. ¿Qué tan frecuentemente ha sentido que a causa de su diabetes Usted tiene que ir más veces al baño que otros?	1	2	3	4	5
32. ¿Qué tan frecuentemente se ha encontrado que al comer algo debería decirle a alguien que Usted tiene diabetes?	1	2	3	4	5
33. ¿Qué tan frecuentemente esconde ante otros el hecho de que Usted está teniendo una reacción a la insulina?	1	2	3	4	5
34. ¿Qué tan frecuentemente ha encontrado que sus familiares son demasiado protectores con Usted?	1	2	3	4	5
35. ¿Qué tan frecuentemente ha sentido que sus familiares se preocupan demasiado debido a su diabetes?	1	2	3	4	5

	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Frecuentemente	Todo el tiempo
36. ¿Qué tan frecuentemente sus familiares cercanos (hermanos, primos), lo atormentan debido a su diabetes?	1	2	3	4	5
37. ¿Qué tan frecuentemente sus familiares actúan como si la diabetes fuera problema de "ellos" y no de Usted?	1	2	3	4	5
38. ¿Qué tan frecuentemente se preocupa acerca de si Usted llegará a casarse?	1	2	3	4	5
39. ¿Qué tan frecuentemente se preocupa acerca de si llegará a tener hijos?	1	2	3	4	5
40. ¿Qué tan frecuentemente se preocupa acerca de no tener el trabajo que quiere?	1	2	3	4	5
41. ¿Qué tan frecuentemente se preocupa acerca de que le nieguen un seguro?	1	2	3	4	5
42. ¿Qué tan frecuentemente se preocupa acerca de si será posible que termine su educación?	1	2	3	4	5
42. ¿Qué tan frecuentemente se preocupa acerca de llegar a perder su trabajo?	1	2	3	4	5
43. ¿Qué tan frecuentemente se preocupa acerca de si será posible tomar unas vacaciones o salir de excursión?	1	2	3	4	5
44. ¿Qué tan frecuentemente se preocupa de lo que le podría pasar afuera?	1	2	3	4	5
45. ¿Qué tan frecuentemente se preocupa acerca de si su aspecto corporal es diferente debido a su diabetes?	1	2	3	4	5
46. ¿Qué tan frecuentemente se preocupa acerca de llegar a tener complicaciones por su diabetes?	1	2	3	4	5
47. ¿Qué tan frecuentemente se preocupa acerca de que alguien no quisiera salir con Usted por tener diabetes?	1	2	3	4	5
48. Comparando con personas de su edad, ¿podría decir que su salud es:	Excelente	Buena	Regular	Mala	

HbA1c levels with albuminuria in diabetes mellitus patients

Niveles de HbA1c con albuminuria en pacientes con diabetes mellitus

Prema Hapsari Hidayati^{1a*}, Indah Lestari Daeng Kanang^{2a}, Dzulrizka Razak^{3a}, Resky Pratiwi Lambang Basri^{4a}

SUMMARY

Introduction: *The number of people with diabetes mellitus (DM) worldwide with kidney complications has increased. Glycemic control by assessing HbA1c levels is one factor that influences the occurrence of kidney damage in DM patients. This study aims to determine the relationship between HbA1c levels and the incidence of albuminuria in DM patients. Methods:* *This study was a cross-sectional analytic observational study with consecutive sampling techniques in DM patients who did not have urinary tract infections and had no history of other kidney diseases, which were then measured for HbA1c levels and protein in the urine.*

Results: *A total of 20 patients (62.5 %) were female, and 12 patients (37.5 %) were male. The average age of the patients was 59.81 ± 4.89 years, and the average length of suffering from DM was 6.21 ± 2.27 years. The average HbA1c level was 8.63 ± 2.15 , with an HbA1c level >7 found in 21 patients (65.7 %). In this study, there were 21 patients (65.7 %) with uncontrolled HbA1c levels. In this study, the prevalence of negative albuminuria was 56.2 %, while the prevalence of positive albuminuria was 43.8 %. There was a significant relationship between uncontrolled HbA1c levels and the incidence of albuminuria in DM patients ($p=0.03$). Conclusion:* *Uncontrolled HbA1c levels were associated with the incidence of albuminuria in DM patients.*

Keywords: *HbA1c, Diabetes Mellitus, albuminuria.*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.4>

RESUMEN

ORCID ID: 0000-0002-2519-9226¹
ORCID ID: 0000-0001-8890-8475²
ORCID ID: 0000-0001-7046-0692³
ORCID ID: 0000-0002-7940-247X⁴

^aFaculty of Medicine, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, 90231, Indonesia

Corresponding Author: Prema Hapsari Hidayati
Faculty of Medicine, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, 90231, Indonesia
Urip Sumoharjo No.5, Makassar, 90231, Indonesia
Tel: +62411-449775
E-mail: prema.hapsari@umi.ac.id

Recibido: 15 de octubre 2021
Aceptado: 26 de noviembre 2021

Introducción: *En todo el mundo ha aumentado el número de personas con diabetes mellitus (DM) con complicaciones renales. El control glucémico mediante la evaluación de los niveles de HbA1c es un factor que influye en la aparición de daño renal en pacientes con DM. Este estudio tiene como objetivo determinar la relación entre los niveles de HbA1c y la incidencia de albuminuria en pacientes con DM. Métodos:* *Se realizó un estudio observacional analítico transversal con técnicas de muestreo consecutivo en pacientes con DM que no tenían infecciones del tracto urinario y no tenían antecedentes de otras enfermedades renales, a los cuales se le midieron los niveles urinarios de HbA1c y proteína. Resultados:* *20 pacientes (62,5 %) eran mujeres y 12 pacientes (37,5 %) eran hombres.*

La edad media de los pacientes fue de $59,81 \pm 4,89$ años y la duración media de la DM fue de $6,21 \pm 2,27$ años. El nivel medio de HbA1c fue de $8,63 \pm 2,15$, encontrándose un nivel de HbA1c > 7 en 21 pacientes (65,7 %). En este estudio 21 pacientes (65,7 %) presentaron niveles de HbA1c no controlados. La prevalencia de albuminuria negativa fue del 56,2 %, mientras que la prevalencia de albuminuria positiva fue del 43,8 %. Hubo una relación significativa entre los niveles de HbA1c no controlados y la incidencia de albuminuria en pacientes con DM ($p = 0,03$).

Conclusión: Los niveles de HbA1c no controlados se asociaron con la incidencia de albuminuria en pacientes con DM.

Palabras clave: HbA1c, Diabetes Mellitus, albuminuria.

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is a significant health problem that affects millions of people globally because of its increasing number. Data shows that until 2013 DM sufferers in the world reached 382 million people, and it is estimated that this will increase to 592 million in 2035 (1). DM is a primary chronic disease in the world that can cause heart disease, blindness, kidney failure, and lower extremity amputation. Globally, the number of people with type 2 DM was around 424.9 million in 2017 (2). In Indonesia, the number of people with DM is also increasing. Indonesian Basic Health Research data, known as *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS)*, in 2013 stated that the percentage of DM sufferers is 2.1 % of the total population of Indonesia. This increased from 1.1 % in 2007 while the number of sufferers of chronic kidney disease in Indonesia, according to RISKESDAS 2013, is around 0.2 % of the total population of Indonesia (3).

Diabetes is characterized by the American Diabetes Association (ADA) as type 1 diabetes, type 2 diabetes, gestational diabetes, and type-specific diabetes caused by other factors. In general, the number of diabetic patients is increasing each year, particularly type 2 diabetes (4). DM is a chronic metabolic disorder caused by faulty insulin secretion, insulin action, or both; resulting in elevated blood glucose levels (hyperglycemia condition) (5). Chronic hyperglycemia is frequently associated with

damage, dysfunction, and failure of numerous organs, most notably the eyes (retinopathy), kidneys (nephropathy), nerves (neuropathy), heart, and blood arteries in type 1 diabetes patients. Uncontrolled blood glucose levels are a significant risk factor (6).

Diabetic nephropathy in DM patients causes patients to fall into end-stage chronic kidney disease (ESKD), which has a high mortality rate and requires hemodialysis (HD) therapy. This affects the quality of life and socioeconomic conditions and increases the morbidity and mortality of DM patients with ESKD (7).

An early marker of kidney disease is the presence or absence of albumin in the urine. Under normal circumstances, albumin is not excreted in the urine. Enlargement of the podocyte gap in the renal basement membrane will cause proteins with large molecular weights not to be appropriately filtered to obtain protein content in the urine (albuminuria). If this condition lasts for a long time, there will be a decrease in kidney function and chronic kidney failure (8). Studies have shown that albuminuria is a predictor of pathogenic factors in progressive kidney disease. A cohort study of 100 000 patients showed a greater incidence of ESKD in patients with albuminuria. Albuminuria is also a risk factor for cardiovascular and renal disease in the general population (9).

Various factors play a role in the pathophysiology of albuminuria in DM patients. One of them is poor regulation of blood sugar levels. Chronic hyperglycemic conditions cause changes in the structure of the renal glomerular efferent blood vessels. So that the glomerular pressure will increase and hyperfiltration occurs. The result is a thickening of the glomerular basement membrane and widening of the podocyte gap, making it easier for larger molecules such as protein to pass into the urine (10). The state of hyperglycemia will also increase oxidative stress and oxidant formation. This causes a decrease in kidney function through glomerulosclerosis due to a decrease in podocyte cells, mesangial cells, and activation of transcriptional pathways (10).

Several methods can be used to control blood sugar regulation, one of which is by measuring hemoglobin-A1c (HbA1c). HbA1c examination has been widely used either to diagnose DM or

to assess glycemic control for three months in DM patients (11). Hyperglycemic conditions will trigger the production of HbA1c, formed by the glucose and amide groups on the amino acid valine at the end of the globulin B chain. The continuous increase in glucose levels will stabilize the bond and maintain it as HbA1c. The amount of HbA1c formed will accumulate in red blood cells and slowly spread as red blood ages (12). Normal HbA1c levels are 3.5 %-5 %. HbA1c was significantly influenced by the average blood glucose level during the previous 30 days. The average monthly contribution of blood glucose to HbA1c was 50 % in the preceding 30 days, 25 % in the preceding 30-60 days, and 25 % in the preceding 60-120 days. Measurement of HbA1c is considered important for long-term control of glycemic status in DM patients (11).

Several studies regarding the relationship of HbA1c levels with albuminuria in DM patients have been carried out and have varying results. Most studies show a very strong relationship between HbA1c levels and the occurrence of albuminuria, and several other studies have obtained contradictory results (12). In Indonesia, study on this subject has not been widely carried out, while knowledge about the role of glycemic control in the occurrence of kidney complications in DM patients is essential to understand, especially for clinicians. The purpose of this study is to examine the link between HbA1c levels and the prevalence of albuminuria in patients with DM.

METHODS

This is an analytic observational study using a cross-sectional design. It was conducted on all individuals with type 2 diabetes who met the study's inclusion criteria. The investigation was conducted from November 2018 to January 2019 at Ibnu Sina Hospital Makassar, Indonesia.

Sampling was done by consecutive sampling technique. Based on the calculation of the sample size for nominal correlative analytics, the number of samples obtained was 32. The inclusion criteria in this study were patients diagnosed with DM in the Internal Medicine poly and willing to participate in the study. Exclusion criteria in this

study were history of chronic kidney disease, kidney stones, stones in the urinary tract, patients who had complaints of urinary tract infections, and patients who were not willing to participate in the study.

Measurement of albuminuria using urine while from the patient. Urine specimens were stored at 4 °C until the examination was performed. If the examination was delayed more than 24 hours, the urine specimen was stored at -20°C (13). 1.6 mL of urine specimen was added into two test tubes for the test solution and blank, the specimen was also added into the standard solution tube and the control tube. Then 0.4 mL of trichloroacetic acid solution was added to each tube and allowed to stand for 10 minutes at room temperature. The blank tube was centrifuged for 10 minutes at 2 000 rpm. Then the optical density/absorbance was determined using spectrophotometry (620 nm wavelength) (13).

HbA1c assessment was performed on blood specimens taken from peripheral veins to which anticoagulant was added (EDTA and citrate). In the sample tube, 1.5 mL of diluent solution was added, and a mixture of 5 l of blood + EDTA was added. After homogenization HbA1c was determined by High-performance liquid chromatography (HPLC) (14).

Albuminuria was the dependent variable in this study, defined as protein in human urine that exceeds its normal value of more than 150 mg/24 hours or in children more than 140 mg/m² (13). The condition of albuminuria in patients is measured using a dipstick instrument, which will give a positive or negative albuminuria result. The HbA1c level is an independent variable and is stable glucose bound to the N-terminal group on the HbA1c chain, forming a post-translational modification so that glucose combines with free amino acids on the N-terminal valine residue of the chain of hemoglobin. Clinically used to evaluate the glycemic control of DM patients for three months according to the life span of erythrocytes with the group (14). The HbA1c level in this study was measured using the HPLC brand BioRad D10 TM. HbA1c levels were controlled if the value was 7 and uncontrolled if the value was >7. Univariate analysis was carried out to explain and analyze descriptively by calculating the distribution and frequency of each

characteristic of the study variables, namely the independent variable (HbA1c) and the dependent variable (patient albuminuria levels), then presented in the form of tabulations and graphs. Furthermore, bivariate analysis was carried out to assess the relationship and significance between the two variables. The independent variable in this study used an ordinal scale, and the dependent variable is also an ordinal scale. The correlation was analyzed by the Spearman Correlation test. Data analysis was carried out using Microsoft Office Excel 2013 and SPSS V.24 for Windows.

RESULTS

In this study, 35 DM patients met the inclusion criteria, but three patients were excluded because they had a history of prostate enlargement and urinary tract infection (UTI) complaints.

As shown in Table 1, patients comprised an age range of 34 - 84 years with an average age of 59.81 ± 3.99 . The gender found was 12 men and 20 women, with an average duration of

DM of 6.21 ± 2.27 years. There were 21 patients (65.7 %) with uncontrolled HbA1c levels. The prevalence of negative albuminuria was 56.2 % in 18 patients, while the prevalence of positive albuminuria was 43.8 % in 14 patients. The bivariate analysis showed a significant correlation between uncontrolled HbA1c levels with the occurrence of albuminuria ($p=0.03$).

DISCUSSION

This study shows that there was a strong correlation between HbA1c levels, and the occurrence of albuminuria, and most patients had uncontrolled HbA1c levels. There was a lower incidence of albuminuria in the group of patients with controlled HbA1c levels, while a higher incidence of albuminuria in the group of uncontrolled HbA1c levels. Our results are similar to a study showing a higher incidence of albuminuria in the group with HbA1c >7 (15,16). Also were confirmed by another study which stated that there was a significant relationship between HbA1c levels and albuminuria in type 2 DM patients (17,18). The amount and

Table 1
Patient characteristics

No	Characteristics	n	%	Mean \pm SD
1.	Age (years)			59.81 ± 4.89
	31 - 40	1	3.1 %	
	41 - 50	3	9.3 %	
	51 - 60	16	50.0 %	
	61 - 70	6	18.8 %	
	>70	6	18.8 %	
2.	Sex			
	Male	12	37.5 %	
	Female	20	62.5 %	
3.	Long Suffering DM (years)			6.21 ± 2.27
	1 - 5	18	56.2 %	
	6 - 10	10	31.2 %	
	11 - 15	2	6.3 %	
	15 - 20	2	6.3 %	
4.	HbA1c level			8.63 ± 2.15
	≤ 7 (controlled)	11	34.3 %	
	>7 (uncontrolled)	21	65.7 %	
Total		32	100 %	

type of protein that may be found in the urine depending on the severity of the kidney damage and is also related to the duration of DM (19). Clinically manifested diabetic nephropathy usually occurs 10 to 15 years after the diagnosis of DM. Early in the course of the disease, it is often asymptomatic and without proteinuria. In his regard, in the present study, significant proteinuria was observed although the number of patients suffering from DM for more than 5 years was only a small number. This possible is because some patients may not realize that they have had DM before and there is a delay in diagnosis (19).

Albuminuria examination is a screening test to identify kidney involvement in various diseases. In the diabetic population, the presence of albumin in the urine is also an important risk factor for renal and cardiovascular damage. Adults excrete 80 mg of protein in the urine daily. Protein excretion greater than 150 mg/day is considered normal. In healthy individuals, urine albumin accounts for around 15 % of daily protein excretion, whereas serum and other urinary proteins, such as beta-2-microglobulins and uromodulin, account for the remaining 85 % (Tamm-Horsfall protein) (20).

The dipstick methodology, which employs a buffer indicator that changes color in the presence of protein, can be used to qualitatively or semi-quantitatively determine the protein level. This technique is especially sensitive to albumin because, in comparison to other proteins, albumin includes a greater number of amino groups capable of accepting hydrogen ions (13). A urine dipstick test for protein concentrations of 10-20 mg/dL can be used to detect urine albumin levels (14). The results are influenced by the urine concentration, and the threshold value is approximately equivalent to the value on a trace urine reagent strip or 1+. Dipsticks are frequently utilized due to their inexpensive cost and speed of results. Gloves and eye protection should be worn when doing a dipstick urinalysis. The dipstick should be fully inserted into a fresh urine specimen and promptly withdrawn. Since some reactions from a multitest urine dipstick can take up to two minutes to complete, it is critical to know the precise time of the reading in order to avoid missing abnormal results (20).

Albuminuria can occur due to several causes,

including changes in glomerular permeability following an increase in filtration of normal plasma proteins, primarily albumin, failure of the tubules to reabsorb small amounts of these proteins that are normally filtered, abnormal glomerular filtration of the circulation, low Molecular Weight Protein (LMWP) in amounts exceeding the tubular reabsorption capacity, increased secretion of uroepithelial maculoprotein and IgA secretion in response to inflammation, large amounts of protein normally pass through the glomerular capillaries. However, they do not enter the urine. If this barrier is broken, there is leakage of plasma proteins into the urine or glomerular protein (21).

In this study, few DM patients had albuminuria, showing that the progression of kidney complications among DM patients is still relatively small. One of the factors that influence albuminuria in DM patients is low glycemic control which is characterized by elevated HbA1c levels. Several factors such as age, gender, and adherence to DM treatment can affect glycemic control (19). We show that most patients had abnormal HbA1c levels, indicating that glycemic control is still low among DM patients. Another study also reported poor glycemic control in Indonesia regarding glycosylated albumin as a marker of glycemic control in patients with type 2 diabetes (22,23).

Finally, we demonstrate a high prevalence of DM in the age group above 40 years, and female gender higher than male gender, similarly to the studies reported previously (24), and contrary to those reported in India where there were more males than females (25). The duration of suffering from DM in this patient varied between 1 to 20 years, being most of the patients suffering from DM for less than 5 years.

CONCLUSION

HbA1c levels are associated with the occurrence of albuminuria in type 2 DM patients. This underscores the importance of glycemic control to prevent complications of diabetic nephropathy, which will affect the quality of life of DM patients.

REFERENCES

1. Shen Z, Fang Y, Xing T, Wang F. Diabetic Nephropathy: From Pathophysiology to Treatment. *J Diabetes Res.* 2017;2017(4):10-24.
2. Rondhianto, Kusnanto, Melaniani S. The effect of diabetes self-management education, based on the health belief model, on the psychosocial outcome of type 2 diabetic patients in Indonesia. *Indian J Public Heal Res Dev.* 2018;9(11):1718-1723.
3. KKRI. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018. Jakarta; 2018.
4. Maharani AI, Hasmono D, Diansyah MN. Use of anti-dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Public Heal Res Dev.* 2019;10(8):1970-1976.
5. Putri EIS, Indriati DW, Wahyunitisari MR. The prevalence of diabetes mellitus among hospitalized tuberculosis-positive cases admitted in Hajj Hospital, Surabaya, Indonesia. *Malaysian J Med Heal Sci.* 2020;16(1):235-239.
6. Hamdan M, Wisnujono R, Basuki M, Fidiana, Fadil, Sudarmadi I. The association between blood glucose control measured with serum HbA1c level with peroneal motor nerve conduction velocity in patients with type 2 diabetes mellitus with polyneuropathy. *Indian J Forensic Med Toxicol.* 2020;14(2):1649-1654.
7. Bennett K, Aditya BS. An overview of Diabetic nephropathy: Epidemiology, pathophysiology, and treatment. *J Diabetes Nurs.* 2015;19(2):61-67.
8. Tan J, Zwi LJ, Collins JF, Marshall MR, Cundy T. Presentation, pathology and prognosis of renal disease in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):1-10.
9. Prodjosudjadi W, Suhardjono, Suwitra K, Pranawa, Widiani IGR, Loekman JS, et al. Detection and prevention of chronic kidney disease in Indonesia: Initial community screening. *Nephrology.* 2009;14(7):669-674.
10. Putri AY, Thaha M. Role of oxidative stress on chronic kidney disease progression. *Acta Med Indones.* 2014;46(3):244-252.
11. Berard LD, Siemens R, Woo V. Monitoring Glycemic Control. *Can J Diabetes.* 2018;42:S47-53.
12. Husen SA, Hayaza S, Susilo JK, Setyawan F, Zuraidah AA, Winarni D, et al. Antioxidant potency of various mangosteen (*Garcinia mangostana*, L) pericarp extract fractions on HbA1c and fasting blood glucose level in diabetic mice. In: *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science.* Institute of Physics Publishing; 2019.
13. Vardiansyah. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *Cermin Dunia Kedokt.* 2016;43(2):148-154.
14. Papatungan SR, Sanusi H. Peranan pemeriksaan hemoglobin A1c pada pengelolaan diabetes melitus. *Cermin Dunia Kedokt.* 2014;41(9):650-655.
15. Alqudah S, Jarab AS, Alefishat EA, Mayyas F, Khdour M, Pinto S. Factors Associated with Poor Hemoglobin A1c Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2018;15(2):164-170.
16. Rosdiana D, Mukhyarjon, Asputra H, Hernita NF, Makmur O, Prayogo, et al. Correlation between Proteinuria and Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetes Mellitus. *Maj Kedokt Bandung.* 2020;52(2):61-68.
17. Showail AA, Ghoraba M. The association between glycemic control and microalbuminuria in Type 2 diabetes. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2016;27(3):473-479.
18. Kundu D, Roy A, Mandal T, Bandyopadhyay U, Ghosh E, Ray D. Relation of microalbuminuria to glycosylated hemoglobin and duration of type 2 diabetes. *Niger J Clin Pract.* 2013;16(2):216-220.
19. Majid F, Uwan WB, Zakiah M. Hubungan kadar HbA1c terhadap laju filtrasi glomerulus dan proteinuria pada penderita diabetes melitus tipe 2. *J Cerebellum.* 2020;5(4A):12-16.
20. Cassia MA, Pozzi FE, Bascapè S, Saggiante L, Daminelli G, Cirelli C, et al. Proteinuria and Albuminuria at Point of Care. *Nephrol @ Point Care.* 2016;2(1):pocj.5000194.
21. Setiati S, Alwi I, Aru WS. Proteinuria. In: Bawazier L, editor. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* VI. Jakarta Pusat: Interna Publishing; 2014.p.2308-23145.
22. Elitha C, Pusparini P. Correlation of HbA1c and glycated albumin in hemodialysis patients with diabetes Mellitus. *J Kedokt dan Kesehat Indones.* 2020;11(1):44-51.
23. Mahmudiono T, Setyaningtyas SW, Rachmah Q, Nindya TS, Megatsari H, Indriani D, et al. Self-efficacy in physical activity and glycemic control among older adults with diabetes in Jagir Subdistrict, Surabaya, Indonesia. *Heliyon.* 2021;7(7):e07578-e07578.
24. Ningrum VDA, Ikawati Z, Sadewa AH, Ikhsan MR. Glycemic Control and Prevalence of Chronic Kidney Disease in Type-2 Diabetes Mellitus Patients at Primary Healthcare Centers in Yogyakarta Province 2015. *Indones J Clin Pharm.* 2017;6(2):78-90.
25. Sisodia RK, Gupta A, Singh N. The study of dyslipidemia and its correlation with nephropathy in diabetes mellitus type 2 patients. *Int J Adv Med.* 2017;4(5):1231.

Factores influyentes en el riesgo de dependencia al ejercicio físico en usuarios de gimnasio colombianos

Influential factors in the risk of dependence on physical exercise in Colombian gym users

Tatiana Castañeda Quirama¹, Jorge Emiro Restrepo²

RESUMEN

Hay un número creciente de adicciones conductuales que aún no han sido incluidas en el DSM pero que están siendo abordadas científicamente, como la dependencia al ejercicio físico. Con el objetivo de contribuir al estudio de esta problemática, se analizó la posible contribución del uso adictivo de redes sociales, la insatisfacción con la imagen corporal y el riesgo de trastorno de conducta alimentaria, junto con otras variables sociodemográficas, en una muestra de 407 usuarios regulares de gimnasios. Se realizó el análisis de regresión lineal múltiple en función del sexo. Para los hombres, las variables incluidas en el modelo fueron, en orden del valor del coeficiente de regresión: las horas por día en el gimnasio ($B = 5,347, p < 0,0001$),

los días por semana en el gimnasio ($B = 2,917, p = 0,001$), la dependencia al ejercicio físico ($B = 1,801, p < 0,0001$), las lesiones ($B = 1,006, p = 0,036$) y el uso excesivo de redes sociales ($B = 0,431, p = 0,006$). Para las mujeres, los días por semana en el gimnasio ($B = 3,812, p < 0,0001$), el nivel socioeconómico ($B = -2,874, p = 0,024$), la edad ($B = 0,797, p = 0,001$), el valor total de la prueba de actitudes alimentarias ($B = 0,697, p < 0,0001$) y el valor total del cuestionario de adicción a las redes sociales ($B = 0,406, p = 0,0001$). Se encontró también una elevada prevalencia de riesgo de dependencia al ejercicio físico.

Palabras clave: Conducta alimentaria, dependencia al ejercicio físico, imagen corporal, redes sociales.

SUMMARY

There is a growing number of behavioral addictions that have not yet been included in the DSM but are being addressed scientifically, such as dependence on physical exercise. To contribute to the study of this problem, the possible contribution of the addictive uses of social networks, dissatisfaction with body image, and the risk of eating behavior disorder; together with other sociodemographic variables, was analyzed in a sample of 407 users of regular gyms. Multiple linear regression analyzes were performed according to sex. For men, variables included in the model were, in order of the value of the regression coefficient: hours per day in the gym ($B = 5.347, p < 0.0001$), days per week in the gym ($B = 2.917, p = 0.001$), dependence on physical exercise ($B = 1.801, p < 0.0001$), injuries ($B = 1.006, p = 0.036$) and excessive use of social networks ($B = 0.431, p = 0.006$). For women, days per week

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.5>

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1132-4241>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8790-7454>²

¹Institución Universitaria Politécnico Grancolombiano y Universidad San Buenaventura-Medellín, Colombia, Psicóloga, Magister en Psicología Clínica. Estudiante de Doctorado en Psicología con énfasis en salud mental.

²Tecnológico de Antioquia, Colombia, Psicólogo, Máster y Doctor en Neuropsicología

Autor de correspondencia: Tatiana Castañeda Quirama, E-mail: lcastaneda@poligran.edu.co

Recibido: 3 de septiembre 2021

Aceptado: 28 de noviembre 2021

in the gym ($B = 3.812, p < 0.0001$), *socioeconomic status* ($B = -2.874, p = 0.024$), *age* ($B = 0.797, p = 0.001$), *total value of the food attitudes test* ($B = 0.697, p < 0.0001$) and *total value of social networks addiction questionnaire* ($B = 0.406, p = 0.0001$). *It was also found a high prevalence of risk of physical exercise dependence.*

Keywords: *Eating behavior; dependence on physical exercise, body image; social networks.*

INTRODUCCIÓN

Las adicciones conductuales, como el juego patológico, son consideradas en el Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorder, Fifth Edition (DSM-V) como trastornos no relacionados con sustancias, en la categoría de los trastornos adictivos. En la actualidad, existen múltiples formas de estas adicciones que aún no han sido especificadas en el manual, como la adicción al sexo, la compra compulsiva, la adicción al amor, la adicción al trabajo, las adicciones tecnológicas, la adicción al internet y la adicción al ejercicio (1). La dependencia al ejercicio físico, como también es conocida (2,3) ha sido definida como un patrón inadecuado de ejercicio que conduce a un deterioro o malestar clínicamente significativo, caracterizado por tres o más de los siguientes síntomas: tolerancia, retirada, ejercicio excesivo, pérdida de control, tiempo excesivo, conflictos o continuación (4).

En Iberoamérica, los estudios sobre esta forma de adicción conductual se han realizado mayoritariamente en España con atletas y deportistas (5-8) y usuarios de centros de acondicionamiento físico (9). En Europa, Asia y EE.UU se han realizado más estudios (10), sin embargo, la problemática aún no despierta el interés que sí tienen los trastornos adictivos relacionados con sustancias. En Colombia, por ejemplo, solo pudo encontrarse una investigación publicada sobre la dependencia al ejercicio físico en fisicoculturistas (11). El panorama en el resto de Latinoamérica es similar.

Hasta ahora, la mayor parte de los estudios sobre la dependencia al ejercicio físico en esta región se han concentrado en la creación y validación de instrumentos de medición (12-14) en la identificación de las prevalencias en

varias poblaciones, principalmente deportistas (incluyendo fisicoculturistas) y atletas, y en los análisis para comprender los posibles factores asociados con este trastorno. Estos últimos, se han concentrado en conocer los elementos que están relacionados con su origen y su dinámica (9,15).

Se ha sugerido que la dependencia al ejercicio físico puede presentarse en dos formas: una dependencia primaria, en la que hay una adicción al ejercicio en sí mismo; y una dependencia secundaria, en la que la dependencia al ejercicio es consecuencia de un trastorno de base, como una alteración en la conducta alimentaria (16). La forma primaria pareciera ser más patológica que la secundaria, puesto que podría ser considerada una forma genuina de adicción, y no un comportamiento compulsivo asociado con otro trastorno, como en la forma secundaria. Además, se ha reportado que la forma primaria es más probable en los hombres y la secundaria en las mujeres (17).

Muchos casos de dependencia al ejercicio físico en mujeres se presentan conjuntamente con alteraciones en la conducta alimentaria (3,18,19) lo que hace pensar que el ejercicio excesivo es una manifestación secundaria de otro trastorno, como la bulimia o la anorexia nerviosa. De hecho, Bamber y col. (18) concluyen que la dependencia al ejercicio físico en mujeres es un fenómeno inusual, ya que normalmente se encuentra asociada con un trastorno de la conducta alimentaria. En los hombres, dicha dependencia pareciera ser más una consecuencia de los efectos positivos que tiene el ejercicio en sí mismo, particularmente sobre la autoestima (20) y el auto concepto físico (21) posiblemente a través del aumento de la satisfacción con la imagen corporal por el deseo de mejorar su musculatura (22).

Partiendo de este contexto teórico y estos hallazgos empíricos, en este estudio se pretende analizar el posible efecto de las alteraciones de la conducta alimentaria, en mujeres, y la satisfacción con la imagen corporal, en hombres, además de identificar en ambos si existe dependencia al ejercicio físico. También se incluye en el análisis una variable sobre uso adictivo de las redes sociales, pues hay hallazgos que insinúan una posible relación entre esta condición, las alteraciones de la conducta alimentaria y la satisfacción con la imagen corporal (23-27).

Para complementar estos posibles predictores psicológicos de la dependencia al ejercicio físico, se incluirán algunas variables sociodemográficas e información sobre el tiempo que invierten en el ejercicio y la frecuencia de las rutinas de los usuarios en el gimnasio.

MÉTODOS

Participantes

En el estudio participaron 407 personas. El 54,1 % (n = 220) fueron mujeres y el 45,9 % (n = 187) fueron hombres. El rango de edad estuvo entre 18 y 58 años (M = 25,45; DE = 6,14). El 62 % estaba ubicado en un nivel socioeconómico medio; el 17,7 %, en alto y el 20,1 %, en bajo. En relación con su escolaridad, el 49,4 % reportó tener educación universitaria; el 21,6 %, educación técnica-tecnológica; el 17,9 %, educación secundaria, y el 11,1 %, educación posgraduada. Sobre su ocupación actual, un 48,6 % manifestó ser empleado; un 47,9 %, estudiante; y un 3,4 %, desempleado. El tiempo que llevaban asistiendo al gimnasio hasta el momento de la investigación estuvo entre 3 y 312 meses (M = 42,08; DE = 49,81). El número de días a la semana que asistían al gimnasio estuvo entre 1 y 7 (M = 4,67; DE = 1,31). La cantidad de horas por día que dedicaban a su rutina de ejercicio en el gimnasio estuvo entre 1 y 7 (M = 1,82; DE = 0,78). El 46,8 % de las mujeres y el 39 % de los hombres estaban realizando algún tipo de dieta para mejorar la imagen corporal.

Procedimiento

Los participantes fueron contactados en 12 gimnasios de la ciudad de Medellín, Colombia. Ellos realizaban diferentes modalidades de entrenamiento, como: crossfit, entrenamiento funcional, levantamiento de pesas y empleo tradicional de máquinas. Se les explicó el objetivo del proyecto y se les entregó el consentimiento informado, que fue previamente aprobado por un Comité de Bioética. El único criterio de inclusión fue que llevaran como mínimo tres meses asistiendo al gimnasio. De las 415 personas que recibieron la información, 407 diligenciaron

y entregaron todos los formatos solicitados. Los instrumentos fueron diligenciados mediante auto reporte.

Diseño

El objetivo principal de este estudio fue establecer si las alteraciones en la conducta alimentaria, en mujeres, y la insatisfacción con la imagen corporal, en hombres, junto con otras variables adicionales para ambos sexos (adicción a redes sociales, tiempo de dedicación al ejercicio, edad y estrato socioeconómico [ESE]) eran predictores de la dependencia al ejercicio físico, en una muestra de usuarios frecuentes de gimnasios. Para tal fin, se realizó una investigación ex post facto transversal con enfoque cuantitativo. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

Instrumentos de medición

Se emplearon los siguientes instrumentos: la "Escala Revisada de Dependencia al Ejercicio" Exercise Dependence Scale, EDS-R (3). Este instrumento fue diseñado para medir la dependencia al ejercicio físico en hombres y mujeres a través de siete factores: Abstinencia, Continuación, Tolerancia, Falta de control, Reducción de otras actividades, Tiempo de ejercicio y Efectos deseados. De acuerdo con los criterios de calificación, hay tres posibles clasificaciones: 1) Riesgo de Dependencia, 2) Sintomático y 3) Asintomático. Se utilizó la validación española hecha por Sicilia y González (9), quienes reportaron unas adecuadas propiedades psicométricas en cuanto a validez factorial, validez de criterio y consistencia interna.

El Cuestionario de Adicción a la Redes Sociales (ARS) que fue diseñado para valorar el uso problemático de las redes sociales a partir de los criterios de los indicadores del DSM-IV sobre adicción a sustancias. Está organizado en tres factores: Obsesión por las redes sociales, Falta de control personal en el uso y Uso excesivo de las redes sociales. De acuerdo con los autores, el instrumento tiene adecuados valores de validez factorial, de contenido y de confiabilidad (28).

La "Escala de Satisfacción con la Apariencia

Muscular”, *Muscle Appearance Satisfaction Scale* (MASS) (29), que es una escala multidimensional de auto reporte diseñada para valorar la insatisfacción con la apariencia muscular y la dismorfia muscular. Está compuesta por cinco factores: Dependencia al ejercicio, Comprobación de los músculos, Consumo de sustancias, Lesiones y Satisfacción muscular. Se utilizó la validación española realizada por González-Martí y col. (30), quienes reportaron unas adecuadas propiedades psicométricas en cuanto a validez factorial, validez de contenido y consistencia interna.

El “Test de Actitudes Alimentarias”, *Eating Attitudes Test* (EAT) (31). Se utilizó la versión en español de Gandarillas y col. (32). Se han reportado excelentes valores de confiabilidad y sensibilidad, y un adecuado valor de especificidad, apropiado para el cribado de posibles trastornos de la conducta alimentaria (TCA) en población de riesgo (33). Está compuesto por tres factores: dieta, bulimia y preocupación por la comida, y control oral.

Normas éticas

La investigación se realizó cumpliendo con lo establecido en la Ley 1090 de 2006 del Colegio Colombiano de Psicólogos que reglamenta el ejercicio de la profesión de la psicología y establece el correspondiente código deontológico y bioético, así como la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Todos los participantes recibieron la información sobre el estudio y firmaron el consentimiento informado. El proyecto fue revisado y aprobado por un Comité de Bioética.

Análisis de datos

Los datos fueron sistematizados y analizados utilizando el programa IBM SPSS v.24. Se realizaron análisis descriptivos, pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov), pruebas de diferencias de medias para datos paramétricos (T de Student) y análisis de regresión lineal múltiple por pasos (se garantizaron los supuestos

de linealidad, independencia, homocedasticidad, normalidad y no colinealidad). Los resultados se consideraron significativos para valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El Cuadro 1 presenta los estadísticos descriptivos de todas las variables analizadas discriminadas por sexo, así como el valor p de la prueba T de Student para diferencias entre grupos en las variables que correspondía. Solo se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el número de meses asistiendo al gimnasio (mayor para los hombres), el número de horas de rutina por día (mayor para los hombres), y los síntomas de abstinencia (mayor para las mujeres) y continuación (mayor para los hombres) en la Escala de Dependencia al Ejercicio Físico. No se presentaron diferencias en las variables sociodemográficas, ni en el Cuestionario de Adicción a Redes Sociales.

Las puntuaciones de los instrumentos fueron clasificadas de acuerdo con los respectivos criterios. En el Cuadro 2 se presentan los porcentajes totales para cada una de ellas y los porcentajes según el sexo. Así, el 91,6 % de la muestra presenta riesgo de dependencia al ejercicio físico y el 8,4 % restante tienen síntomas de dependencia. En ambos grupos, el porcentaje de mujeres es más alto. Sobre la adicción a las redes sociales, el 32,4 % de la muestra total estuvo clasificado en nivel alto. En este nivel, hubo más mujeres (59,1 %) que hombres. Solo el 2,1 % de los hombres podía considerarse afectado de dismorfia muscular. El mayor porcentaje (62 %) se consideraba levemente insatisfecho con su imagen corporal. En relación con el riesgo de trastorno de la conducta alimentaria, en mujeres, el 51,4 % tenía riesgo.

Para conocer las variables predictoras del riesgo de dependencia al ejercicio físico, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple por pasos incluyendo todas las variables de el Cuadro 1, pero discriminando por sexo. Así, en el Cuadro 3 pueden apreciarse los resultados de este análisis para los hombres. Las variables incluidas en el modelo como variables independientes fueron,

FACTORES INFLUYENTES EN EL RIESGO DE DEPENDENCIA AL EJERCICIO FÍSICO

Cuadro 1

Estadísticos descriptivos de las variables

	Hombres		Mujeres		p
	M	DE	M	DE	
Sociodemográficas					
Edad	25,96	6,48	25,02	5,81	0,16
ESE	3,41	1,18	3,45	1,05	0,77
Psicológicas					
Dedicación al ejercicio					
Meses asistiendo	46,20	52,11	38,57	47,61	0,01*
Días por semana	4,72	1,39	4,62	1,24	0,15
Horas de rutina	1,88	0,81	1,76	0,75	0,03*
Dependencia al Ejercicio Físico					
Abstinencia	63,06	20,23	60,70	22,06	0,31
Continuación	9,91	4,45	10,69	4,41	0,02*
Tolerancia	7,21	4,05	6,60	4,29	0,02*
Falta control	12,11	4,19	11,87	4,39	0,92
Reducción de otras actividades	9,71	4,03	8,91	4,56	0,14
Tiempo de ejercicio	6,40	3,06	6,18	3,48	0,29
Efectos deseados	9,96	4,14	9,49	4,20	0,60
Adicción a las Redes Sociales	7,81	3,56	7,52	4,33	0,22
Obsesión por las redes sociales	30,97	15,06	33,78	17,29	0,19
Falta de control personal en el uso	10,04	5,59	10,79	6,32	0,33
Uso excesivo de las redes sociales	6,00	6,34	6,21	4,75	0,68
Satisfacción con la Apariencia Muscular	15,34	7,51	16,85	7,69	0,10
Dependencia al ejercicio	48,53	11,19	-	-	-
Comprobación muscular	13,13	3,93	-	-	-
Uso de sustancias	9,16	3,52	-	-	-
Satisfacción muscular	8,22	3,49	-	-	-
Lesiones	9,76	2,77	-	-	-
Riesgo de Trastorno de la Conducta Alimentaria	8,42	2,82	-	-	-
Bulimia	-	-	14,19	10,47	-
Dieta	-	-	2,10	2,51	-
Preocupación por la comida	-	-	3,93	4,32	-
Control oral	-	-	6,02	4,10	-
	-	-	2,11	2,53	-

en orden del valor del coeficiente: las horas por día en el gimnasio ($B = 5,347$, $p < 0,0001$), los días por semana en el gimnasio ($B = 2,917$, $p = 0,001$), la dependencia al ejercicio físico ($B = 1,801$, $p < 0,0001$), las lesiones ($B = 1,006$, $p = 0,036$) y el uso excesivo de redes sociales ($B = 0,431$, $p = 0,006$). De acuerdo con el valor del R^2 , estas variables explican el 46,2 % de la varianza de la variable dependiente.

En el Cuadro 4 se presentan los resultados del mismo análisis para las mujeres. Las

variables incluidas en el modelo, como variables independientes, fueron, en orden del valor del coeficiente: los días por semana en el gimnasio ($B = 3,812$, $p < 0,0001$), el estrato socioeconómico (ESE) ($B = -2,874$, $p = 0,024$), la edad ($B = 0,797$, $p = 0,001$), el valor total de la prueba de actitudes alimentarias ($B = 0,697$, $p < 0,0001$) y el valor total del cuestionario de adicción a las redes sociales ($B = 0,406$, $p = 0,0001$). De acuerdo con el valor del R^2 , estas variables explican el 30,3 % de la varianza de la variable dependiente.

Cuadro 2

Porcentaje total y por sexo para las clasificaciones de los instrumentos

	Clasificación	Porcentaje total	Porcentaje por sexo	
			Hombre	Mujer
Dependencia al ejercicio físico	Riesgo de dependencia	91,6 %	46,9 %	53,1 %
	Sintomático	8,4 %	35,3 %	64,7 %
	Asintomático	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Adicción a las Redes Sociales	Alto	32,4 %	40,9 %	59,1 %
	Medio	55,8 %	50,0 %	50,0 %
	Bajo	11,8 %	48,0 %	52,0 %
Satisfacción con la apariencia muscular	Afectado	2,1 %	2,1 %	-
	Moderadamente	14,4 %	14,4 %	-
	Levemente	62,0 %	62,0 %	-
	Satisfecho	21,4 %	21,4 %	-
Riesgo de trastorno de la conducta alimentaria	Con riesgo	51,4 %	-	51,4 %
	Sin riesgo	48,6 %	-	48,6 %

Cuadro 3

Modelo de regresión lineal múltiple por pasos para hombres

	B	S.E.	Beta	t	Sig.
(Constante)	1,201	5,440		0,221	0,825
Horas al día en el Gym	5,347	1,421	0,215	3,763	0,0001
Días a la semana en el Gym	2,917	0,830	0,201	3,514	0,001
Dependencia Ejercicio*	1,801	0,347	0,360	5,189	0,0001
Lesiones*	1,006	0,476	0,147	2,115	0,036
Uso Excesivo Redes Sociales**	0,431	0,154	0,160	2,803	0,006

$R = 0,680$; $R^2 = 0,462$; $F = 31,129$; $P = 0,0001$

*Dimensiones de la Escala de Satisfacción con la Apariencia Muscular

** Dimensión del Cuestionario de Adicción a las Redes Sociales

Cuadro 4

Modelo de regresión lineal múltiple por pasos para mujeres

	B	S.E.	Beta	t	Sig.
(Constante)	9,619	8,198		1,173	0,242
Días a la semana en el Gym	3,812	1,042	0,216	3,660	0,0001
ESE	-2,874	1,263	-0,138	-2,275	0,024
Edad	0,797	0,230	0,211	3,459	0,001
Total TCA*	0,697	0,123	0,329	5,656	0,0001
Total ARS**	0,406	0,078	0,320	5,204	0,0001

$R = 0,551$; $R^2 = 0,303$; $F = 18,451$; $P = 0,0001$

* Total en la prueba de Actitudes Alimentarias

** Total en el Cuestionario de Adicción a las Redes Sociales

DISCUSIÓN

El principal hallazgo en este estudio fue el haber logrado obtener dos modelos de regresión lineal múltiple que explicaron, según el sexo, un alto porcentaje del riesgo de dependencia al ejercicio físico (46,2 % en hombres y 30,3 % en mujeres) en función de variables independientes, como la insatisfacción con la imagen corporal, la adicción a las redes sociales, el riesgo de trastorno de la conducta alimentaria, el tiempo de dedicación al ejercicio, la edad y el estrato socioeconómico. Otro resultado de interés fue el alto porcentaje de participantes con riesgo de dependencia al ejercicio físico. Un valor que está por encima de los reportados para población general y para usuarios de centros de acondicionamiento físico.

Por ser condiciones asociadas con la dependencia al ejercicio físico, se valoró la existencia de insatisfacción con la imagen corporal, en hombres, y la alteración de la conducta alimentaria, en mujeres. Debe anotarse, desde ya, que estudios posteriores deberían realizar la medición de estas dos variables en ambos sexos. Los resultados reportan que el 51,4 % de las mujeres tienen riesgo de trastorno de la conducta alimentaria, mientras que solo el 16,5 % de los hombres, podría llegar a tener una insatisfacción con su imagen corporal. Sin embargo, más del 90 % de los hombres y las mujeres tienen riesgo de dependencia al ejercicio físico. De manera que el análisis sobre los predictores de este riesgo deberá partir de la consideración de que las mujeres, pero no los hombres, podrían tener (o estar próximas a) un trastorno asociado (16).

Así, entonces, los hombres tienen riesgo de dependencia al ejercicio físico, pero los resultados en general no sugieren que estén insatisfechos con su imagen corporal, mucho menos que tengan dismorfia muscular. Este hallazgo es similar al encontrado por Domínguez (34), quien sugirió que existe un factor diferenciador entre la preocupación por la imagen física y la percepción distorsionada del propio cuerpo que se da en la vigorexia, ya que la dependencia al ejercicio no implica necesariamente el uso de conductas excesivas de vigilancia frente al perfil de los músculos, como sí sucede en la vigorexia. Andrade y col. (11) señalaron que la práctica de actividad física podría relacionarse con una

imagen corporal positiva, que a su vez produce un mayor sentimiento de valía y autoestima. Además, la motivación para realizar ejercicio podría tener una doble orientación, a saber, la salud y la prevención de hábitos inadecuados y la obtención de fuerza y rendimiento (35).

Sin embargo, los resultados sí reportan que cerca de la mitad de los participantes tienen niveles medios y altos de adicción a las redes sociales. Se ha sugerido que el efecto de las redes sociales sobre el ejercicio podría deberse a un moldeamiento comportamental de los pares, amigos o la pareja sentimental. Así, las personas pueden ejercitarse porque están continuamente viendo cómo otras personas cercanas a ellos lo hacen (36). Además, como consecuencia de esta participación en actividades conjuntas, podrían percibir mayor apoyo social (37) y esta podría ser una razón por la cual continúan realizando este tipo de actividades. Se ha indicado que la comparación con los demás a través de las redes sociales proporciona una fuente significativamente mayor de incentivos sociales para aumentar la actividad física en comparación con el soporte social (38).

Hay un efecto demostrado de la influencia social sobre el ejercicio (39). De hecho, se ha utilizado el término “contagio social” para hacer referencia a esos comportamientos que pueden ser modelados socialmente. Un estudio reciente sobre la incidencia de las redes sociales en los deportistas concluyó que el ejercicio es un comportamiento socialmente contagioso (40). La influencia social a través de las redes sociales en línea puede explicar un alto porcentaje de las modificaciones en el comportamiento asociado con el ejercicio físico (41). También es posible que el ejercicio sea placentero o beneficioso por sí mismo y no se busque ningún fin, más allá de los efectos que este conlleva sobre la salud física, mental, la calidad de vida y el bienestar psicológico (42,43) o simplemente por la sensación de euforia (sentirse “drogado”) producto de la neurobiología del ejercicio (44).

El uso problemático del Internet, en general, y de las redes sociales, en particular, puede llegar a niveles que son considerados adictivos. Aunque no es fácil sostener una conexión directa entre la dependencia al ejercicio físico y la adicción a las redes sociales, sí hay algunas vías

intermedias que podrían servir para elaborar una explicación. Por ejemplo, hay evidencia que indica que algunas personas adictas a Facebook tienen bajos niveles de autoestima y altos niveles de narcisismo (45,46). Y lo mismo ha sido demostrado en personas con dependencia al ejercicio físico (20,47-50). De manera que entre estas dos formas de adicción comportamental existen rasgos comunes y desde ellos podrían comenzar a explorarse otras rutas explicativas.

La influencia social a través de las redes en línea puede contribuir al desarrollo de un perfeccionismo negativo o neurótico. Este tipo de perfeccionismo ha sido reportado en personas con dependencia al ejercicio físico y se asocia con una conducta obsesivo compulsiva (51). Las redes sociales pueden contribuir al perfeccionismo socialmente prescrito, pues se ha reportado que éste está presente en personas con dependencia al ejercicio físico (52). Sin embargo, también hay otra forma de perfeccionismo auto orientado, que podría asociarse con el narcisismo y aquí emerge la imagen corporal como una variable de relevancia. De hecho, Miller y Mesagno (53) reportaron que el narcisismo solo tenía valor explicativo en la dependencia al ejercicio físico en los hombres.

Castrejón (54) planteó que los estereotipos que se visualizan en las redes sociales determinan muchos de los comportamientos diarios, estilos de vida y hábitos de alimentación o ejercicio físico. De acuerdo con los resultados de su investigación, el 81 % de la población evaluada consideró útil la información ofertada en las redes sociales acerca de los tipos de ejercicio y de alimentación que se debían emplear y el 38,4 % reportó obtener motivación en las redes sociales para realizar ejercicio físico. Yaacoub y Najjar (55) informaron que cuanto más conectadas e implicadas estaban las personas con las redes sociales, existía mayor probabilidad de que se consumieran productos o se eligieran opciones parecidas a las que habían elegido sus contactos.

Si bien los porcentajes demuestran que muy pocos hombres presentaban insatisfacción, y casi ninguno, dismorfia corporal, el modelo de regresión sí incluyó dos de los factores del EDS-R como variables independientes para predecir la dependencia al ejercicio físico. Este resultado sugiere que algunos componentes

de la insatisfacción con la imagen corporal sí forman parte del sistema explicativo de la dependencia al ejercicio físico, por lo menos en la muestra analizada (en la que solo el 16,5 % podría considerarse como insatisfecho con su imagen corporal). En el contexto explicativo del narcisismo, es posible pensar que los hombres no buscan mejorar su imagen corporal porque estén insatisfechos, sino porque sencillamente desean verse mejor de lo que ya, según ellos, están. Según se ha demostrado, las personas con altos niveles de narcisismo tienen una imagen más favorable de su propio cuerpo (56). Pero esto no significa que no quieran mejorarla.

Entonces, sin que necesariamente exista una insatisfacción con la imagen corporal, los hombres podrían estar motivados a mejorar su imagen persiguiendo esa apariencia física que ha sido idealizada a través de las redes sociales, más aún si existe cierto nivel de narcisismo. Así, por ejemplo, hay evidencia de que las personas con narcisismo vulnerable tienen una tendencia a desear mejorar su apariencia física debido a su inseguridad y su continua vigilancia de las críticas de los demás, quienes se convierten en una fuente de aprobación para su autoestima (57). Se ha reportado además una correlación entre el narcisismo y la adicción al internet (58) y se ha encontrado que este tipo de personas prefieren las interacciones sociales a través de las redes sociales (59). De manera que será necesario incluir esta variable en estudios posteriores sobre la dependencia al ejercicio físico para validar este razonamiento.

Aguirre-Loaiza y col. (60), en su estudio acerca de la relación entre la imagen corporal, las dimensiones corporales y el ejercicio físico, reportaron que las mujeres usuarias de gimnasios estaban menos satisfechas con su imagen corporal en comparación con los hombres, lo que se reflejaba en una preocupación obsesiva por la figura y una búsqueda incesante de la belleza física acompañada de una distorsión de la imagen. Estas condiciones conllevaban a una práctica deportiva sin control. En la misma línea, Barrientos y col. (61), encontraron que las mujeres usuarias de gimnasio puntuaron más alto en el Cuestionario de Imagen Corporal en comparación con los hombres, lo cual daba cuenta de una asociación positiva y significativa entre la interiorización de ideales corporales y

la preocupación por la delgadez, que conducía a conductas alimentarias no saludables y a la posible aparición de un trastorno alimenticio.

Este tipo de trastornos, en las mujeres, se han propuesto como una de las causas asociadas con la dependencia al ejercicio físico. Esta sería, entonces, una consecuencia del trastorno, un comportamiento compensatorio maladaptativo que resultaría de la necesidad de perder peso, balancear las calorías y mejorar la apariencia física (62). En este caso, la dependencia al ejercicio físico estaría asociada con la preocupación por la forma, temores excesivos con la ganancia de peso, ansiedad, depresión y una deteriorada calidad de vida y funcionamiento psicosocial. La sensación de culpa cuando no se realiza el ejercicio y realizar el ejercicio exclusivamente por razones asociadas con el peso son dos criterios que diferencian, en el contexto del ejercicio excesivo, a las mujeres con trastorno de la conducta alimentaria de las mujeres normales (63).

En las mujeres es más probable que exista una correlación positiva entre la insatisfacción con la imagen corporal y el ejercicio excesivo (19). Además, las mujeres con trastorno de la conducta alimentaria que asisten a gimnasios creen, en su mayoría, que pueden controlar el peso con ejercicio físico, pero no son conscientes de que podrían desarrollar una dependencia a éste y generar un agravamiento del trastorno. De hecho, Reche y Gómez (15) encontraron que las mujeres que asistían al gimnasio más de 4 horas a la semana tenían una media más alta de síntomas consistentes con la dependencia al ejercicio físico en comparación con las que practican menos horas. Kjelsas y col. (64) ya habían reportado una correlación positiva entre las horas de dedicación y los síntomas de dependencia al ejercicio físico en mujeres físicamente activas. El modelo de regresión que se elaboró en nuestro estudio incluye el tiempo que se dedica al ejercicio como una variable predictora de la dependencia, tanto en mujeres como en hombres.

Un estudio reciente realizado con mujeres que asisten a gimnasios en la misma ciudad donde se realizó la presente investigación, encontró una asociación entre el riesgo de trastorno de la conducta alimentaria y el uso de redes sociales. De acuerdo con las conclusiones, las mujeres con

riesgo toman más fotos para mostrar sus avances en el gimnasio, comparan con mayor frecuencia sus fotos con las de otras personas, que en su consideración tienen mejor figura y, además, esperan tener más likes y comentarios positivos acerca de cómo se ven cuando suben una foto a Instagram (65). Los autores, partiendo de sus hallazgos y respaldados en la literatura, plantearon el narcisismo vulnerable, particularmente la subescala de autoestima contingente, como un mecanismo explicativo para comprender el comportamiento de este grupo de mujeres.

Existe una relación estadísticamente significativa entre la cantidad de fotografías que se suben al Facebook y la baja satisfacción con la imagen corporal (66). Safrán y col. (67) comprobaron que la estimación de la apariencia física estaba mediada por el tiempo que dedicaban a las redes sociales y sus preocupaciones sobre la alimentación. Según Castrejón (54), los estereotipos que se visualizan en las redes sociales determinan muchos de los comportamientos diarios, estilos de vida, hábitos de alimentación y rutinas de ejercicio físico. Se ha encontrado que casi una quinta parte de las mujeres que publican imágenes de hipertrofia muscular en Instagram se encontraban en riesgo de un trastorno alimentario y tenían puntajes elevados en las medidas de alimentación desordenada y ejercicio compulsivo (23). Tiggemann y Slater (68) ya habían resaltado que entre más tiempo se pasara en Facebook visualizando fotos, mayor sería la internalización y el deseo de ser delgada.

Blackstone y Herrmann (69) analizaron la influencia de ciertos grupos de Facebook que promueven programas extremos asociados con la cultura fitness (fitspiration), la cultura de la delgadez (thinspiration) y que están a favor de la anorexia y la bulimia. Los hallazgos evidenciaron que una amplia variedad de mensajes en estos grupos se asociaba con comportamientos y percepciones problemáticas, en algunos casos extremas, relacionados con la alimentación y el ejercicio físico. En general, hay una alta y creciente cantidad de evidencia empírica que vincula el uso de las redes sociales con preocupaciones por la imagen corporal y los trastornos de la conducta alimentaria en mujeres (25,70). El ejercicio excesivo, y un posible riesgo de dependencia al ejercicio, sería una respuesta maladaptativa para afrontar el

malestar psicosocial. El uso de dietas para mejorar la imagen corporal también es una estrategia para afrontar la insatisfacción con la imagen corporal. Según los resultados de la presente investigación, el 46,8 % de las mujeres y el 39 % de los hombres estaban realizando algún tipo de dieta con ese propósito.

Las puntuaciones obtenidas para la dependencia al ejercicio físico y todos sus factores en los usuarios de gimnasios de esta muestra (hombres y mujeres) estuvieron por encima de las obtenidas por usuarios de gimnasios españoles con edades similares. En Colombia solo fue posible encontrar una investigación similar en la temática. Un estudio con fisicoculturistas reportó que un 26,7 % de los participantes (hombres y mujeres) tenían niveles altos y un 73,3 % niveles medios de adicción al ejercicio físico (11). En España, se reportó una prevalencia cercana al 7 % en deportistas (14). En una revisión sistemática de literatura sobre prevalencia (71) se reportó un rango entre el 0,3 y el 42 %, con una prevalencia en general entre el 6 % y el 9 %. La heterogeneidad de los resultados podría ser explicada por disparidades metodológicas, concernientes al tipo de población o al tipo de instrumento o por disparidades conceptuales (72), ya que no siempre se ha tenido la claridad, ni la rigurosidad para definir el fenómeno (73).

Finalmente, hay que resaltar que, para las mujeres, pero no para los hombres, las variables sociodemográficas fueron predictores del riesgo de dependencia al ejercicio físico. La edad y el ESE se incluyeron en el modelo como variables independientes. Respecto a la edad, este hallazgo difiere con lo reportado en la literatura. Por ejemplo, Costa y col. (74) reportaron, en su modelo de regresión múltiple, que había una asociación negativa entre la edad y el nivel de dependencia al ejercicio físico. Por otro lado, no es fácil hallar datos sobre la relación entre el ESE y la dependencia al ejercicio físico. Sin embargo, podría pensarse que debería existir una correlación positiva, en la que las personas con mayores ingresos tiendan a tener mayor riesgo de dependencia, ya que sí hay evidencia de una relación positiva entre el ESE y la actividad física (75).

De la presente investigación pueden derivarse dos conclusiones: primero, una alerta sobre la

prevalencia del riesgo de dependencia al ejercicio físico en usuarios de gimnasios, ya que está muy por encima de los valores reportados en otros estudios; y segundo, la relevancia explicativa del uso de redes sociales, la imagen corporal y las alteraciones en la conducta alimentaria. También hay cierto grado de evidencia para respaldar indirectamente la hipótesis de De Coverley (16) sobre los dos tipos de dependencia. Aunque los análisis y los resultados son insuficientes para afirmarlo, sí pareciera que la dependencia a el ejercicio físico en los hombres es más una consecuencia del ejercicio en sí mismo y de los beneficios que se obtienen de él, mientras que en las mujeres sería más una consecuencia de un trastorno de base. En cualquiera de los dos casos, en esta cultura en la que se le ha dado tanta relevancia a la imagen física resultan esenciales las redes sociales en cualquier modelo que intente explicar por qué las personas desean (o necesitan) hacer ejercicio.

REFERENCIAS

1. Pinna F, Dell'Osso B, Di Nicola M, Janiri L, Altamura A, Carpiniello B, et al. Behavioral addictions and the transition from DSM-IV-TR to DSM-5. *J Psychop.* 2015;21:380-389.
2. Hausenblas HA, Downs DS. Exercise dependence: A systematic review. *Psychol Sport Exerc.* 2002;3(2):89-123.
3. Hausenblas HA, Downs DS. How much is too much? The development and validation of the exercise dependence scale. *Psychol Heal.* 2002;17(4):387-404.
4. Hausenblas HA, Giacobbi PR. Relationship between exercise dependence symptoms and personality. *Pers Individ Dif.* 2004;36(6):1265-1273.
5. Latorre RPÁ, Obra AJ, Montilla JP, Pinillos FG. Dependencia al ejercicio físico e insatisfacción corporal en diferentes deportes de resistencia y su relación con la motivación al deporte. *Rev Psicol Deport.* 2016;25(1):113-120.
6. Mayolas-Pi C, Simón-Grima J, Peñarrubia-Lozano C, Munguía-Izquierdo D, Moliner-Urdiales D, Legaz-Arrese A. Exercise addiction risk and health in male and female amateur endurance cyclists. *J Behav Addict.* 2017;6(1):74-83.
7. Reche C, De Francisco C, Martínez-Rodríguez A, Ros-Martínez A. Relación entre variables sociodemográficas y deportivas, dependencia del ejercicio y burnout: Un estudio preliminar en deportistas. *An Psicol.* 2018;34(2):398-404.

8. Szabo A, De Vegala R, Ruiz-Barquín R, Rivera O. Exercise addiction in Spanish athletes: Investigation of the roles of gender, social context and level of involvement. *J Behav Addict.* 2013;2(4):249-252.
9. González-Cutre D, Sicilia Á. Dependencia del ejercicio físico en usuarios españoles de centros de acondicionamiento físico (FITNESS): Diferencias según el sexo, la edad y las actividades practicadas. *Behav Psychol Psicol Conduct.* 2012;20(2):349-364.
10. Simón-Grima J, Marcén NE, Marín JM. Exercise addiction measure through the exercise addiction inventory (EAI) and health in habitual exercisers: a systematic review and meta-analysis. *Adicciones.* 2018;31(3):233-249.
11. Andrade JA, García S, Remicio C, Villamil S. Niveles de adicción al ejercicio corporal en personas fisioculturistas. *RIPED.* 2012;7(2):209-226.
12. Pujals C, Baile JI, González-Calderón MJ. Evaluating the Psychometric Properties of the Exercise Dependence Scale-Revised (EDS-R) in a Spanish Sample. *Pensando Psicol.* 2018;14(23):1-13.
13. Ruiz-Juan F, Zarauz Sancho A, Arbinaga Ibarzábal F. Validación de la Escala de Adicción al Entrenamiento (EAE) en atletas veteranos. *Adicciones.* 2013;25(4):309-320.
14. Sicilia A, González D. Dependence and physical exercise: Spanish Validation of the exercise dependence scale-revised (EDS-R). *Spanish J Psychol.* 2011;14(1):421-431.
15. Reche-García C, Gómez Díaz M. Dependencia al ejercicio físico y trastornos de la conducta alimentaria. *Apunt Psicol.* 2014;32(1):25-32.
16. De Coverley MW. Exercise dependence. *Br J Addict.* 1987;82:735-740.
17. Cunningham HE, Pearman S, Brewerton TD. Conceptualizing primary and secondary pathological exercise using available measures of excessive exercise. *Int J Eat Disord.* 2016;49(8):778-792.
18. Bamber DJ, Cockerill IM, Rodgers S, Carroll D. Diagnostic criteria for exercise dependence in women. *Br J Sports Med.* 2003;37(5):393-400.
19. Klein DA, Bennett AS, Schebendach J, Foltin RW, Devlin MJ, Walsh BT. Exercise "addiction" in anorexia nervosa: Model development and pilot data. *CNS Spectr.* 2004;9(7):531-537.
20. Bruno A, Quattrone D, Scimeca G, Ciciarelli C, Romeo VM, Pandolfo G, et al. Unraveling Exercise Addiction: The Role of Narcissism and Self-Esteem. *J Addict.* 2014;2014:1-6.
21. Patrizia O, Sebastiano C, Rosalba L. Physical Self-Concept and Its Relationship to Exercise Dependence Symptoms in Young Regular Physical Exercisers. *Am J Sports Sci Med.* 2013;1(1):1-6.
22. Dissatisfaction and Exercise Dependence: Mediating Role of Muscularity Drive. *Psychol Rep.* 2018;122(6):2137-2154.
23. Holland G, Tiggemann M. A systematic review of the impact of the use of social networking sites on body image and disordered eating outcomes. *Body Image.* 2016;17:100-110.
24. Hummel AC, Smith AR. Ask and you shall receive: Desire and receipt of feedback via Facebook predict disordered eating concerns. *Int J Eat Disord.* 2015;48(4):436-442.
25. Mabe AG, Forney KJ, Keel PK. Do you "like" my photo? Facebook use maintains eating disorder risk. *Int J Eat Disord.* 2014;47(5):516-523.
26. Smith AR, Hames JL, Joiner TE. Status Update: Maladaptive Facebook usage predicts increases in body dissatisfaction and bulimic symptoms. *J Affect Disord.* 2013;149(1-3):235-240.
27. Stronge S, Greaves LM, Milojev P, West-Newman T, Barlow FK, Sibley CG. Facebook is Linked to Body Dissatisfaction: Comparing Users and Non-Users. *Sex Roles.* 2015;73(5-6):200-213.
28. Ecurra M, Salas E. Construcción Y Validación Del Cuestionario De Adicción a Redes Sociales (Ars) Construction and Validation of the Questionnaire of Social Networking Addiction (Sna). *Lib Rev Psicol.* 2014;20(1):73-91.
29. Mayville SB, Williamson DA, White MA, Netemeyer RG, Drab DL. Development of the muscle appearance satisfaction scale: A self-report measure for the assessment of muscle dysmorphia symptoms. *Assessment.* 2002;9(4):351-360.
30. González-Martí I, Bustos JGF, Jordán ORC, Mayville SB. Validation of a Spanish version of the Muscle Appearance Satisfaction Scale: Escala de Satisfacción Muscular. *Body Image.* 2012;9(4):517-523.
31. Garfinkel PE, Newman A. The eating attitudes test: Twenty-five years later. *Eat Weight Disord.* 2001;6(1):1-21.
32. Gandarillas GA, Zorrilla TB, Sepúlveda GA. Trastornos del comportamiento alimentario: Prevalencia de casos clínicos en mujeres adolescentes de la Comunidad de Madrid. *Doc Técnicos Salud Pública.* 2003;85:82-91.
33. Constaín GA, Ricardo Ramírez C, Rodríguez-Gázquez MDLÁ, Álvarez Gómez M, Marín Múnera C, Agudelo Acosta C. Validez y utilidad diagnóstica de la escala EAT-26 para la evaluación del riesgo de trastornos de la conducta alimentaria en población femenina de Medellín, Colombia. *Aten Primaria.* 2014;46(6):283-289.
34. Domínguez EM. Diseño y validación de una escala para la medida de la dependencia del ejercicio físico (EDEF). 2015; Available from: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/671262/montero_

- dominguez_eva.pdf?sequence=1&isAllowed=y
35. Márquez S, De la Vega R. La adicción al ejercicio: Un trastorno emergente de la conducta. *Nutr Hosp.* 2015;31(6):2384-2391.
 36. Darlow SD, Xu X. The influence of close others' exercise habits and perceived social support on exercise. *Psychol Sport Exerc.* 2011;12(5):575-578.
 37. Leslie E, Owen N, Salmon J, Bauman A, Sallis JF, Lo SK. Insufficiently active Australian college students: Perceived personal, social, and environmental influences. *Prev Med (Baltim).* 1999;28(1):20-27.
 38. Zhang J, Brackbill D, Yang S, Becker J, Herbert N, Centola D. Support or competition? How online social networks increase physical activity: A randomized controlled trial. *Prev Med Reports.* 2016;4:453-458.
 39. Carron AV, Hausenblas HA, Mack D. Social influence and exercise: A meta-analysis. *J Sport Exerc Psychol.* 1996;18(1):1-16.
 40. Aral S, Nicolaides C. Exercise contagion in a global social network. *Nat Commun.* 2017;8:1-8.
 41. Althoff T, Jindal P, Leskovec J. Online actions with offline impact: How online social networks influence online and offline user behavior. *WSDM 2017 - Proc 10th ACM Int Conf Web Search Data Min.* 2017;537-546.
 42. Gill DL, Hammond CC, Reifsteck EJ, Jehu CM, Williams RA, Adams MM, et al. Leisure physical activity and quality of life. *J Prev Med Public Heal.* 2013;46 (Suppl 1):S28-S34.
 43. Nieman P. Psychosocial aspects of youth physical activity. *Paediatr Child Heal.* 2002;7(5):309-312.
 44. Dishman RK, O'Connor PJ. Lessons in exercise neurobiology: The case of endorphins. *Ment Health Phys Act.* 2009;2(1):4-9.
 45. Błachnio A, Przepiorka A, Rudnicka P. Narcissism and self-esteem as predictors of dimensions of Facebook use. *Pers Individ Dif.* 2016;90:296-301.
 46. Denti L, Nilsson I, Barbopoulos I, Holmberg L, Thulin M, Wendblad M, et al. Sweden's Largest Facebook Study: A Survey of 1 000 Swedish Facebook Users. *Gothenbg Gothenbg Res Inst.* 2012; Available from: <https://gri.gu.se/english/latest-news/news/d/sweden-s-largest-facebook-study--a-survey-of-1000-swedish-facebook-users.cid1073014>
 47. Cook RH, Griffiths MD, Pontes HM. Personality Factors in Exercise Addiction: A Pilot Study Exploring the Role of Narcissism, Extraversion, and Agreeableness. *Int J Ment Health Addict.* 2018;18(1):89-102.
 48. Guidi J, Clementi C, Grandi S. Psychological distress and personality characteristics among individuals with primary exercise dependence. *Psychol distress Personal Charact among Individ with Prim Exerc Depend.* 2013;48(2):121-129.
 49. Hawi NS, Samaha M. The Relations Among Social Media Addiction, Self-Esteem, and Life Satisfaction in University Students. *Soc Sci Comput Rev.* 2016;35(5):576-586.
 50. Spano L. The relationship between exercise and anxiety, obsessive-compulsiveness, and narcissism. *Pers Individ Dif.* 2001;30(1):87-93.
 51. MacFarlane L, Owens G, Del Pozo Cruz B. Identifying the features of an exercise addiction: A Delphi study. *J Behav Addict.* 2016;5(3):474-484.
 52. Hall HK, Kerr AW, Kozub SA, Finnie SB. Motivational antecedents of obligatory exercise: The influence of achievement goals and multidimensional perfectionism. *Psychol Sport Exerc.* 2007;8(3):297-316.
 53. Miller KJ, Mesagno C. Personality traits and exercise dependence: Exploring the role of narcissism and perfectionism. *Int J Sport Exerc Psychol.* 2014;12(4):368-381.
 54. Castrejón Mata C. Impacto de las redes sociales y el marketing en la alimentación y la actividad física de los jóvenes en el estado de Guanajuato. *Rev Cimexus.* 2018;13(2):71-88.
 55. Yaacoub HK, Najjar R. Effect of facebook friends on each other's consumption patterns. *J Comput Stud.* 2016;24(3):177-194.
 56. Jackson LA, Ervin KS, Hodge CN. Narcissism and body image. *J Res Pers.* 1992;26(4):357-370.
 57. Purton T, Officer C, Bullivant B, Mitchison D, Griffiths S, Murray SB, et al. Body dissatisfaction, narcissism and self-esteem in young men and women: A moderated mediation analysis. *Pers Individ Dif.* 2018;131:99-104.
 58. Choi M, Panek ET, Nardis Y, Toma CL. When social media isn't social: Friends' responsiveness to narcissists on Facebook. *Pers Individ Dif.* 2015;77:209-214.
 59. Ljepava N, Orr RR, Locke S, Ross C. Personality and social characteristics of Facebook non-users and frequent users. *Comput Human Behav.* 2013;29(4):1602-1607.
 60. Aguirre Loaiza H, Reyes S, Ramos Bermúdez S, Bedoya D, Franco A. Ejercicio físico en usuarios de gimnasios. *Rev Iberoam Psicol Ejerc Deport.* 2017;12(1):149-156.
 61. Barrientos MN, Escoto C, Bosques L, Enríquez II, Juárez LC. *Rev Mex Trastor Aliment J Eat Disord.* 2014;4:58-67.
 62. Müller A, Claes L, Wos K, Kerling A, Wunsch-Leiteritz W, Cook B, et al. Temperament and risk for exercise dependence: Results of a pilot study in female patients with eating disorders compared to elite athletes. *Psychopathology.* 2015;48(4):264-269.
 63. Mond JM, Calogero RM. Excessive exercise in eating disorder patients and in healthy women. *Aust N Z J*

FACTORES INFLUYENTES EN EL RIESGO DE DEPENDENCIA AL EJERCICIO FÍSICO

- Psychiatry. 2009;43(3):227-234.
64. Kjelsas E, Augestad LB, Götestam KG. Exercise dependence in physically active women. *Europ Psychiatry*. 2003;17:145-155.
 65. Restrepo JE, Castañeda Quirama T. Risk of Eating Disorders and Use of Social Networks in Female Gym-Goers in the City of Medellín, Colombia. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2018;49(3):162-169.
 66. Meier EP, Gray J. Facebook photo activity associated with body image disturbance in adolescent girls. *Cyberpsychology, Behav Soc Netw*. 2014;17(4):199-206.
 67. Saffran K, Fitzsimmons-Craft EE, Kass AE, Wilfley DE, Taylor CB, Trockel M. Facebook usage among those who have received treatment for an eating disorder in a group setting. *Int J Eat Disord*. 2016;49(8):764-777.
 68. Tiggemann M, Slater A. NetTweens: The Internet and Body Image Concerns in Preteenage Girls. *J Early Adolesc*. 2014;34(5):606-620.
 69. Blackstone SR, Herrmann LK. Extreme body messages: themes from Facebook posts in extreme fitness and nutrition online support groups. *mHealth*. 2018;4:33-33.
 70. Manago AM, Monique Ward L, Lemm KM, Reed L, Seabrook R. Facebook involvement, objectified body consciousness, body shame, and sexual assertiveness in college women and men. *Sex Roles*. 2015;72(1):1-14.
 71. Marques A, Peralta M, Sarmiento H, Loureiro V, Gouveia ÉR, Gaspar de Matos M. Prevalence of Risk for Exercise Dependence: A Systematic Review. *Sport Med*. 2019;49(2):319-330.
 72. Berczik K, Szabó A, Griffiths MD, Kurimay T, Kun B, Urbán R, et al. Exercise addiction: Symptoms, diagnosis, epidemiology, and etiology. *Subst Use Misuse*. 2012;47(4):403-417.
 73. Freimuth M, Moniz S, Kim SR. Clarifying exercise addiction: Differential diagnosis, co-occurring disorders, and phases of addiction. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(10):4069-4081.
 74. Costa S, Hausenblas HA, Oliva P, Cuzzocrea F, Larcán R. The role of age, gender, mood states and exercise frequency on exercise dependence. *J Behav Addict*. 2013;2(4):216-223.
 75. Jimenez D, Ortega FP, Ruiz JR, Romero VE, Artero EG, Urdiales DM, et al. Socioeconomic status influences physical fitness in European adolescents independently of body fat and physical activity: The Helena study. *Nutr Hosp*. 2010;25(2):311-316.

The effect of Krill oil supplementation on blood glucose levels in alloxan-induced hyperglycemic rats

El efecto de la suplementación con aceite de Krill sobre los niveles de glucosa en sangre en ratas hiperglicémicas inducida por aloxano

Nesyana Nurmadilla^{1a*}, Anastasia Nugraha Pratiwi^{2b}, Aryanti Bamahry^{3c}, Nevi Sulvita^{4d}, Yani Sodikah^{5e}

SUMMARY

Introduction: Hyperglycemia is a condition associated with long-term complications and damage of multiple susceptible organs, including the eye, kidney, nerve, and heart. Krill oil contains astaxanthin, which is an antioxidant that acts to fight free radicals. The study aims to determine the effect of krill oil supplementation on blood glucose levels of alloxan-induced hyperglycemic rats. **Methods:** This was an experimental pre- and post-control group. Twenty-four hyperglycemic rats were randomly assigned into four groups. Each group received a different intervention (placebo, glibenclamide, fish oil, and krill oil) for 14 days. Blood glucose measurements were

carried out four times (after acclimatization, after alloxan induction, day 7 of intervention, and day 14 of intervention). **Results:** The average level of blood glucose levels in each group decreased after 14 days of intervention were as follows: placebo group (222.16 mg/dL), glibenclamide group (99.33 mg/dL), fish oil group (114.33 mg/dL), and krill oil group (99 mg/dL). There was a statistically significant difference in the mean reduction of blood glucose levels between groups after seven days of intervention ($F(3,20) = 4.513, p=0.014$) and 14 days of supplementation ($F(3,20) = 19.794, p<0.001$). Post-hoc comparisons indicated that the mean reduction of blood glucose levels for the krill oil group was significantly different from all other groups after 7 days and 14 days of intervention. **Conclusion:** Supplementation of krill oil for 7–14 days can significantly reduce blood glucose levels in hyperglycemic rats.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.6>

ORCID ID: 0000-0002-3423-4329¹

ORCID ID: 0000-0003-4915-2382²

ORCID ID: 0000-0001-6296-7645³

ORCID ID: 0000-0003-3910-7254⁴

ORCID ID: 0000-0002-5899-0153⁵

^aDepartment of Nutrition, Faculty of Medicine, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, 90231, Indonesia

^bFaculty of Medicine, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, 90231, Indonesia

^cDepartment of Physiology, Faculty of Medicine, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, 90231, Indonesia

Recibido: 15 de octubre 2021

Aceptado: 25 de noviembre 2021

Keywords: Krill oil, blood glucose, hyperglycemia.

^dDepartment of Pharmacology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, 90245, Indonesia

^eDepartment of Microbiology, Faculty of Medicine, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, 90231, Indonesia

Corresponding Author: Nesyana Nurmadilla, MD

Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, 90231, Indonesia

Jalan Urip Sumoharjo KM.5, Panaiakang, Panakkukang, Makassar, 90231, Indonesia

Tel: +62 411 443 280; Fax: +62 411 443 280

E-mail: nesyana.nurmadilla@umi.ac.id

RESUMEN

Introducción: La hiperglicemia es una afección asociada con complicaciones a largo plazo y daño de múltiples órganos susceptibles, incluidos el ojo, el riñón, el nervio y el corazón. El aceite de Krill contiene astaxantina, que es un antioxidante que actúa para combatir los radicales libres. El estudio tiene como objetivo determinar el efecto de la suplementación con aceite de Krill sobre los niveles de glucosa en sangre de ratas hiperglicémicas inducidas por aloxano.

Métodos: Este fue un verdadero grupo experimental previo y posterior al control. Se asignaron al azar veinticuatro ratas hiperglicémicas en cuatro grupos. A cada grupo se le administró una intervención diferente (placebo, glibenclamida, aceite de pescado y aceite de Krill) durante 14 días. Las mediciones de glucosa en sangre se realizaron cuatro veces (después de la aclimatación, después de la inducción con aloxano, el día 7 de la intervención y el día 14 de la intervención).

Resultados: El nivel promedio de glicemia en cada grupo disminuyó después de 14 días de intervención fue el siguiente: grupo placebo (222,16 mg/dL), grupo glibenclamida (99,33 mg/dL), grupo aceite de pescado (114,33 mg/dL), y grupo de aceite de Krill (99 mg/dL). Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la reducción media de los niveles de glucosa en sangre entre los grupos después de siete días de intervención ($F(3,20) = 4,513, p = 0,014$) y 14 días de suplementación ($F(3,20) = 19,794, p < 0,001$). Las comparaciones post hoc indicaron que la reducción media de los niveles de glucosa en sangre para el grupo de aceite de Krill fue significativamente diferente de todos los demás grupos después de 7 días y 14 días de intervención. **Conclusión:** La suplementación con aceite de Krill durante 7 a 14 días puede reducir significativamente los niveles de glucosa en sangre de ratas hiperglicémicas.

Palabras clave: Aceite de krill, glucosa en sangre, hiperglicemia.

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is a term that refers to a collection of metabolic illnesses that are characterized by hyperglycemia in the body (1). Hyperglycemia is a medical term for circumstances where blood sugar levels are higher than normal, and most often it is caused by DM (2,3). People with DM tend to have an increased risk of having severe health problems, reduced quality of life, and mortality.

Based on International Diabetes Federation (IDF), there were 151 million people with DM worldwide in 2000. This number increased almost threefold in 2015 and is expected to increase to 693 million by 2045 (4). Diabetes is a worldwide epidemic. In 2017, an estimated 425 million persons aged 20-79 years had DM. Approximately 79 % of them reside in low- and middle-income nations. In high-income nations, the prevalence of DM peaked in the 75-79 age range; in middle-income countries, it peaked in the 60-74 age range. The prevalence of DM in the 55-64 age range in low-income countries (4).

Long-term hyperglycemia is associated with the development of DM complications (5). Hyperglycemia triggers several signaling pathways that cause the production of reactive oxygen species (ROS), inflammation, cytokine secretion, cellular death, and damage of multiple susceptible organs, leading to DM complications. As a result, inhibiting ROS formation may be critical in preventing diabetes complications (6,7).

Krill oil, which is extracted from shrimp-like crustaceans named Krill (*Euphausia superba*), is a natural and pure source of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) such as eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) and phospholipids (8,9). Astaxanthin Krill oil also contains antioxidants such as astaxanthin and vitamins A and E and is known to protect cells against free radicals (10). Numerous studies on astaxanthin's effect on oxidative stress concluded that it suppresses oxygen species by interfering with enzymes and their pathways. Additionally, astaxanthin improves the antioxidant defense system's activation (11).

Omega-3 fatty acids, particularly EPA and DHA, are required in the human diet. They exert anti-inflammatory and antioxidant actions via binding to cell membrane receptors, affecting downstream mediators and altering gene expression (12). Supplementation of EPA and DHA on hyperglycemic and dyslipidemic rats has been shown to decrease serum markers of oxidative stress and inflammation (13).

This study aims to determine whether krill oil supplementation affects blood glucose levels. Astaxanthin and EPA DHA contained in krill oil

are expected to reduce ROS production, which leads to a decrease in blood sugar levels and glucose homeostasis. Thus, it would slow the progression of DM complications.

METHODS

Experimental animals

Male Wistar rats weighing 150-200 g were kept in a 12-hour light/12-hour dark cycle at room temperature of $24 \pm 5^\circ\text{C}$ and relative humidity of 30 %-55 %. For a one-week acclimation phase, the animals were fed a regular pellet diet and free access to water. The animals were handled in conformity with accepted laboratory animal care practices. The study was approved by the ethical committee of Universitas Muslim Indonesia and Ibnu Sina Hospital (Register Number: UMI011912426).

Experimental induction of hyperglycemia

The rats received two intraperitoneal injections of alloxan monohydrate dissolved in sterile normal saline at a dose of 150 mg/kg body weight at 5-day intervals. On the second day following the second induction, animals having a fasting glucose level ≥ 215 mg/dL were declared hyperglycemic and included in the study.

Experimental procedure

We utilized a total of 24 rats. The rats were divided into four six-rat groups. Each group received a different intervention for 14 days. Group 1: Rats received NA-CMC 1% solution (placebo). Group 2: Rats received glibenclamide 3.25 mg/kg body weight. Group 3: Rats received fish oil 0.3 mL/kg body weight (*Sea Quill*). Group 4: Rats received krill oil 0.2 mL/kg body weight (*Nature's Health*). All interventions in groups 2, 3, and 4 were given using an intragastric tube. The rats had free access to tap water and a regular pellet meal during the trial period. To avoid stress after the trial period, rats were decapitated.

Outcome measurement

Blood samples were drawn from the rat vena coccygeal and measured for glucose concentration after acclimatization (Da), after alloxan induction (Di), day 7 of intervention (D7), and day 14 of intervention (D14).

Statistical analysis

Statistical Product and Service Solutions (SPSS) 22.0 software was used for all statistical analyses. Changes in blood glucose levels within the group were analyzed using paired T-test. The One-way ANOVA test was used to examine the mean reductions in blood glucose levels on days 7 and 14 following the intervention. Statistical significance was defined as a $p < 0.05$.

RESULTS

The average level of blood glucose levels in each group after induction, day 7 of intervention, and day 14 of intervention (Di; D7; D14) were as follows: placebo group (300 mg/dL; 243.83 mg/dL; 222.16 mg/dL), glibenclamide group (224.5 mg/dL; 170.33 mg/dL; 99.33 mg/dL), fish oil group (214.67 mg/dL; 144.33 mg/dL; 114.33 mg/dL), and krill oil group (279.16 mg/dL; 175.83 mg/dL; 99 mg/dL) (Figure 1).

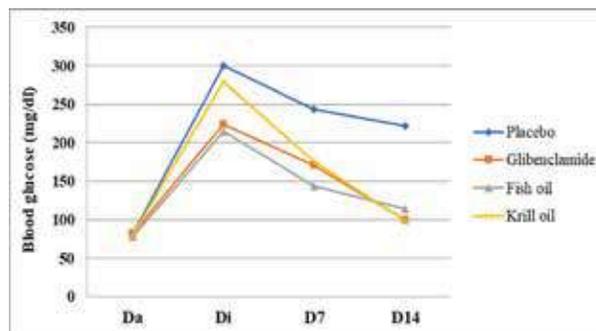


Figure 1. Changes in blood glucose level within-group after acclimatization (Da), after alloxan induction (Di), day 7 of intervention (D7), and day 14 of intervention (D14).

Changes in blood glucose levels after induction–day 7 of intervention (Di–D7) and after induction–day 14 of intervention (Di–D14) in each group were analyzed using paired T-test. The result showed that the blood glucose levels in each group were significantly decreased following the 14-days intervention period (Figure 2).

Mean reduction of blood glucose at day 7 and day 14 after intervention between groups were compared using the One-Way ANOVA test. The result showed that there was a significant difference in the mean reduction of blood glucose level between groups at day 7 after intervention ($F(3,20) = 4.513, p=0.014$) and day 14 after intervention ($F(3,20) = 19.794, p<0.001$), respectively. Post-hoc comparisons indicated that the mean reduction of blood glucose levels in group 4 (krill oil) was significantly different from all other groups on day 7 and day 14 after the intervention.

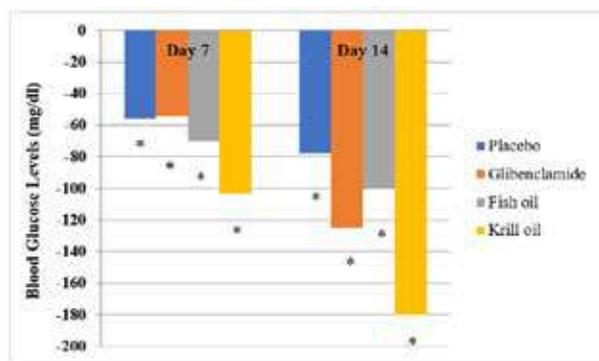


Figure 2. The reduction of blood glucose levels in D7 and D 17 in each group. Changes were compared with the glucose level at Di. * $p < 0.05$)

DISCUSSION

Our study revealed that supplementation of krill oil and fish oil for 7-14 days reduced blood sugar levels significantly, but the greatest decrease occurred in the krill oil group. Krill oil is high in omega-3 phospholipids, making it an excellent supply of omega-3 fatty acids

and choline from the phospholipid head group (8). In animal trials, omega-3 PUFA supplementation enhanced insulin sensitization, possibly through higher levels of adiponectin, a newly discovered protective risk factor, and decreased inflammation. Supplementation with omega-3 PUFAs was also hypothesized to improve glycemic control. Although the mechanisms are unknown, animal models have revealed several potential mechanisms, including increased hepatic insulin sensitivity via fatty acid oxidation and lipogenesis reduction, increased adipocytokine production, direct and indirect anti-inflammatory effects, and associated improvements in insulin sensitivity in the liver, muscle, and adipose tissue (14).

Krill oil has a different molecular form from fish oil. Omega-3 fatty acids found in krill oil are phospholipid-bound. Omega-3 fatty acids are triglyceride-bound, regardless of the source (8). DHA and more specifically, EPA had a greater bioavailability when omega-3 fatty acids were given as marine phospholipids, as observed in mice and humans (15,16). This may account for the higher reduction in blood glucose levels observed in the krill oil group compared to the fish oil group.

By scavenging free radicals and limiting lipid peroxidation, antioxidants play a critical role in protecting against molecular oxidative damage. Natural antioxidants are found in a wide variety of natural products, including fruit, vegetables, and seafood (17). Astaxanthin, which is found in krill oil, is presently recognized as the strongest antioxidant carotenoid. Astaxanthin can quench singlet oxygen, scavenge oxygen free radicals directly, inhibit fatty acid chain reactions, and exhibit significant antioxidant activity. It efficiently protects against oxidative stress-induced damage and lipid peroxidation, boosts the body's antioxidant capacity, and inhibits the formation of advanced glycation end products (AGE) (18-20). A previous study has demonstrated that alloxan-induced diabetic rats had an increase in blood glucose levels and a significant decrease of enzymatic and non-enzymatic antioxidants. The injection of astaxanthin to these diabetic rats resulted in a considerable drop in glycemia and a return to a near-normal antioxidant state (17).

In the current study, we used alloxan-induced hyperglycemic rats. The hyperglycemic effect of alloxan occurs in two ways. First, alloxan inhibits glucose-induced insulin release selectively by inhibiting glucokinase, the beta cell's glucose sensor. Second, it induces insulin-dependent diabetes by triggering the generation of ROS, which results in the selective necrosis of beta cells (21).

Chronic hyperglycemia is a key determinant in the pathogenesis of DM. In Type 1 DM (T1DM), hyperglycemia-induced increased ROS generation induces the release of inflammatory cytokines and promotes apoptosis in pancreatic cells, resulting in decreased insulin output. Hyperglycemia-induced ROS generation affects insulin sensitivity and signaling in insulin-responsive tissues in Type 2 DM (T2DM) (22). The development of vascular complications occurs as a result of several mechanisms, including activation of the polyol and hexosamine pathways, activation of protein kinase C (PKC), increased oxidative stress, increased production of AGE, and increased synthesis of growth factors, cytokines, and angiotensin II (23,24). Hyperglycemia increases the development of diacylglycerol (DAG), PKC, and NAD(P)H-oxidase, resulting in the creation of ROS and oxidative stress in diabetes (6,25). Additionally, DM depletes the body's antioxidative defensive ability. Antioxidants, both enzymatic and non-enzymatic, play a critical function in the oxidation process by scavenging or inhibiting the production of ROS (17).

CONCLUSION

Supplementation of Krill oil for 7-14 days can significantly reduce blood glucose levels in hyperglycemic rats. Thus, it has the potential to inhibit the progression of diabetes complications. Further investigation on the effect of Krill oil on ROS production and the significant sample test in a cohort method is needed to confirm this statement.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Gunawan VA, Soetjipto H, Mustika A. Hypoglycemic and Antioxidant Activity of *Petiveria alliacea* in Diabetic Rat Models. *Biomol Heal Sci J*. 2020;3(1):19.
2. Muharam G, Rezady H, Plumeriastuti H. Influence of Pare Leaves Extract (*Momordica Charantia*) on Follicles Ovary in Rat (*Rattus Norvegicus*) Due to The Effect of Hyperglycemic Condition. *OVOZOAJ Anim Reprod*. 2019;8(1).
3. Lathifah NL. Hubungan Durasi Penyakit dan Kadar Gula Darah Dengan Keluhan Subyektif Penderita Diabetes Mellitus. *J Berk Epidemiol*. 2017;5(2):231-239.
4. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-281.
5. Sudarmaji WP, Nursalam N, Wulandari S. Identification of Nursing Problems in Hospitalized Patients with Diabetes Mellitus. *J Ners*. 2020;15(2).
6. Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Dos Anjos PMF, Nogueira-Machado JA. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications review-Article. *Cell Death Dis*. 2018;9(2).
7. Prawitasari DS, Safitri I, Notopuro H. Effects of Golden Sea Cucumber Extract (*Stichopus Hermanii*) on Fasting Blood Glucose, Plasma Insulin, and MDA Level of Male Rats (*Rattus Norvegicus*) Induced with Streptozotocin. *Folia Medica Indones*. 2019;55(2):107.
8. Burri L, Heggen K, Storsve Ab. Higher Omega-3 Index After Dietary Inclusion of Omega-3 Phospholipids Versus Omega-3 Triglycerides In Alaskan Huskies. *Vet World*. 2020;13(6):1167-1173.
9. Chasanah F, Andriyono S. Lipid Analysis of Some Potential Microalgae for Food Supplement Candidate. *Explor Conserv Biodivers*. 2015;276.
10. Davinelli S, Nielsen ME, Scapagnini G. Astaxanthin in skin health, repair, and disease: A comprehensive review. *Nutrients*. 2018;10(4):1-12.
11. Deveci G, Tek NA. A Mini-Review of Astaxanthin and Oxidative Stress in Aging. *J Aging Sci*. 2019;7(3):1-13.

12. de Viteri MS, Hernandez M, Bilbao-Malavé V, Fernandez-Robredo P, González-Zamora J, Garcia-Garcia L, et al. A higher proportion of eicosapentaenoic acid (EPA) when combined with docosahexaenoic acid (DHA) in omega-3 dietary supplements provides higher antioxidant effects in human retinal cells. *Antioxidants*. 2020;9(9):1-16.
13. Acharya P, Talahalli RR. Aging and Hyperglycemia Intensify Dyslipidemia-Induced Oxidative Stress and Inflammation in Rats: Assessment of Restorative Potentials of ALA and EPA + DHA. *Inflammation*. 2019;42(3):946-52.
14. Itsiopoulos C, Marx W, Mayr HL, Tatucu-Babet OA, Dash SR, George ES, et al. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in the management of type 2 diabetes mellitus: A narrative review. *J Nutr Intermed Metab*. 2018;14:42-51.
15. Rossmesl M, Macek J, Jilkova Z, Kuda O, Jelenik T, Medrikova D, Stankova B, et al. Metabolic effects of n-3 PUFA as phospholipids are superior to triglycerides in mice fed a high-fat diet: Possible role of endocannabinoids. *PLoS One*. 2012;7(6):1-13.
16. Schuchardt J, Schneider I, Meyer H, Neubronner J, von Schacky C, Hahn A. Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations - A comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil. *Lipids Health Dis*. 2011;10:1-7.
17. Sila A, Kamoun Z, Ghilissi Z, Makni M, Nasri M, Sahnoun Z, et al. Ability of natural astaxanthin from shrimp by-products to attenuate liver oxidative stress in diabetic rats. *Pharmacol Reports*. 2015;67(2):310-316.
18. Yang M, Chen Y, Zhao T, Wang Z. Effect of astaxanthin on metabolic cataract in rats with type 1 diabetes mellitus. *Exp Mol Pathol*. 2020;113:104372.
19. Sila A, Ghilissi Z, Kamoun Z, Makni M, Nasri M, Bougatef A, et al. Astaxanthin from shrimp by-products ameliorates nephropathy in diabetic rats. *Eur J Nutr*. 2015;54(2):301-307.
20. Dose J, Matsugo S, Yokokawa H, Koshida Y, Okazaki S, Seidel U, et al. Free radical scavenging and cellular antioxidant properties of astaxanthin. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):1-14.
21. Al-Awar A, Kupai K, Veszelka M, Szucs G, Attieh Z, Murlasits Z, et al. Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models. *J Diabetes Res*. 2016;2016.
22. Landon R, Gueguen V, Petite H, Letourneur D, Pavon-Djavid G, Anagnostou F. Impact of Astaxanthin on Diabetes Pathogenesis and Chronic Complications. *Mar Drugs*. 2020;18(7):1-20.
23. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058-1070.
24. Yan LJ. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: From reductive stress to oxidative stress. *J Diabetes Res*. 2014;2014.
25. Christian Rask-Madsen and George L. King. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab*. 2013;17(1):20-33.

Frailty levels in non-institutionalized older adults and sociodemographic characteristics

Niveles de fragilidad en el adulto mayor no institucionalizado y características sociodemográficas

María Victoria Quintero-Cruz¹, Yaneth Herazo-Beltrán², Miguel Terán-Martínez³, Lay Viecco-Montero⁴, Alexander Coronel-Verdecia^{1,5}, Yecid Villegas-Padilla⁶, Jorgina Cure Manchego⁷

SUMMARY

Introduction: Frailty in older adults is a public health challenge and a priority, given its effects on the functional decline of individuals. Several factors account for its occurrence, including individual aspects. **Purpose:** To determine frailty levels and their association with sociodemographic characteristics in non-institutionalized older adults. **Method:** A cross-sectional study was conducted on a sample consisting of 2 374 non-institutionalized adults older than 60 years from the Caribbean region of Colombia. The subjects were selected using probabilistic methods; patients with physical and mental disabilities were excluded. The frailty levels were determined based on the five criteria proposed by Fried. **Results:** The average age of the subjects was 72.2 ± 7.3 years, and the frailty frequency was 20.2 % among women and

25.1 % among men. Sex and age were found to be associated with frailty levels ($p < 0.05$). The risk of frailty was lower in women than in men ($OR = 0.54$; $CI\ 95\ \% = 0.41-0.71$). Subjects older than 85 years showed a frailty risk 1.95-fold higher than that of the younger subjects. ($OR = 1.95$; $CI\ 95\ \% = 1.3-2.92$). **Conclusion:** A high frequency of frailty was found in older adults, with a significant percentage of pre-frail subjects. Identifying frailty is essential for decision-making and individualization of a treatment since it is closely related to adverse health events.

Keywords: Frailty, older adults, aging.

RESUMEN

Introducción: La fragilidad en el adulto mayor constituye un desafío y prioridad para la salud pública por sus efectos en el deterioro funcional de los individuos. Diversos factores explican su frecuencia,

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.7>

ORCID: 0000-0001-9132-4016¹
ORCID: 0000-0003-3752-4353²
ORCID: 0000-0001-7484-2014³
ORCID: 0000-0002-8232-1689⁴
ORCID: 0000-0003-1579-3704⁵

¹Universidad Simón Bolívar, School of Health Sciences, Barranquilla, Colombia.

²Universidad Simón Bolívar, School of Health Sciences, Barranquilla, Colombia.

³Universidad Simón Bolívar, School of Health Sciences, Barranquilla, Colombia; ²Universidad de Córdoba, Montería, Colombia.

Recibido: 26 de mayo 2021
Aceptado: 8 de agosto 2021

⁴Universidad Simón Bolívar, School of Health Sciences, Barranquilla, Colombia. Universidad de Santander, Valledupar, Colombia.

⁵Universidad Simón Bolívar, School of Health Sciences, Barranquilla, Colombia.

⁶Universidad Simón Bolívar, School of Health Sciences, Barranquilla, Colombia. Universidad del Atlántico, Barranquilla, Colombia

⁷Universidad Simón Bolívar, School of Health Sciences, Barranquilla, Colombia

Corresponding author: María Victoria Quintero-Cruz
E-mail: mquintero1@unisimonbolivar.edu.co
Address: Carrera 59 # 59-65. Barranquilla, Colombia

entre ellos, los aspectos individuales. **Objetivo:** Determinar los niveles de fragilidad y su relación con características sociodemográficas en adultos mayores no institucionalizados. **Método:** Se realizó un estudio de corte transversal con una muestra de 2 374 adultos mayores de 60 años, no institucionalizados de la región caribe colombiana. La selección se realizó mediante métodos probabilísticos; se excluyeron a las personas con discapacidad física y mental. Los niveles de fragilidad fueron determinados de acuerdo a los cinco criterios propuestos por Fried. **Resultados:** La edad promedio fue de $72,2 \pm 7,3$ años. La frecuencia de fragilidad fue del 20,2 % en mujeres y el 25,1 % en hombres. Se encontró relación entre el sexo y el rango de edad con los niveles de fragilidad ($p < 0,05$). Las mujeres presentaron menor riesgo de fragilidad que los hombres ($OR = 0,54$; $IC\ 0,41-0,71$). Los sujetos mayores de 85 años mostraron 1,95 veces más riesgo de fragilidad que aquellos con una edad inferior a la referenciada. ($OR = 1,95$; $IC\ 1,3-2,92$). **Conclusión:** Se halló una alta frecuencia de fragilidad en la población adulta mayor con porcentaje considerable de ancianos prefragiles. La identificación de la fragilidad es un imperativo para la toma de decisiones y para la individualización del manejo, debido a su relación estrecha con situaciones adversas de salud.

Palabras clave: Fragilidad, adulto mayor, envejecimiento.

INTRODUCTION

Aging is a complex process occurring in living organisms. In human beings, specifically, aging begins at birth and results in the gradual loss of adaptability, functional decline, and, finally, death (1). Over the past years, adult populations >60 years of age have increased worldwide. This growth occurs within the context of a phenomenon called demographic transition, in which a population shifts from high to low birth and death rates, which results in its aging, i.e., an increase in the proportion of older adults (2,3).

According to the World Health Organization (WHO), the proportion of people older than 60 years will almost double between 2015 and 2050, with an increase from 12 % to 22 %, and by 2050, 80 % of older adults (OA) will live in low and middle-income countries (4). In Colombia, this age group showed an annual growth of 3.5 %, and in 2020, the proportion was 20 people older than 59 years per 100 people in the economically active age (5). These figures show that the

demographic transition is already taking place in Latin America and is leading to the occurrence of the frailty syndrome, which is associated with several factors, including sociodemographic characteristics (2).

Frailty is defined as a clinical state characterized by an increased vulnerability of the individual to endogenous or exogenous stressing factors; it is a predictor for adverse events affecting the health and wellbeing of OA, such as a decline in their functional capacity, falls, higher likelihood of institutionalization, and death (6,7). The prevalence of frailty varies worldwide; in China, it is 12.1 % in women and 7.7 % in men and increases over age, reaching 26 % in people aged ≥ 80 years and 4.3 % in people between 60 and 64 years of age (8). This finding is confirmed by other studies such as the one performed by Rohrmann, which reports prevalence values between 4 % and 59 %, being higher among women than in men (9). On the other hand, Hewitt et al. (10) found prevalence levels between 31.3 % and 45.8 % for pre-frailty and between 10.4 % and 37.0 % for frailty.

Frailty in OA increases the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and decreases the tolerance to acute disease. As a result, mortality rates associated with COVID-19 are higher, reaching 10.0 % for adults older than 65 years when compared to 4.9 % for adults younger than 65 years of age (12). Owing to the adverse effects associated with frailty, its assessment should be prioritized in all OA healthcare settings. The five measurement components for frailty proposed by Linda Fried (2) include unintentional weight loss, exhaustion, muscle weakness, slow gait speed, and a low level of physical activity. The purpose of this study was to determine the prevalence of frailty and the relationship between frailty levels and the sociodemographic characteristics of OA in the Caribbean region of Colombia.

METHODS

Study design and population

A descriptive cross-sectional study of the period was conducted, and the variables were

measured based on the frailty criteria proposed by Linda Fried (2). The study population consisted of 28 933 OA who attended daycare centers and health promotion programs in 5 municipalities of the Caribbean region of Colombia. A sample of 2 374 OA who were 60 years or older was selected based on probabilistic and random sampling methods. The sample was defined considering a confidence interval of 95 %, a power of 80 %, an error of 5 %, and a prevalence of frailty of 15.2 %. OA with physical and mental disabilities was excluded. The study was conducted from September to November 2019.

Procedures

Each participating institution provided the required physical space to assess and interview the participants. During the first meeting, the researchers explained the purpose of the research project and the procedure, and the participants signed an informed consent form before the interview and physical examination. In the first part of the survey, personal information such as sex, age, socioeconomic stratum, and marital status was collected.

The frailty questionnaire was then applied according to the five (5) criteria proposed by Fried and Watson (2). Unintentional weight loss over the last 3 months was measured with a question from the Mini Nutritional Assessment Questionnaire, which assessed weight loss >3 kg, weight loss between 1 and 3 kg, and no weight loss. Participants reporting weight loss over the last 3 months or those with a BMI of <21 kg/m² were classified as frail. Low energy or exhaustion was assessed based on the replies to two questions from the CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression) scale, which inquired whether the OA felt exhausted when performing any kind of activity or felt unmotivated to do anything over the past week. The possible answers to these questions were based on a Likert scale, in which “never or almost never” scores 0 points, “sometimes” (between 1 and 2 days) scores 1 point, “frequently” (between 3 and 4 days) scores 2 points, and “almost or almost always” (between 5 and 7 days) scores 3 points. Participants who answered “frequently” (between 3 and 4 days) or “always or almost always” (between 5 and 7 days) to any of these

two questions were classified as frail.

To determine low gait speed, a gait speed test was performed over 4.5 meters, adjusted by sex and height, as established by Fried. Two measurements were taken, and the cut-off point was 20 % of the shortest time (seconds) taken by the patients to complete the distance. Muscle strength was determined using a manual dynamometer, specifically, a CAMRY EH101 electronic dynamometer. A detailed explanation of the test was previously given to the participants who were sitting on a chair and were asked: “Which is your dominant hand?” The test was then performed with their shoulder and forearm in a neutral position and 90-degree elbow flexion. Maximal grip strength was maintained for 3 seconds; 2 attempts were made with each hand, with 1-minute pauses between each repetition. The highest value was selected. A decrease by 20 % with respect to the cut-off point adjusted by body height and sex was considered a sign of frailty.

Reuben’s hierarchical physical activity questionnaire was used to determine the level of physical activity. According to their level of physical activity, the subjects were asked the following questions: Do you indulge in any sports activity, or do you practice any physical exercise that causes you to sweat or experience breathing difficulty? Do you walk between nine and twenty blocks without pause at least three times a week? Do you walk less than eight blocks without pause at least three times a week? Or, is it “none of the above?” i.e., the patient did not perform any physical activity. Physically inactive OA, i.e., subjects answering “none of the above,” were considered frail.

The participants were considered frail if they had three or more components of frailty, pre-frail if they met one or two frailty criteria, and non-frail if they did not meet any of the criteria. The questionnaire showed an intraclass correlation coefficient of 0.77 and an internal consistency of 0.78 (13). No studies were found on the reproducibility of the questionnaire in Latin America. This investigation complied with Resolution 008430 of 1993 () and was approved by the Academic Committee of the Master in Physical Activity and Health.

Statistical analysis

Qualitative variables were presented as absolute frequencies and percentages. Quantitative variables were analyzed by estimating mean and standard deviation values. To determine the relationship between frailty levels and sociodemographic characteristics, Chi-square test, and logistic regression analysis was performed to estimate the odds ratio (OR) and their 95 % confidence intervals (CI); the method to select variables during the multivariate logistic regression analysis was Enter, all variables were entered in a single step. SPSS version 24 statistical package was used (licensed by Universidad Simón Bolívar). Statistical significance was $p < 0.05$.

RESULTS

Table 1 shows the general characteristics of OA. The mean age of the participants was 72.2 ± 7.3 years; over half of the subjects were women (53.5 %), and 64 % were between 60 and 74 years of age.

Table 1

Baseline characteristics of the older adults

VARIABLES	FREQUENCY	PERCENTAGE
Sex:		
Female	1 269	53.5
Male	1 105	46.5
Age range		
60–74 years	1 519	64.0
75–84 years	710	29.9
>85 years	145	6.1
Marital status		
In a relationship	944	39.8
Single	1 430	60.2
Socioeconomic stratum		
Stratum: low	2 217	93.4
Stratum: high	157	6.6

Regarding the frailty phenotype illustrated in Figure 1, 65.6 % (CI 95 %: 64 %–67 %) of subjects were categorized as pre-frail and 22.5 % (CI 95 %: 21 %–24 %) as frail. Furthermore, 31 % of the

participants reported having lost weight over the last 3 months, and 14.6 % reported having low energy levels or feeling exhausted “frequently”/ “always or almost always.” Concerning physical activity, 77.2 % of the subjects declared that they exercised at least three times a week. As regards their grip strength, 67.6 % demonstrated muscle weakness during the test, and 35.2 % of the subjects showed a decrease in gate speed.

Table 2 shows that the frailty levels were significantly associated with sex and age range. A higher prevalence of frailty was observed in men (25.1 %) than in women (20.2 %) ($p = 0.001$). As for the age range, 29.7 % of the frail individuals were older than 85 years, showing significant differences when compared with subjects between 60 and 74 years of age (20.3 %) and those between 75 and 84 years of age (25.6 %) ($p = 0.001$). However, the frailty levels were not observed to be associated with marital status and socioeconomic strata ($p > 0.05$). The relationship between the patients’ frailty levels and their general characteristics was analyzed, considering the statistical OR with 95 % CI as a reference. Women evidenced a lower frailty risk than men [OR = 0.54; (95 % CI 0.41–0.71)]. On the other hand, subjects older than 85 years showed a 1.95-fold higher risk of frailty than those younger than the reference age. [OR = 1.95; (CI 1.3–2.92)].

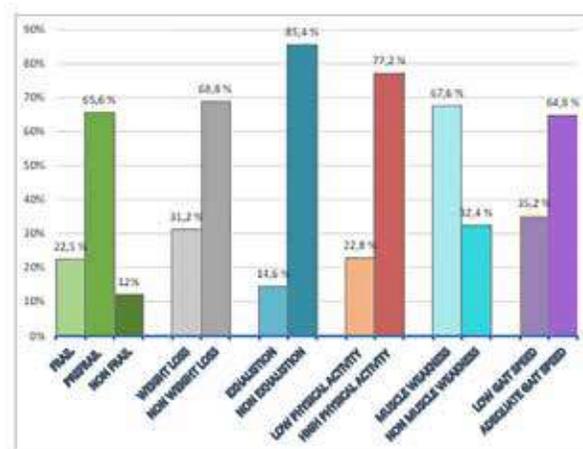


Figure 1. Frailty levels and frailty criteria in older adults.

Table 2
Association between frailty levels and sociodemographic characteristics of older adults

	Frail	Frailty levels Pre-frail	Non-frail	OR (CI 95 %)	p-value
Sex					
Female	256 (20.2 %)	824 (64.9 %)	189 (14.9 %)	1	0.0001
Male	277 (25.1 %)	733 (66.3 %)	95 (8.6 %)	0.54 (0.41-0.71)	
Age range					
60–74 years	308 (20.3 %)	1003 (66 %)	208 (13.7 %)	1	0.0001
75–84 years	182 (25.6 %)	457 (64.4 %)	71 (10)	1	
>85 years	43 (29.7 %)	97 (66.9 %)	5 (3.4)	1.95 (1.3-2.92)	
Marital status					
In a relationship	221 (23.4 %)	595 (63 %)	128 (13.6 %)		0.06
Single	312 (21.8 %)	962 (67.3 %)	156 (10.9 %)	0.77 (0.59-0.99)	
Socioeconomic stratum					
Stratum: low	497 (22.4 %)	1462 (65.9 %)	258 (11.6 %)	1.48 (0.95-2.31)	0.16
Stratum: high	36 (22.9 %)	95 (60.5 %)	26 (16.6 %)		

DISCUSSION

This study attempted to determine the frequency of frailty among OA living in a community and its relationship with sociodemographic characteristics. The results were consistent with those reported in literature worldwide, which vary depending on different factors such as health conditions and place of residence. Frailty is considered a dynamic process resulting from medical, social, and personal conditions that interact with the normal and pathological aging processes (14).

Studies performed on OA living in communities have revealed an association between frailty, older age, female sex, and education level, among others (7,15). In China, Ma et al. (7) found that frailty was more frequent in women than in men (12.1 % and 7.7 %, respectively), reaching higher levels among subjects over 80 years of age, whereas our study found a higher prevalence in men (25.1 %) than in women (20.2 %). However, both studies consistently report a higher prevalence of frailty among older people. In Poland, Jankowska et al. (15) used the Edmonton Frail Scale and found significant differences in terms of age and educational level. Subjects with higher frailty levels had an average age of 79.3 ± 8 years as opposed to those aged 68.5 ± 4.7 years who were considered non-frail.

These results confirm that old age is a predicting factor for frailty.

Rivas-Ruiz et al. (16) carried out a study in two Spanish regions and reported an association between frailty and sex (OR: 1.98; 95 % CI: 1.37–2.86), which was also found in this research. While women were observed to be at a higher risk for frailty in the Spanish study, our study reported a higher risk for men. The differences can be explained by the cultural and social conditions of the participants, factors that were not included in this study; even though men experience higher rates of years of potential life lost due to chronic diseases than women (17), and these chronic diseases are health conditions that increase the risk for frailty (18).

Frailty prevalence ranges between 13.6 % (19) and 26.2 % (16), and the value obtained in this study falls within this range. Most studies report a frequency of pre-frailty higher than 50 %; 52 % was reported for OA in Brazil (20) and 55.6 % in Peru (19). Both studies highlight the increase in the number of older adults with at least one or two indicators of frailty, which is why OA should be continuously assessed in the environments in which they receive clinical or community healthcare. In this way, people at risk for frailty can be identified early so that measures to intervene and prevent their progression to frailty can be applied (21). In Colombia, the

prevalence is 17.9 % for frailty and 63.3 % for pre-frailty (22).

With regard to the evaluated frailty criteria, most of the participants were found to present low muscle strength. When comparing these results with the ones reported by other authors using the Fried phenotype to assess frailty, this criterion was found to yield high frequencies, for example, 51.2 % in the study by Alcalá et al. (23). Grip strength is considered an important health indicator, given its capacity to predict performance during daily activities and functional independence (24). Moreover, it is important to stratify cardiovascular and metabolic risk in healthy subjects and those with aging-associated diseases (25).

The decrease in grip strength observed in participants who reported having followed the recommendations on physical activity may be explained by the low frequency of strength training when compared with the high frequency of aerobic activities, such as walking and dancing. Muscle strength training is an essential component of exercising programs for OA since it complements the positive effects of aerobic training on the individuals' physical condition, health, and general wellbeing (27).

One of the limitations of this study is its cross-sectional design, which hinders the establishment of causal relationships between the study variables; however, this design contributes to the development of hypothetical relationships between the variables. A wide range of frailty determinants has not been included in the study, given their multicausal nature. However, the use of Fried's criteria has enhanced the likelihood of estimating the frequency of frailty among OA, which can be used as a basis for the setting of goals and health intervention strategies for this age group. This aspect is highly relevant for Colombia since its population demonstrates progressive and accelerated aging.

Based on these results, it is proposed to continue conducting cohort studies to follow up the participants, analytical studies that account for socio-cultural factors on frailty between men and women, as well as experimental studies that determine the effect of multicomponent interventions on the fragility and pre-frailty.

CONCLUSION

Identifying the prevalence of frailty and the associated sociodemographic factors such as sex, age, marital status, and socioeconomic stratum will help in raising the interest of healthcare professionals. This kindled interest will in turn have an impact on the decision-making process and encourage individualization of healthcare for OA. Such personalized healthcare is the need of the hour, considering the close relationship between frailty and the development of limitations, dependence, and disability, which have harmful effects on the subjects, their family, and the healthcare system. Managing frailty should be a priority for the country's public healthcare system, which is why the information collected in this study is expected to serve as the basis for the design and implementation of health promotion and disease prevention programs to ensure healthy aging. These measures are in line with the Decade of Healthy Aging (2020–2030) proposed by WHO and can ultimately augment the quality of life for human beings.

Acknowledgements

The authors would like to thank the OA who participated in the study, the health centers caring for this population, and Universidad Simón Bolívar for their contribution toward the development of this study.

REFERENCES

1. Spirduso WW. *Dimensões físicas do envelhecimento*: Editora Manole Ltda; 2005.
2. Molés JM, Lavedán SA, Jürschik GP, Nuin OC, Botigué ST, Maciá SL. Estudio de fragilidad en adultos mayores: diseño metodológico. *Gerokomos*. 2016;27(1):8-12.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults evidence for a phenotype. *J Gerontol Biol Sci Med*. 2001;56(3):M146-M157.
4. Organización Mundial de la Salud. *Envejecimiento y salud*. Ginebra; 2018. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>
5. Ministerio de Salud y Protección Social. Sala

- situacional de la Población Adulta Mayor. Bogotá; 2019. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/PS/sala-situacional-poblacion-adulta-mayor.pdf>
6. Carneiro JA, Cardoso RR, Durães MS, Guedes MCA, Santos FL, Costa FMD, et al. Frailty in the elderly: prevalence and associated factors. *Rev Bras Enferm.* 2017;70(4):747-752.
 7. Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in Older Persons. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(3):293-303.
 8. Ma L, Tang Z, Zhang L, Sun F, Li Y, Chan P. Prevalence of Frailty and Associated Factors in the Community-Dwelling Population of China. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(3):559-564.
 9. Rohrmann S. Epidemiology of Frailty in Older People. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1216:21-27.
 10. Hewitt J, Long S, Carter B, Bach S, McCarthy K, Clegg A. The prevalence of frailty and its association with clinical outcomes in general surgery: A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2018;47(6):793-800.
 11. Hubbard RE, Maier AB, Hilmer SN, Naganathan V, Etherton-Beer C, Rockwood K. Frailty in the face of COVID-19. *Age Ageing.* 2020;49(4):499-500.
 12. Vellas C, Delobel P, de Souto Barreto P, Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(7):685-691.
 13. Alqahtani BA, Nasser TA. Assessment of frailty in Saudi community-dwelling older adults: validation of measurements. *Ann Saudi Med.* 2019;39(3):197-204
 14. Kotsani M, Aromatarario O, Labat C, Vançon G, Fréminet A, Mejri M, et al. A Simple Questionnaire as a First-Step Tool to Detect Specific Frailty Profiles: The Lorraine Frailty-Profiling Screening Scale. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(7):730-738.
 15. Jankowska-Polańska B, Uchmanowicz B, Kujawska-Danecka H, Nowicka-Sauer K, Chudiak A, Dudek K, et al. Assessment of frailty syndrome using Edmonton frailty scale in Polish elderly sample. *Aging Male.* 2019;22(3):177-186.
 16. Rivas-Ruiz F, Machón M, Contreras-Fernández E, Vrotsou K, Padilla-Ruiz M, Díez Ruiz AI, et al. Prevalence of frailty among community-dwelling elderly persons in Spain and factors associated with it. *Eur J Gen Pract.* 2019;25(4):190-196.
 17. Departamento del Atlántico. Secretaría de Salud. Análisis de Situación de Salud con el modelo de Determinantes Sociales de Salud Departamento del Atlántico, 2020. Barranquilla; 2020.
 18. Monaco A, Palmer K, Marengoni A, Maggi S, Hassan TA, Donde S. Integrated care for the management of aging-related non-communicable diseases: current gaps and future directions. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(7):1353-1358.
 19. Chuquipoma-Quispe LI, Lama-Valdivia JE, La Cruz-Vargas D, Jhony A. Factores asociados al síndrome de fragilidad en adultos mayores que acuden a consulta externa de Geriátría del Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima-Perú. *Acta Méd Peruana.* 2019;36(4):67-273.
 20. Dos Santos Tavares DM, de Freitas Corrêa TA, Dias FA, Dos Santos Ferreira PC, Sousa Pegorari M. Frailty syndrome and socioeconomic and health characteristics among older adults. *Colomb Med (Cali).* 2017;48(3):126-131.
 21. Pritchard JM, Kennedy CC, Karampatos S, Ioannidis G, Misiaszek B, Marr S, et al. Measuring frailty in clinical practice: a comparison of physical frailty assessment methods in a geriatric out-patient clinic. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):264.
 22. Ocampo-Chaparro JM, Reyes-Ortiz RA, Castro-Flórez X, Gómez F. Frailty in older adults and their association with social determinants of health. The SABE Colombia Study. *Colomb Med (Cali).* 2019;50(2):89-101.
 23. Alcalá MV, Puime AO, Santos MT, Barral AG, Montalvo JI, Zunzunegui MV. Prevalencia de fragilidad en una población urbana de mayores de 65 años y su relación con comorbilidad y discapacidad (Disability). *Aten Primaria.* 2010;42(10):520-527.
 24. Lera L, Albala C, Leyton B, Márquez C, Angel B, Saguez R, et al. Reference values of hand-grip dynamometry and the relationship between low strength and mortality in older Chileans. *Clin Interv Aging.* 2018;13:317-324.
 25. Carbone S, Kirkman DL, Garten RS, Rodriguez-Miguel P, Artero EG, Lee DC, et al. Muscular Strength, and Cardiovascular Disease: An updated state-of-the-art narrative review. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(5):302-309.
 26. Amireault S, Baier JM, Spencer JR. Physical Activity Preferences Among Older Adults: A Systematic Review. *J Aging Phys Act.* 2018:1-12.
 27. Fragala MS, Cadore EL, Dorgo S, Izquierdo M, Kraemer WJ, Peterson MD, et al. Resistance training for older adults: Position statement from the national strength and conditioning association. *J Strength Cond Res.* 2019;33(8):2019-2052.

Stimulus from the activator agent *Solanum melongena L.* on sperm quality through the lipid profile of *Rattus norvegicus* with hyperlipid induction

Estímulo del agente activador *Solanum melongena L.* sobre la calidad del esperma a través del perfil lipídico de *Rattus norvegicus* con inducción hiperlipídica

Rinza Rahmawati Samsudin^{1a*}, Nur Vita Purwaningsih^{2b}, Rahma Widyastuti^{3b}

SUMMARY

Introduction: A high-fat diet and obesity, promoted by an unhealthy lifestyle, affect the structure of spermatozoa. The study aims to determine the effect of using purple eggplant on improving lipid profile and sperm quality as an alternative to traditional medicine of *Rattus norvegicus*. **Methods:** This type of research is a laboratory experiment using a post-test with a control group design. Twenty-eight *Rattus norvegicus* were divided into four groups. The number of spermatozoa was calculated by sucking the sperm stock solution using a hemocytometer suction. **Results:** The high cholesterol and distilled water (G1), high

cholesterol and purple eggplant 100 mg/kg BW (G2), and high cholesterol and purple eggplant 200 mg/kg BW (G3) groups had higher body weight compared to the standard feed and distilled water (G0) group. The G1 group had the highest body weight (136.25±0.901 grams) and cholesterol levels (168.13±1.797 mg/dL). Moreover, G3 group (159.38±1.253 mg/dL) had lower cholesterol levels compared to G2 group (152.25±10.31 mg/dL). The G3 group (35.00x10⁶±0.500) had the highest mean sperm count, followed by G1, G2, and G0 groups (33.25x10⁶± 0.675, 32.75x10⁶±0.366, 31.38x10⁶±0.680, respectively). **Conclusion:** The purple eggplant extract was able to reduce cholesterol levels and increase sperm count.

Keywords: Purple eggplant, body weight, cholesterol levels, sperm count

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.8>

ORCID ID: 0000-0002-3183-4644¹

ORCID ID: 0000-0003-0828-7862²

ORCID ID: 0000-0002-3784-1466³

^aDivision of Biochemistry, Department of Medical Laboratory Technology, Faculty of Health Science, Muhammadiyah University of Surabaya, Surabaya 60113, Indonesia

^bDivision of Clinical Chemistry, Department of Medical Laboratory Technology, Faculty of Health Science, Muhammadiyah University of Surabaya, Surabaya 60113, Indonesia

Recibido: 18 de noviembre 2021

Aceptado: 1 de diciembre 2021

Corresponding Author: Rinza Rahmawati Samsudin, M.Sc.
Division of Biochemistry Department of Medical Laboratory Technology, Faculty of Health Science, Muhammadiyah University of Surabaya Indonesia
Sutorejo Street No. 59 Surabaya 60113, East Java, Indonesia
Tel: +628819000911; Fax: +6231-3811967
E-mail: rinzadiyanto@gmail.com

RESUMEN

Introducción: *Una dieta alta en grasas y la obesidad, promovida por un estilo de vida poco saludable, afectan la estructura de los espermatozoides. El estudio tiene como objetivo determinar el efecto del uso de berenjena morada en la mejora del perfil lipídico y la calidad del espermatozoides como alternativa a la medicina tradicional de Rattus norvegicus. Métodos:* Este tipo de investigación es un experimento de laboratorio que utiliza pos-prueba con un diseño de grupo de control. Se dividieron veintiocho Rattus norvegicus en cuatro grupos. El número de espermatozoides se calculó succionando la solución madre de espermatozoides usando una succión de hemocitómetro. **Resultados:** Los grupos fueron, colesterol alto y agua destilada (G1), colesterol alto y berenjena morada 100 mg/kg de peso corporal (G2), colesterol alto y berenjena morada de 200 mg/kg de peso corporal (G3), los cuales presentaron un mayor peso corporal en comparación con el alimento estándar y los grupos con agua destilada (G0). El grupo G1 tuvo el mayor peso corporal ($136,25 \pm 0,901$ gramos) y niveles de colesterol ($168,13 \pm 1,797$ mg/dL). Además, el grupo G3 ($159,38 \pm 1,253$ mg/dL) tuvo niveles de colesterol más bajos en comparación con el grupo G2 ($152,25 \pm 10,31$ mg/dL). El grupo G3 ($35,00 \times 10^6 \pm 0,500$) tuvo el recuento medio de espermatozoides más alto, seguido de los grupos G1, G2 y G0 ($33,25 \times 10^6 \pm 0,675$, $32,75 \times 10^6 \pm 0,366$, $31,38 \times 10^6 \pm 0,680$, respectivamente). **Conclusión:** El extracto de berenjena morada pudo reducir los niveles de colesterol y aumentar el recuento de espermatozoides.

Palabras clave: Berenjena morada, peso corporal, niveles de colesterol, recuento de espermatozoides.

INTRODUCTION

A high-fat diet and obesity, which are encouraged by an unhealthy lifestyle, affect the structure of spermatozoa and the development and health of offspring. Indeed, infertile men have been observed to have improper dietary patterns, including meal omissions, insufficient antioxidant intake, and a high energy density (1). An unhealthy hypercaloric diet, high saturated fat and trans fat intake, a high glycemic index, and low nutritional density may all be associated with increased oxidative stress, the underlying cause of obesity, intestinal dysbiosis, type 2 diabetes, and insulin resistance (2). The metabolic disorders mentioned above are associated with a decline

in fertility, primarily due to the generation of oxidative stress, which is regarded as a significant factor contributing to decreased sperm quality and an increased risk of infertility and hormonal and immunological disorders (3).

One of the leading causes of disruption of the process of spermatogenesis in the testes is the presence of free radicals (4). Free radicals can also inhibit the process of spermatogenesis because Leydig cells are disrupted to reduce levels of testosterone hormone secretion. The negative impact of free radicals on reproductive health can be overcome by giving antioxidants (5,6). Additionally, while sperm produces reactive oxygen species (ROS), an imbalance between ROS and antioxidants will harm sperm associated with male infertility, peroxy radicals, and peroxynitrite (7).

Food is the primary source of cholesterol. Dietary cholesterol is initially transported from the small intestine to the liver, where it is then redistributed to the organs that require it. The Scavenger receptor B type 1 (SR-B1) is a high-density lipoprotein (HDL) receptor on the cell surface that mediates the uptake of HDL-cholesterol ester (HDL-CE). Additionally, less than half of cholesterol is synthesized de novo. The synthesis of cholesterol is a multi-step enzymatic process. The synthesis of cholesterol begins with the transport of acetyl-CoA from the mitochondria to the cytosol. Hydroxy-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) is formed through a series of reactions and is then converted to mevalonate by HMG-CoA reductase. Finally, a series of steps will result in the formation of cholesterol (8,9). Cholesterol is a critical component of mammalian plasma membranes, where it is required for the proper permeability and fluidity of the membrane. Hypercholesterolemia is a risk factor for noninsulin-dependent diabetes, osteoarthritis, some types of cancer, and certain reproductive and metabolic disorders. Hypercholesterolemia is a lipoprotein metabolic disorder characterized by high serum low-density lipoprotein and blood cholesterol. Cholesterol is a steroid lipid found in the cell membranes and transported in the blood plasma of all animals (10).

Many studies have been conducted to identify natural substances that can protect the body from oxidative stress, such as the use of antioxidant compounds found in fruits, vegetables, and

grain plants (11-13). Antioxidants are needed to protect the body from free radical attack through protecting enzymes that repair DNA damage, therefore increasing our body's ability to regenerate itself (14). One of them is purple eggplant (*Solanum melongena L.*), one of Indonesia's medicinal plants. Purple eggplant contains alkaloid compounds in the form of glycosides, namely solanine, tomatin, and solasodine. Solasodine is a steroidal glycoalkaloid compound contained in purple eggplant and is thought to have an antifertility effect (15). The administration of purple eggplant ethanol extract could significantly reduce the percentage of rat spermatozoa motility compared to controls. Solasodine inhibits the expression of luteinizing hormone (LH) and spermatogenesis in mice (16) having high antioxidant content. Purple eggplant contains anthocyanin pigments which act as antioxidants. Anthocyanins are part of phenolic compounds, which are classified as flavonoids. Sadivola stated that the dominant anthocyanin content in purple eggplant skin is delphinidin 3-rutisinode, a purple pigment. Anthocyanin pigments are more stable under acidic conditions than basic and neutral conditions and are unstable with hot light and certain metals. Microencapsulation is one way to increase the stability of an anthocyanin compound (delphinidin 3-rutisinode) (17). This study aimed to determine the effect of using purple eggplant on the improvement of lipid profile and sperm quality as an alternative to traditional medicine.

METHODS

Research Type and Design

This study was a laboratory experiment using a post-test research design with a control group (*post-test control group design*). This study used experimental animals in the form of white male rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain. A total of 28 *Rattus norvegicus* were divided into four groups, including G0, G1, G2, and G3. G0 was only given standard feed and distilled water. G1 was only fed high cholesterol and distilled water diet. G2 was fed a high cholesterol diet and given purple eggplant with 100 mg/kg BW. G3 was fed a high-cholesterol diet with purple eggplant treatment with 200 mg/kg BW. This study was

carried out for 4 weeks.

Test Animals

The test animals selected were *Rattus norvegicus* Wistar under the inclusion criteria in the form of *Rattus norvegicus* Wistar strain, 3-4 months old, bodyweight of 150-200 g, healthy condition and no macro anatomical abnormalities, and never get any treatment. Exclusion criteria were sick rats and dead rats during the study.

Procedure for Making Purple Eggplant Extract

Fresh purple eggplant was dried in an oven at 70 °C for 24 hours and then mashed with a blender, macerated with 96 % ethanol until the macerated was clear. The results of the macerate are put into a vacuum rotatory evaporator until a thickened extract is obtained, then proceed with making a suspension at a dose of 100 mg/kg, BW and 200 mg/kg, BW, diluted by adding distilled water.

Procedure for Making High-Fat Feed

In this study, high-fat feeding was made from quail egg yolks, referring to the previous study. The yolk of the quail is separated from the white of the egg. Giving quail egg yolk to rats by induced using a gastric probe as much as 1.5 mL/head was carried out every morning for 4 weeks except for the negative control rat group, which was not induced by quail egg yolk.

Blood Sampling Procedure

The blood samples of experimental animals were taken from the hearts of rats. Before sampling, the experimental animals were fasted at night (12 hours fast). During fasting, the experimental animals were given water *ad libitum*. Animal sacrifices were made in the morning, starting with physical euthanasia techniques. To draw blood can be done directly by inserting a syringe directly into the heart and aspirating slowly.

Sperm Sampling Procedure

Spermatozoa collection of male rats begins with animal sacrifice, which is carried out in the morning, begins with physical euthanasia techniques, and then dissects their reproductive organs. The cauda epididymis was then removed and placed in a petri dish containing 0.9% sodium chloride. Additionally, the cauda epididymis was inserted into a watch glass containing 1 ml of 0.9 percent NaCl, and the proximal part of the cauda was cut slightly with scissors and the cauda was pressed slowly until secretory fluid emerged and was suspended in 0.9 percent NaCl. The suspension of spermatozoa from the cauda epididymis obtained can be used for observations, including motility, number, and morphology of spermatozoa.

Sperm Count Procedure

To determine the number of spermatozoa, the following method was used. The number of spermatozoa was calculated by sucking the sperm stock solution using a hemocytometer suction pipette to the 0.5 mark, then the physiological NaCl solution was sucked up to the 101 marks, and the pipette was shaken. Discard a few drops on tissue paper, then put them in a counting chamber which has been closed with a coverslip and has been prepared in a microscope, then examined under a microscope. Calculated using the formula for the number of spermatozoa counted (s) x dilution x 1 ml NaCl = $s \times 20,000 = \text{million/mm}^3$.

Sperm Motility Calculation

The rat sperm was taken from the *cauda epididymis* by slashing and pressing gently. One drop of sperm was placed on an object glass, plus one drop of 0.9 % NaCl physiological solution, mixed evenly and covered with an object glass. The percentage of motile spermatozoa was calculated in one field of view using a light microscope at a magnification of 100 times by estimating progressively moving spermatozoa from the entire field of view and the estimated area, then multiplied by 100 %. Assessment is done by calculating the percentage of spermatozoa whose movement is progressively

forward compared to those observed (moving and immobile).

Data Processing and Analysis

Data obtained from observations on sperm count, body weight, and cholesterol levels were previously carried out. From the dependent and independent variables, normality and homogeneity were carried out with the Shapiro-Wilk test because the number of samples was <50; if the data distribution was normal, then the average was homogeneous with the one-way ANOVA test. If the result means $p < 0.005$, the results were continued with the LSD test using Post Hock. If the data were not normal and not homogeneous, it would be tested with the Kruskal-Wallis test, followed by the Mann-Whitney Test. The results of data processing are displayed in the form of tables and graphs.

RESULTS

During the study, rats were weighed every week for 4 weeks. The weighing was done using a digital scale. The results of rat body weight, cholesterol level, and sperm count in each group are summarized in Table 1. The body weight, cholesterol level, and sperm count of rats were normally distributed ($p > 0.05$).

The results showed that the high-fat diet was successful in increasing the body weight of rats. The bodyweight of the G1, G2, and G3 groups was higher than the G0 group, which was only given standard feed. The G1 group showed the highest increase in body weight. Whilst G0 and G1 groups were the lowest and the highest cholesterol levels, respectively. Moreover, the G3 group had lower cholesterol levels compared to the G2 group. In addition, the G3 group had the highest mean sperm count, followed by G1, G2, and G0 groups (Table 1).

The microscopic observations, including sperm count, viability, and morphology, in male *Rattus norvegicus* Wistar strain with an objective lens magnification of 100x, had different results in each treatment. On sperm viability examination (Figure 1), G0 showed the sperm still alive (the

STIMULUS FROM THE ACTIVATOR AGENT *SOLANUM MELONGENA L.*

Table 1
The results of rat body weight, cholesterol level, and sperm count (N=28)

Group	Weight (Grams)*	Normality Test	Cholesterol level (mg/dL)*	Normality Test	Sperm Count*#	Normality Test
G0	131.38±0.822	0.945	129.38±2.719	0.210	31.38±0.680	0.603
G1	136.25±0.901	0.976	168.13±1.797	0.446	33.25±0.675	0.351
G2	130.13±0.675	0.626	159.38±1.253	0.959	32.75±0.366	0.408
G3	129.88±0.766	0.720	152.25±10.31	0.454	35.00±0.500	0.273

*Mean±SD

#Value multiplied by 106 mL

G0: Group was only fed standard feed and aquades

G1: Group was only fed high cholesterol and aquades

G2: Group was fed a diet high cholesterol and purple eggplant 100mg/kg, BW

G3: Group was fed a diet high cholesterol and purple eggplant 200mg/kg, BW

yellow arrow) because the sperm did not absorb the red color in the eosin negrosin reagent. At the same time, the red arrows indicate sperm that died because they absorbed the red color of the eosin-negrosin reagent. G1 to G3 only showed dead sperm.

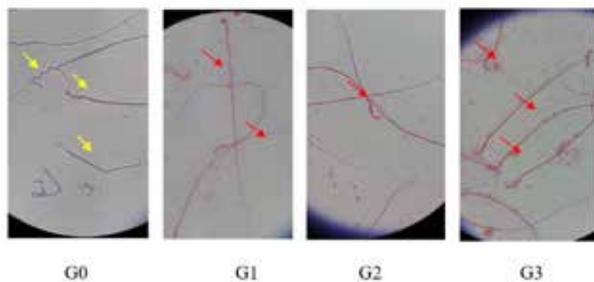


Figure 1. Examination of sperm viability with an objective lens magnification of 100x.

DISCUSSION

This study demonstrated that giving a high-fat diet for 4 weeks could increase the body weight of rats and cholesterol levels compared to the control group. The administration of purple

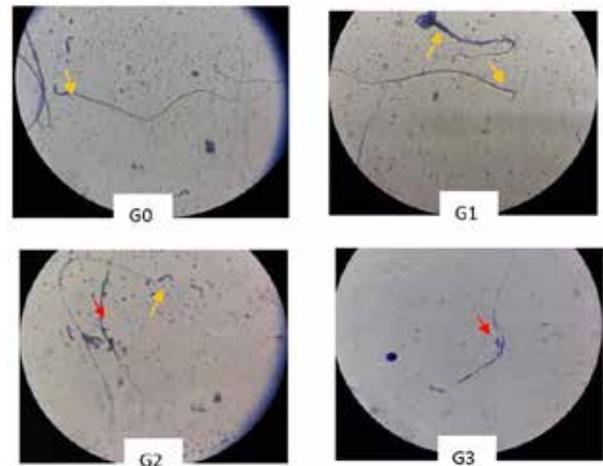


Figure 2. Sperm morphology examination with an objective lens magnification of 100x.

Figure 2 shows the results of the sperm morphology examination. The normal sperm shapes from head to tail (yellow arrows) were shown in G0 and G1. G2 had the sperm in normal and abnormal forms, which only the sperm body (red arrow). While G3 had the sperm with only body shape (red arrow).

eggplant at 200 mg/kg BW was able to reduce cholesterol levels and increase the sperm count. Several diseases have been treated with eggplant, including asthma, bronchitis, diabetes, rheumatoid arthritis, and hypercholesterolemia (18). The clinical use of eggplant is due to its phenolic and alkaloid. The primary phenolic compounds in the skin and pulp of eggplant are delphinidin (an anthocyanin) and chlorogenic acid (a phenolic acid) (19). Moreover, delphinidin has exhibited inhibitory properties against the α -amylase enzyme, and thereby it may be useful in the treatment of diabetes and its complications such as overweight and obesity, and cardiovascular disease (20). It has been suggested that chlorogenic acids exhibit anti-obesity and anti-hyperlipidemic activities by alleviating the levels of free fatty acids and triglycerides (TG) (21). Additionally, several studies have reported the pharmacologic aspects of eggplant, such as anti-oxidant (22), obesity (23), hyperlipidemia (18). Hyperlipidemia is characterized by abnormally high levels of lipids in the blood, including fat, cholesterol, and TGs. It is widely recognized as the primary risk factor for cardiovascular disease and is one of the leading causes of death worldwide.

A previous study also showed increased high cholesterol levels after getting feed with a high fat composition (24). Eggs and egg products account for 25 % of daily total cholesterol intake in children and adults in the United States (25). Some studies related to man have shown the association of BMI with reproductive parameters like poor semen quality (26), decreased sperm concentration (27), decreased number of normal motile sperm cells (28), increased ROS, and increased DNA fragmentation index (29).

Male obesity has a less well-documented effect on reproduction than female obesity does. Several studies, however, indicate that overweight and obese men have lower sperm quality and fertility. Male obesity is suspected to alter sperm parameters, particularly sperm concentration, total progressively motile sperm count (29), total sperm count, total motile sperm count sperm morphology, and DNA fragmentation (30). However, the magnitude of this increase was small and had only a minor clinical significance, as there was no correlation between increased ROS production and decreased sperm DNA

integrity or motility. Additionally, increased BMI was found to be significantly associated with a decrease in sperm concentration, serum testosterone, and serum estradiol (31). In obese men, excessive ROS production and abnormal hormonal regulation result in suboptimal sperm quality. It is hypothesized that these patients' oxidative stress is caused by dysregulation of adipocytokine and ROS generation (32). The excessive production of ROS may be a result of obese men's increased metabolic rates and maintenance of hemostasis. Additionally, elevated levels of ROS and temperature in the testicles may denature enzymes involved in spermatogenesis. Increased scrotal skin temperature was associated with a decrease in sperm concentration (27).

The decrease in spermatozoa viability in the purple eggplant extract treatment group was influenced by the presence of alkaloid compounds in purple eggplant, namely solasodine which can interfere with the permeability of the spermatozoa membrane. The decrease in sperm viability is caused by disruption of the permeability of the spermatozoa membrane which can later interfere with the transportation of nutrients needed for the movement of spermatozoa (33), besides that the permeability of the spermatozoa membrane is closely related to cell metabolism and plays a role in the formation of energy so that in this case the permeability of the spermatozoa membrane is closely related to the motility and viability of spermatozoa.

The relationship between lipids and sperm production is complex and unknown in its etiology. In humans, the cholesterol content of sperm varies significantly, even between ejaculates (34). In the meantime, the amount of cholesterol in sperm membranes is directly proportional to the sperm morphology (35) and fertility potential (34). For several mammalian species, the lipid composition of the sperm plasma membrane has been determined (36). In comparison to other cell types, spermatozoa have a unique lipid composition. Spermatozoa contain a greater proportion of neutral lipids, particularly a high concentration of diacylglycerol (DAG) (37,38). Recently, the lipid component (O-acyl)- ω -hydroxy-fatty acids (OAHFA) with a carbon chain length of up to 52 was identified in spermatozoa for the first time. It was found in

the head of sperm rather than the tail region (38).

However, few studies are examining the detailed relationships between serum cholesterol or other lipid profiles and sperm quality. This cross-sectional study, like our previous ones, had some limitations (39,40). These included the lack of semen volume and total sperm count data in the initially designed protocol of the program, absence of detailed records of endocrine levels and lipid contents of semen, and lack of abstinence duration records for evaluation in the study. Moreover, the lipid-related pathological conditions, such as familial hypercholesterolemia or ApoE genotype, were not explored in our study because of the initially designed data requirement. The semen samples of our study were collected using home-collection kits; the quality may not be equal to that resulting from the on-site collection. Further studies, including those assessing the lipid content of semen and performing measurement of lipid-related nuclear receptors such as liver X receptors (LXRs) (41), peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), small heterodimer partner (SHP) (42), 27, and retinoid X receptors (RXRs) (43), should be designed further to explore the relationships between lipids and semen quality (34).

Reduced motility, intracellular enzyme damage, and damage to the structure of the plasma membrane are all characteristics of spermatozoa damaged by lipid peroxidation (44). Additionally, as spermatozoa mature in the epididymis, the composition of the components that comprise the spermatozoa plasma membrane changes. The plasma membrane of the spermatozoa will lose some cholesterol, increasing the ratio of unsaturated fatty acids to cholesterol (45).

The increase in abnormalities in the treatment group was caused by the purple eggplant extract containing tannins. Tannins function to bind proteins and ions contained in spermatozoa membranes so that the tyrosine enzyme and phosphorylation process in the spermatozoa membranes are disrupted and ultimately cause morphological abnormalities of spermatozoa (46). The increase in morphological abnormalities of spermatozoa can be caused by damage in the seminiferous tubules and when the spermatozoa leave the seminiferous tubules and during their journey through the epididymis. The male

reproductive system in normal conditions maintains a balance between ROS production and antioxidant activity. However, excessive ROS production in sperm or seminal plasma can impair the antioxidant defense mechanisms of the sperm or seminal plasma, resulting in oxidative stress. It is well established that oxidative stress damages sperm chromatin/DNA. Antioxidant therapy is widely accepted to improve sperm quality and male fertility by reducing oxidative stress. The findings of this study using purple eggplant corroborate those of Sabeti et al. (47).

CONCLUSION

Giving a high-fat diet for 4 weeks was able to increase the bodyweight of rats and cholesterol levels compared to the control group. At the same time, the administration of purple eggplant at 200 mg/kg, BW could reduce cholesterol levels and increase the sperm count.

REFERENCES

1. Giahi L, Mohammadmoradi S, Javidan A, Sadeghi MR. Nutritional modifications in male infertility: A systematic review covering 2 decades. *Nutr Rev.* 2016;74(2):118-130.
2. Varani J. Healthful Eating, the Western Style Diet and Chronic Disease. *Approaches Poultry, Dairy Vet Sci.* 2017;1(3):44-46.
3. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczer J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent Eur J Urol.* 2013;66(1):60-67.
4. Ningrum AG, Ratnawati R, Andarini S. Effect of sweet potato anthocyanin (*Ipomoea batatas L.*) on levels of follicle-stimulating hormone and folliculogenesis in *Rattus norvegicus* exposed to cigarette smoke. *Indian J Forensic Med Toxicol.* 2021;15(1):1820-1826.
5. Ernawati, Nurliani A. Antioxidant Effect of Eleutherine Americana Merr (Bawang Dayak) Ethanol Extract Towards the Tubule Seminiferous Microanatomy Structure Testis of Male Rats Exposed to Cigarette Smoke. *Sains dan Terap Kim.* 2012;6(2):93-100.
6. Hidayatik N, Purnomo A, Fikri F, Purnama MTE. Amelioration on oxidative stress, testosterone, and cortisol levels after administration of Vitamins C and E in albino rats with chronic variable stress. *Vet World.* 2021;14(1):137-143.

7. Guerriero G, Trocchia S, Abdel-Gawad FK, Ciarcia G. Roles of reactive oxygen species in the spermatogenesis regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5(APR):10-13.
8. Sèdes L, Thirouard L, Maqdasy S, Garcia M, Caira F. Cholesterol : A Gatekeeper of Male Fertility ? 2018;9(July):1-13.
9. Kuang H, Yang F, Zhang Y, Wang T, Chen G. The Impact of Egg Nutrient Composition and Its Consumption on Cholesterol Homeostasis. *Cholesterol*. 2018;2018:6303810.
10. Souza UD, Biswas A, D'souza UJA, Bhat S. Dietary Hypercholesterolemia Induces Oxidative Stress Challenging Spermatogenesis in rat Model: A Link to Possible Infertility. *Int J Pharm Sci Res*. 2017;8(12):5065-5071.
11. Kusmiyati, Keman S, Amin M, Suwarno, Nugroho HSW. The role of *Moringa oleifera* leaves against oxidative stress and chronic inflammation: A review. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2018;9(6):257-262.
12. Revianti S, Soetjipto, Rahayu RP, Parisihni K. Protective role of *Sticophus hermanii* ethanol extract supplementation to oxidative stress and oral hyperkeratosis in smoking exposed rats. *Int J ChemTech Res*. 2016;9(5):408-417.
13. Thant TM, Aminah NS, Kristanti AN, Ramadhan R, Phuwapraisirisan P, Takaya Y. A new pyrano coumarin from *Clausena excavata* roots displaying dual inhibition against α -glucosidase and free radical. *Nat Prod Res*. 2021;35(4):556-561.
14. Rosita N, Haryadi DM, Erawati T, Nanda RP, Soeratri W. Photostability study on character and antioxidant activity of tomato extract (*Solanum Lycopersicum* L.) in Nanostructured lipid carrier (NLC) and conventional cream. *Int J Drug Deliv Technol*. 2017;7(1):71-74.
15. Sholeh M, Isradji I, Oktaviyanti D, Fatmawati D. Pengaruh Ekstrak Terung Ungu (*Solanum melongena* L.) terhadap Motilitas dan Viabilitas Spermatozoa secara In Vitro. *J Wiyata*. 2020;7(1):78-85.
16. Wulansari D, Oktanella Y, Hendrawan VF, Agustina GC. Efektivitas Solasodine dan Gosipol sebagai Kandidat Kontrasepsi pada Hewan dalam Menghambat Reproduksi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan melalui Ekspresi LH dan Spermatogenesis as a Male Contraception Inhibit nhibit LH Expression and Spermatogenesi. *Vet Bio Clin J Vol*. 2019;1(2):51-59.
17. Lestari E, Sumarni NK, Mappiratu M. Kajian Aktivitas Antioksidan Mikrokapsul Ekstrak Kulit Terong Ungu (*Solanum melongena* L). *KOVALEN J Ris Kim*. 2019;5(3):299-307.
18. Guimarães PR, Galvão AMP, Batista CM, Azevedo GS, Oliveira RD, Lamounier RP, et al. Eggplant (*Solanum melongena*) infusion has a modest and transitory effect on hypercholesterolemic subjects. *Brazilian J Med Biol Res*. 2000;33(9):1027-1036.
19. Niño-Medina G, Urías-Orona V, Muy-Rangel MD, Heredia JB. Structure and content of phenolics in eggplant (*Solanum melongena*) - a review. *South African J Bot*. 2017;111:161-169.
20. Demir Y, Durmaz L, Taslimi PG. Antidiabetic properties of dietary phenolic compounds: Inhibition effects on α -amylase, aldose reductase, and α -glycosidase. *Biotechnol Appl Biochem*. 2019;66(5):781-786.
21. Sudeep HV, Venkatakrishna K, Dipak P, Shyamprasad K. Biomechanism of chlorogenic acid complex-mediated plasma free fatty acid metabolism in rat liver. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):4-8.
22. Gürbüz N, Uluişik S, Frary A, Frary A DS. Health benefits and bioactive compounds of eggplant. *Food Chem*. 2018;268:602-610.
23. Yarmohammadi F, Rahbardar MG, Hosseinzadeh H. Effect of eggplant (*Solanum melongena*) on the metabolic syndrome: A review. *Iran J Basic Med Sci*. 2021;24(4):420-427.
24. Samsudin RR, Kunsah B, Widyastuti R. The effect of pacitan's sweet oranges (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) peel powder on the lipid profile of males dyslipidemia rats (*Rattus novergicus*). *Bali Med J*. 2017;6(3):51.
25. Keast DR, Fulgoni VL, Nicklas TA, O'Neil CE. Food sources of energy and nutrients among children in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. *Nutrients*. 2013;5(1):283-301.
26. Magnusdottir E V, Thorsteinnsson T, Thorsteinsdottir S, Heimisdottir M, Olafsdottir K. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity, and human male subfertility. 2005;20(1):208-215.
27. Hjollund NHI, Bonde JPE, Jensen TK, Olsen J. Diurnal scrotal skin temperature and semen quality. *Int J Androl*. 2000;23(5):309-318.
28. Hajshafiha M, Ghareaghaji R, Salemi S, Sadegh-Asadi N, Sadeghi-Bazargani H. Association of body mass index with some fertility markers among male partners of infertile couples. *Int J Gen Med*. 2013;6:447-451.
29. Kort HI, Massey JOEB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, et al. Impact of Body Mass Index Values on Sperm Quantity and Quality. 2006;27(3):1150-1152.
30. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: A systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;16(3):293-311.
31. Tunc O, Bakos HW, Tremellen K. Impact of body mass index on seminal oxidative stress. *Andrologia*. 2011;43(2):121-128.
32. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative

- stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(12):1752-1761.
33. Ferreira G, Costa C, Bassaiztegui V, Santos M, Cardozo R, Montes J, et al. Incubation of human sperm with micelles made from glycerophospholipid mixtures increases sperm motility and resistance to oxidative stress. *PLoS One.* 2018;13(6):1-32.
 34. Liu CY, Chou YC, Lin SH, Wu ST, Cha TL, Chen HI, et al. Serum lipid profiles are associated with semen quality. *Asian J Androl.* 2017;19(6):633-638.
 35. Meseguer M, Garrido N, Martínez-Conejero JA, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Relationship between standard semen parameters, calcium, cholesterol contents, and mitochondrial activity in ejaculated spermatozoa from fertile and infertile males. *J Assist Reprod Genet.* 2004;21(12):445-451.
 36. Samadian F, Towhidi A, Rezayazdi K, Bahreini M. Effects of dietary n-3 fatty acids on characteristics and lipid composition of ovine sperm. *Animal.* 2010;4(12):2017-2022.
 37. Shan S, Xu F, Hirschfeld M, Brenig B. Sperm lipid markers of male fertility in mammals. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8767.
 38. Wood PL, Scoggin K, Ball BA, Troedsson MH, Squires EL. Lipidomics of equine sperm and seminal plasma: Identification of amphiphilic (O-acyl)- ω -hydroxy-fatty acids. *Theriogenology.* 2016;86(5):1212-1221.
 39. Tsao CW, Liu CY, Chou YC, Cha TL, Chen SC, Hsu CY. Exploration of the association between obesity and semen quality in a 7 630 male population. *PLoS One.* 2015;10(3):1-13.
 40. Liu CY, Chou YC, Chao JCJ, Hsu CY, Cha TL, Tsao CW. The association between dietary patterns and semen quality in a general Asian population of 7282 Males. *PLoS One.* 2015;10(7):1-12.
 41. Volle DH, Mouzat K, Duggavathi R, Siddeek B, Déchelotte P, Sion B, et al. Multiple roles of the nuclear receptors for oxysterols liver X receptor to maintain male fertility. *Mol Endocrinol.* 2007;21(5):1014-1027.
 42. Aquila S, Bonofiglio D, Gentile M, Middea E, Gabriele S, Belmonte M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma is expressed by human spermatozoa: its potential role on the sperm physiology. *J Cell Physiol.* 2006;209(3):977.
 43. Bowles J, Knight D, Smith C, Wilhelm D, Richman J, Mamiya S, et al. Retinoid signaling determines germ cell fate in mice. *Science (80-).* 2006;312(5773):596-600.
 44. Lange Y, Ye J, Steck TL. Activation of Membrane Cholesterol by Displacement from Phospholipids. *J Biol Chem.* 2005;280(43):36126-36131.
 45. Juyena NS, Stelletta C. Seminal plasma: An essential attribute to spermatozoa. *J Androl.* 2012;33(4):536-551.
 46. Wurlina W, Hariadi M, Safitri E, Susilowati S, Meles DK. The effect of crude guava leaf tannins on motility, viability, and intact plasma membrane of stored spermatozoa of Etawa crossbred goats. *Vet World.* 2020;13(3):530-534.
 47. Sabeti P, Pourmasumi S, Rahiminia T, Akyash F, Talebi AR. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed.* 2016;14(4):231-240.

Trastorno de ansiedad generalizada en los trabajadores del área de la salud de Salud Chacao

Generalized anxiety disorder in the health workers of Salud Chacao

Daniel Ernesto Carvallo Ruiz^{1*}, Elizabeth Natalia Martínez Núñez^{2*}, Jesús Adolfo Monasterios Montero^{3*}, María José Cotúa Acosta^{4**}, Daniel Enrique Anato Moreno^{5**}

RESUMEN

Pocos han sido los estudios y data epidemiológica venezolana actualizada y publicada respecto al trastorno de ansiedad generalizada en los trabajadores del área de la salud, cuya prevalencia a nivel mundial es de 30 % a 50 %, y ha ido exacerbando recientemente producto de la pandemia por la COVID-19. El objetivo de este trabajo de investigación es determinar la prevalencia del trastorno de ansiedad generalizada en los trabajadores del área de la salud en los ambulatorios de Salud Chacao, durante el período junio-agosto 2021. Para esto se llevó a cabo un estudio descriptivo, transversal, cuantitativo y poblacional en una muestra de 110 trabajadores del área de la salud, incluyendo médicos generales y especialistas, y licenciados(as) en enfermería. Predominó el sexo

femenino y la edad promedio de la muestra estudiada fue de $36,75 \pm 12,307$ años. El 50 % ($n = 55$) de la muestra padece de ansiedad leve, principalmente los médicos especialistas (61,8 %; $n = 34$); el 44 % ($n = 48$), de ansiedad moderada a severa, sobre todo los enfermeros (43,7 %; $n = 21$); y el 6 % restante ($n = 7$), de ansiedad leve a moderada, en especial los médicos generales (85,7 %; $n = 6$). La prevalencia de estrés fue de 67,9 % ($n = 75$). Se pudo demostrar que existe una alta prevalencia, estadísticamente significativa, del trastorno de ansiedad generalizada en los trabajadores del área de la salud de Salud Chacao, pudiendo extrapolarse al resto de los profesionales de la salud, tanto a nivel nacional como internacional.

Palabras clave: Ansiedad; depresión; estrés; salud mental.

SUMMARY

Few are the studies and epidemiological data published and updated in Venezuela, regarding generalized anxiety disorder in health workers, whose worldwide prevalence is 30 % to 50 %, with a recent increase due to the COVID-19 pandemic. The objective of this study is to determine the prevalence of generalized anxiety disorder in the health workers of the ambulatory healthcare centers of Salud Chacao, during June-August 2021. The authors carried out a descriptive, cross-sectional, quantitative, and population study, with a sample of 110 health workers, including specialist medical doctors, general physicians, and nurses. The female sex was predominant, and the mean age was of 36.75 ± 12.307 years. 50 % ($n = 55$) of said sample presented mild anxiety, especially specialist medical doctors (61.8 %; $n = 34$); 44 % ($n = 48$) referred moderate to severe anxiety, mainly nurses (43.7 %; $n = 21$); and the remaining 6 % (n

DOI:

ORCID: 0000-0002-5176-4436¹

ORCID: 0000-0003-4668-4586²

*Escuela de Medicina "José María Vargas", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

**Escuela de Medicina "Luis Razetti", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

Autor corresponsal: Daniel Ernesto Carvallo Ruiz, danielcarvallo96@hotmail.com

Recibido: 30 de agosto 2021

Aceptado: 29 de noviembre 2021

= 7) presented mild to moderate anxiety, especially general physicians (85.7 %; n = 6). The prevalence of stress was 67.9 % (n = 75). This study determined that there is a high and statistically significant prevalence of generalized anxiety disorder in the health workers of Salud Chacao, which can be extrapolated to the rest of said workers, both nationally and internationally.

Keywords: *Anxiety, depression, mental health stress.*

INTRODUCCIÓN

Tal como lo define la Organización Mundial de la Salud (OMS), la salud es “un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades” (1). Asimismo, la OMS define salud mental como “un estado de bienestar en el cual el individuo se da cuenta de sus propias aptitudes puede afrontar las presiones normales de la vida, puede trabajar productiva y fructíferamente y es capaz de hacer una contribución a su comunidad” (2). Esto posiciona a la salud mental como un componente fundamental del bienestar y de la salud personal, así como del funcionamiento eficaz de una comunidad, y no solamente como la ausencia de trastornos mentales. Esta se encuentra determinada por factores socioeconómicos y ambientales, e influye en la conducta y en la salud física del individuo (1,2), estando relacionada a su vez con la autonomía, competencia y las habilidades que tiene una persona para realizarse intelectual y emocionalmente (3). Alrededor de 450 millones de personas padecen de algún trastorno mental a nivel mundial, de los cuales, aproximadamente 1 millón de personas se suicidan a raíz de dicho trastorno (3). Su prevalencia ha ido aumentando progresivamente con el paso de los años, siendo la ansiedad y la depresión los más frecuentes, con un 50 % más de prevalencia en las mujeres que en los hombres (4). Más de 400 millones de personas sufren de depresión anualmente y más de 270 millones de personas sufren de crisis de ansiedad al año (5).

Con la pandemia de la COVID-19, la ansiedad, el estrés y la depresión han incrementado sus cifras (6). Es aquí donde los trabajadores del área de la salud, como profesionales de primera línea de acción, tienen mayor énfasis, considerando

que los estudios internacionales han demostrado que aproximadamente entre un 30 % y 50 % de estos profesionales sufren de trastornos mentales, fundamentalmente de ansiedad, producto de no solamente esta pandemia, sino también de las altas demandas laborales y motivos personales (7-16). Sin embargo, en Venezuela existe una falta de data epidemiológica reciente y actualizada, en relación con la prevalencia de ansiedad y de trastorno de ansiedad generalizada, - salvo aquella publicada por trabajos de investigación independientes o por cuerpos no gubernamentales, - tanto en la población general como en los profesionales de área de la salud, caracterizados como una población vulnerable a padecer de enfermedades físicas y psicológicas, producto del estrés laboral (17), presentando altos índices de agotamiento emocional, despersonalización, irritabilidad, pérdida de idealismo y realización personal reducida (18). Las cifras internacionales concuerdan con el estudio realizado por Martínez y col. en el Estado Mérida, Venezuela, publicado a principios del 2021 (19). No obstante, las cifras reportadas por la ONG “Médicos Unidos por Venezuela”, en su cuenta de Twitter en octubre de 2020, son aún más alarmantes, en donde alrededor del 70 % de una muestra estudiada de 1 266 trabajadores de la salud no solo ha sufrido de ansiedad durante la pandemia, sino de depresión, también (20). Esto demuestra la importancia de proveer ayuda psicológica a esta población tan vulnerable (7), así como la relevancia de publicar datos y cifras actualizadas sobre la salud mental de la población, comenzando a nivel local e ir extendiéndose progresivamente a nivel regional, nacional e, incluso, internacional. Y, a su vez, considerando que en este país no se cumplió con el Plan de Acción 2013-2020 sobre salud mental dictado por la Asamblea Mundial de Salud de la OMS, en el presente trabajo de investigación se llevó a cabo un estudio local con el objetivo de determinar la prevalencia del trastorno de ansiedad generalizada en los trabajadores del área de la salud en los ambulatorios de Salud Chacao, en Caracas, Venezuela. Por tal motivo, con este trabajo se pretende responder el siguiente cuestionamiento: ¿cuál es la prevalencia de trastorno de ansiedad generalizada en los trabajadores del área de la salud en los ambulatorios de Salud Chacao, durante el período de junio-agosto 2021?

MÉTODOS

En el presente trabajo de investigación se llevó a cabo un estudio descriptivo, transversal, cuantitativo y poblacional para determinar la prevalencia de trastorno de ansiedad generalizada en el personal de salud de Salud Chacao, durante el período comprendido entre junio y agosto de 2021. La población a estudiar estuvo constituida por el personal de salud de los cuatro ambulatorios de Salud Chacao, entendiéndose por estos la sede de la Emergencia, Altamira, Los Palos Grandes y Bello Campo, en Caracas, Venezuela, durante el período comprendido entre junio y agosto de 2021, incluyendo médicos especialistas (n = 56); médicos generales que estén llevando a cabo su año rural, dictaminado por el artículo 8 del capítulo II de la *Ley del Ejercicio de la Medicina* (n = 42); y licenciados(as) en enfermería (n = 52); para un total de 150 trabajadores, tomándose una muestra de 110 profesionales del área de la salud pertenecientes a alguno(s) de los cuatro ambulatorios de Salud Chacao, durante el período comprendido entre junio y agosto de 2021.

Entre los criterios de inclusión se pueden mencionar: médicos especialistas que trabajen en alguno de los cuatro ambulatorios de Salud Chacao durante el período de tiempo comprendido entre los meses de junio y agosto de 2021; médicos generales, que actualmente estén llevando a cabo su año de rural, dictaminado por el artículo 8 del capítulo II de la *Ley del Ejercicio de la Medicina*, en alguno de los cuatro ambulatorios de Salud Chacao durante el período de tiempo comprendido entre los meses de junio y agosto de 2021; y licenciados(as) en enfermería que trabajen en alguno de los cuatro ambulatorios de Salud Chacao durante el período de tiempo comprendido entre los meses de junio y agosto de 2021. Todo lo que no se incluyó en los criterios de inclusión previamente establecidos fue considerado como un criterio de exclusión del presente trabajo.

Para la elaboración del presente trabajo de investigación, se le aplicó a la muestra, previamente mencionada, una encuesta cerrada de 32 preguntas, elaborada en la plataforma “Formularios de Google”, posterior a una explicación detallada del proyecto hacia los encuestados y de su consentimiento informado.

La encuesta constó de tres partes debidamente identificadas y demarcadas. La primera parte estuvo constituida por los datos filiatorios del encuestado, respetando su anonimato y confidencialidad, incluyendo edad, sexo y ocupación dentro del ambulatorio de Salud Chacao en el que se encuentra trabajando. La segunda parte consistió en un total de catorce preguntas cerradas, extraídas directamente de la escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A) (21), al ser la escala pionera en el estudio de ansiedad, desarrollada en 1959, y que se utiliza ampliamente en la actualidad para medir la severidad de los síntomas de trastorno de ansiedad generalizada en los pacientes, tanto a nivel clínico como investigativo. Cada pregunta evalúa un síntoma diferente que busca medir ansiedad psíquica y somática, siendo estos: estado de ánimo ansioso, tensión, temor, trastornos del sueño, trastornos intelectuales, depresión, síntomas musculares, síntomas sensoriales, síntomas cardiovasculares, síntomas gastrointestinales, síntomas respiratorios, síntomas genitourinarios, síntomas vegetativos y comportamiento al momento de la encuesta, cuantificando la severidad de dicho síntoma en una escala del 0 al 4, siendo 0, no presente; 1, leve; 2, moderado; 3, severo; y 4, muy severo. Cada valor se suma para obtener un resultado que puede variar entre 0 y 56 puntos, en donde un puntaje menor a 17 indica sintomatología leve; entre 18 y 24, una sintomatología de leve a moderada; y, por último, entre 25 y 30 o más, una sintomatología de moderada a severa. Y la tercera y última parte de esta encuesta consistió en 18 preguntas elaboradas por los autores de este trabajo de investigación, relacionadas a los posibles factores de riesgo y/o comorbilidades presentes en los encuestados, relacionados al trastorno de ansiedad generalizada, en donde estos debieron contestar “SÍ” o “NO”, dependiendo de su respuesta a dicho cuestionamiento. En esta parte, se hicieron preguntas relacionadas a los niveles de estrés de los participantes; ansiedad familiar; eventos traumáticos de la niñez; depresión personal y familiar; consumo de alcohol, hábitos tabáquicos y sustancias ilícitas; comorbilidades presentes; hábitos alimenticios; crisis de ansiedad y de pánico.

Posterior a la recolección de datos, se procedió a descargarlos, organizarlos y totalizarlos

TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

mediante la elaboración de una base de datos con el programa “Microsoft Excel 2016”. Una vez elaborada, se trasladaron al software estadístico para epidemiología denominado “SPSS” para Windows versión 20. Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas. Las variables categóricas fueron expresadas en porcentaje, así como también la frecuencia simple. Se emplearon las tablas cruzadas 2x2 con el cálculo del Intervalo de Confianza del 99 % (IC 99 %) para comparar las variables. Se consideró el valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En el presente trabajo de investigación, se

recibió un total de 128 encuestas, de las cuales solamente se analizaron las 110 que cumplían con absolutamente todos los criterios de inclusión. De esta muestra, el 41 % ($n = 45$) pertenecía al grupo de médicos especialistas; el 36,4 % ($n = 40$), al grupo de médicos generales; y el 22,7 % restante ($n = 25$), al grupo de enfermería. La edad promedio de la muestra estudiada fue de $36,75 \pm 12,307$ años, con un mínimo de 25, y máximo de 64 años. Asimismo, el 70,2 % ($n = 77$) de los encuestados pertenecían al sexo femenino, mientras que el 29,8 % ($n = 33$), al masculino.

Cabe resaltar que el 50 % ($n = 55$) de la muestra padece de ansiedad leve; el 44 % ($n = 48$), de ansiedad moderada a severa; y el 6 % restante ($n = 7$), de ansiedad leve a moderada. Como se evidencia en el Cuadro 1, dentro de la muestra con ansiedad leve, el 61,8 % ($n =$

Cuadro 1

Prevalencia de trastorno de ansiedad generalizada en los trabajadores del área de la salud de Salud Chacao, en relación con su especialidad y sexo

Tipo de ansiedad		Nº	%	p	IC 99 %
Leve	Médico general	18	32,7	< 0,05	0 – 0,053
	Médico especialista	34	61,8		
	Licenciado(a) en enfermería	3	5,4	> 0,05	0,244 -0,517
	Total	55	100,0		
	Sexo femenino	47	85,4		
	Sexo masculino	8	14,5		
Total		55	100,0		
Leve a moderada	Médico general	6	85,7	< 0,05	0 – 0,053
	Médico especialista	0	0,0		
	Licenciado(a) en enfermería	1	14,3	> 0,05	0,244 -0,517
	Total	7	100,0		
	Sexo femenino	3	42,8		
	Sexo masculino	4	57,2		
Total		7	100,0		
Moderada a severa	Médico general	16	29,0	< 0,05	0 – 0,053
	Médico especialista	11	22,9		
	Licenciado(a) en enfermería	21	43,7	> 0,05	0,244 -0,517
	Total	48	100,0		
	Sexo femenino	27	56,3		
	Sexo masculino	21	43,7		
Total		48	100,0		

34) eran médicos especialistas; el 32,7 % (n = 18), médicos generales; y el 5,4 % (n = 3), licenciados en enfermería; a su vez, el 85,4 % (n = 47) pertenecían al sexo femenino, mientras que el 14,5% restante (n = 8), al masculino. Por su parte, dentro del grupo con ansiedad moderada a severa, el 43,7 % (n = 21) eran enfermeros(as); el 29 % (n = 16), médicos generales; y el 22,9 % (n = 11), médicos especialistas; asimismo, el 56,3 % (n = 27) formaban parte del sexo femenino, y el 43,7 % (n = 21), del masculino. Por último, dentro del grupo de ansiedad leve a moderada, el 85,7 % (n = 6) de esta pequeña muestra eran médicos

generales, mientras que el 14,3 % restante (n = 1) eran enfermeros(as); del mismo modo, el 57,2 % (n = 4) pertenecían al sexo masculino, y el 42,8 % (n = 3), al femenino.

El 67,9 % (n = 75) de la muestra total refirió presentar estrés. De esta muestra, el 53 % (n = 40) refirió que sus niveles de estrés eran moderados; el 43,9 % (n = 33), leves; y el 3 % (n = 2), severos. Respecto a los que refirieron presentar estrés, el 64 % (n = 48) presenta ansiedad de moderada a severa; el 28 % (n = 21), ansiedad leve; y el 8 % (n = 6), ansiedad de leve a moderada (Cuadro 2).

Cuadro 2

Prevalencia de estrés en los trabajadores del área de la salud de Salud Chacao, en relación con el tipo de ansiedad que presentan

Estrés	Ansiedad leve		Ansiedad leve a moderada		Ansiedad moderada a severa		p	IC 99
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Sí	21	28,0	6	8,0	48	64,0	< 0,05	0-0,053
No	34	97,1	1	2,9	0	0,0		

El 52 % (n = 57) de la muestra refirió no haber sufrido ningún evento traumático durante su infancia que los haya afectado durante su adolescencia y adultez. Asimismo, el 60,7 % (n = 67) refirió que por lo menos un miembro de su familia padece de ansiedad, y el 52,4 % (n = 58), que por lo menos un familiar sufre de depresión. Sin embargo, a diferencia de sus familiares, el 83,3 % (n = 92) de la muestra no padece de depresión.

El 71,4 % (n = 79) de los trabajadores encuestados consume licor. De este grupo, el 58,1 % (n = 46) lo hace ocasionalmente, solamente los fines de semana, mientras que el 41,9 % restante (n = 33) lo hace una vez al mes o menos. El 77 % (n = 37) de los encuestados con ansiedad moderada a severa refiere consumir alcohol, así como el 63,6 % (n = 35) de los trabajadores con ansiedad leve, y el 100 % (n = 7) con ansiedad leve a moderada (Cuadro 3). Por otro lado, tan solo el 14,3 % (n = 16) de la muestra total fuma, con un número promedio de $3,67 \pm 1,435$

cigarrillos diarios, desde hace $9,25 \pm 5,311$ años. El 42,8 % (n = 3) de la muestra con ansiedad leve a moderada refirió presentar hábitos tabáquicos, así como el 12,7 % (n = 7) de la muestra con ansiedad leve, y, finalmente, el 12,5% (n = 6) de los encuestados con ansiedad moderada a severa (Cuadro 4). Por último, solamente el 1,8 % (n = 2) de la muestra encuestada refirió consumir otras drogas ilícitas.

Tan solo el 22,9 % (n = 25) refirió padecer de alguna comorbilidad o enfermedad sistémica, prevaleciendo, en esta pequeña muestra, asma bronquial, en el 42,1 % (n = 11); hipertensión arterial, en el 36,8 % (n = 9); diabetes mellitus, en el 15,8 % (n = 4); y rinitis alérgica, en el 5,3 % (n = 1). Dentro de este grupo, el 37,5% (n = 18) de los encuestados con ansiedad moderada a severa refirió presentar alguna de estas comorbilidades; al igual que el 14,2 % (n = 1) de los trabajadores con ansiedad leve a moderada, y el 10,9 % (n = 6) de los profesionales con ansiedad leve (Cuadro 5).

TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

Cuadro 3

Consumo de alcohol por parte de los trabajadores del área de la salud de Salud Chacao, en relación con el tipo de ansiedad que presentan

Consumo de alcohol	Ansiedad leve		Ansiedad leve a moderada		Ansiedad moderada a severa		p	IC 99 %
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Sí	35	63,6	7	100,0	37	77,0	< 0,05	0-0,053
No	20	64,5	0	0,0	11	35,5		

Cuadro 4

Consumo de tabaco por parte de los trabajadores del área de la salud de Salud Chacao, en relación con el tipo de ansiedad que presentan

Consumo de tabaco	Ansiedad leve		Ansiedad leve a moderada		Ansiedad moderada a severa		p	IC 99 %
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Sí	7	12,7	3	42,8	6	12,5	> 0,05	0,159-0,413
No	48	51,0	4	4,2	42	44,8		

Cuadro 5

Prevalencia de comorbilidades en los trabajadores del área de la salud de Salud Chacao, en relación con el tipo de ansiedad que presentan

Comorbilidad	Ansiedad leve		Ansiedad leve a moderada		Ansiedad moderada a severa		p	IC 99 %
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Sí	6	10,9	1	14,2	18	37,5	> 0,05	0-0,053
No	49	57,7	6	7,0	30	35,3		

Por otra parte, el 53,6 % (n = 59) de la muestra total de encuestados no presenta una dieta balanceada, saltándose una o más de las tres comidas del día. Asimismo, el 85,7 % (n = 94) refirió consumir dulces y comida chatarra o de establecimientos de comida rápida. De este grupo, el 64,6 % (n = 61) lo hace en cantidades moderadas; el 31,6 % (n = 30), en cantidades pequeñas; y el 3,8 % restante (n = 3), en cantidades

grandes. El 72,5% (n = 68) consume este tipo de alimentos entre una y tres veces a la semana; el 23,8 % (n = 23), una vez a la semana o menos; y el 3,8 % restante (n = 3), más de tres veces a la semana.

Por último, el 51,2 % (n = 56) de la muestra total de encuestados refirió haber presentado al menos un episodio de crisis de ansiedad a lo largo de vida. Mientras que, tan solo un poco menos

de la mitad de esta muestra, es decir, el 45,2 % (n = 50), refirió haber presentado por lo menos un episodio de crisis de pánico en algún momento de su vida. Esto se evidenció, principalmente, en los encuestados que refirieron ansiedad moderada

a severa, específicamente en el 85,7 % (n = 48) de este grupo, en el caso de crisis de ansiedad (Cuadro 6), y en el 90 % (n = 45), en el caso de crisis de pánico (Cuadro 7).

Cuadro 6

Prevalencia de crisis de ansiedad en los trabajadores del área de la salud de Salud Chacao, en relación con el tipo de ansiedad que presentan

Crisis de ansiedad	Ansiedad leve		Ansiedad leve a moderada		Ansiedad moderada a severa		p	IC 99 %
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Sí	1	1,8	7	12,5	48	85,7	< 0,05	0-0,053
No	54	100,0	0	0,0	0	0,0		

Cuadro 7

Prevalencia de crisis de pánico en los trabajadores del área de la salud de Salud Chacao, en relación con el tipo de ansiedad que presentan

Crisis de pánico	Ansiedad leve		Ansiedad leve a moderada		Ansiedad moderada a severa		p	IC 99 %
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Sí	0	0,0	5	10	45	90	< 0,05	0-0,053
No	55	91,7	1	1,7	4	6,6		

DISCUSIÓN

Actualmente, existe una escasez de publicaciones en la literatura nacional relacionadas a la prevalencia de trastorno de ansiedad generalizada en los profesionales del área de la salud. Los datos más recientes que se manejan forman parte de una publicación extraoficial por parte de la ONG venezolana llamada “Médicos Unidos por Venezuela”, en donde se establece que el 70 % de los médicos venezolanos padecen de ansiedad y de depresión, producto de la pandemia de la COVID-19 (20). Al igual que en el presente trabajo de investigación, en el estudio llevado a cabo por Martínez y col. (19), en el

Estado Mérida, Venezuela, la muestra estuvo constituida en su mayoría por médicos generales y especialistas (65,7 %), seguidos por licenciados en enfermería (23,4 %), prevaleciendo el sexo femenino, al igual que en este trabajo. Del mismo modo, Chen y col. (12) reportaron una muestra similar, constituida por médicos especialistas y generales en un 60,2 % y enfermeros(as) en un 34,48 %, también con una prevalencia del sexo femenino en un 68,63 %, coincidiendo con el presente estudio.

En comparación al resto de la población, los trabajadores del área de la salud tienden a presentar una mayor prevalencia de trastorno de ansiedad generalizada. Cai y col. (9), en un

estudio llevado a cabo en China, determinaron que el 15,7 % de los médicos al frente de la pandemia por COVID-19 presentaban más síntomas de ansiedad que el 7,4 % que no lo estaba. Por su parte, Chen y col. (12) reportaron que un 30,38 % de su muestra padecía de ansiedad leve, mientras que un 16,63 % padecía de ansiedad de moderada a severa, a diferencia del presente trabajo de investigación, en donde los autores reportaron una prevalencia de ansiedad leve de un 50 %, y de ansiedad de moderada a severa de un 44 %, cifras estadísticamente más significativas, encontrándose dentro del rango de 11,3-50 %, reportado por estudios internacionales (13).

Sin embargo, se pudo evidenciar que fueron los médicos quienes reportaron una mayor prevalencia de ansiedad moderada a severa en la muestra de Chen y col. (12), en un 17,68 %, a diferencia de este trabajo, en donde fueron los licenciados en enfermería, en un 43,7 %, coincidiendo con los resultados reportados por Liu y col. (10), en donde el 14,4 % de los enfermeros(as) prevalecieron sobre el 11,8 % de los médicos con síntomas de ansiedad. La mayor prevalencia de ansiedad en la muestra de Martínez y col. (19) fue en los médicos generales, en un 7,8 % para ansiedad moderada. Incluso, los resultados reportados por Pappa y col. (21) difieren mucho más, en vista de que el 17,93 % de su muestra refirió presentar ansiedad leve, mientras que tan solo el 6,88 % refirió presentar ansiedad de moderada a severa. En un estudio llevado a cabo en Ciudad de México por Vásquez-Ramírez y col. (22), la prevalencia de trastorno de ansiedad generalizada en médicos generales fue de 15,5% para ansiedad leve, 9,1 % para ansiedad moderada y 2,6 % para ansiedad severa.

Con respecto a los factores de riesgo del trastorno de ansiedad generalizada, la prevalencia de estrés en la muestra de Martínez y col. (19) no fue significativa, considerando que más del 60 % de la misma no lo presentaba, a diferencia del presente trabajo, en donde el 67,9% refirió padecer de estrés, de los cuales, el 53 % refirió que sus niveles eran moderados, difiriendo nuevamente con las cifras de Martínez y col. (19), cuya prevalencia de ansiedad moderada fue de 12,7 %. La prevalencia de estrés en la muestra de Salari y col. (7) fue de 45%, cifras más significativas que las de Martínez y col. (19), pero menos que las reportadas por los presentes autores. Ozamiz-

Etzebarria y col. (23), en España, reportaron una prevalencia de 18 % para estrés leve en su muestra, seguido de estrés moderado en un 14,2 %. Ahora bien, un poco menos del 20 % de la muestra de este estudio refirió padecer de depresión, aun cuando el 52,4 % presenta al menos un familiar con síntomas depresivos; sin embargo, Gupta y col. (13) reportaron una prevalencia de depresión de tan solo 8 %, y Martínez y col. (19), de 34,7 %, cifras poco significativas, coincidiendo con este trabajo de investigación.

El consumo de alcohol por parte de esta muestra fue estadísticamente significativo, en un 71,4 %, a diferencia de sus hábitos tabáquicos y consumo de otras drogas ilícitas, que reportaron prevalencias de 14,3 % y de 1,8 %, respectivamente. Aunque, cabe resaltar que Alonso y col. (24) reportaron una prevalencia total de 6,2 % en su muestra para consumo de estas tres sustancias, estadísticamente poco significativo. Ahora bien, respecto a la presencia de comorbilidades en la muestra estudiada, solamente el 22,9 % de esta refirió presentarlas, prevaleciendo asma bronquial e hipertensión arterial, una cifra muy cercana a la reportada por Ozamiz-Etzebarria y col. (23), la cual fue de 14,9 %. Fisiopatológicamente, la ansiedad y el estrés no solo tienden a participar en la génesis del asma bronquial, sino también en su exacerbación, producto de la interacción existente entre el sistema nervioso, endocrino, inmunológico y comportamental. Se ha demostrado que los pacientes con asma y otros síntomas respiratorios presentan una mayor prevalencia de comorbilidades psiquiátricas que el resto de la población (25,26). Bardach y col. (27) reportaron una prevalencia de 24,7 % de ansiedad y depresión en una muestra de más de 65 mil pacientes con asma bronquial, de los cuales, el 27,6 % padecía de más crisis asmáticas anuales que aquellos pacientes que no padecían de dichos trastornos psiquiátricos. Asimismo, estudios recientes han demostrado una relación bidireccional más acentuada entre la ansiedad e hipertensión arterial, sobre todo por la variabilidad de la tensión arterial y disminución de la sensibilidad de los barorreceptores, producto de una disfunción autonómica (28), tal como señaló Ifeagwazi y col. (29) en su estudio. Liu y col. (30) demostraron que el estrés psicosocial está asociado a un incremento en el riesgo de padecer de hipertensión arterial y viceversa.

Gracias a la presencia del eje microbiota-intestino-cerebro, se pudo evidenciar una relación bidireccional entre la prevalencia de ansiedad en la muestra y el tipo de dieta y alimentación que esta tiene en su vida diaria, con un predominio de carbohidratos y grasas, considerados alimentos proinflamatorios ricos en interleuquina-6 y proteína C reactiva, los cuales tienden a formar parte de los hábitos nutricionales de las personas con trastornos de salud mental, como ansiedad y depresión, pudiendo exacerbarlos si ya los presentaban. Asimismo, tienen la capacidad de incrementar los marcadores de estrés oxidativo, como oxidación proteica y peroxidación lipídica a nivel cerebral y periférico, empeorando los síntomas de ansiedad y depresión. Del mismo modo, se induce un proceso de disfunción mitocondrial central y periférica, en donde se interrumpe la fosforilación oxidativa y la producción de ATP por parte de las mitocondrias, disminuyendo la neuroplasticidad y neurogénesis, los cuales son elementos centrales en la fisiopatología de la depresión. Consecuentemente, esto también puede desencadenar la producción exagerada de radicales libres, procesos inflamatorios y resistencia a la insulina. Existe una asociación directamente proporcional entre la obesidad y los trastornos mentales; los pacientes obesos tienen 55 % más probabilidades de padecer de dichos trastornos, mientras que aquellos pacientes con ansiedad y depresión clínicamente diagnosticadas tienen 58 % más probabilidades de padecer de obesidad. A su vez, hay una sobre activación y desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con mayor síntesis y secreción de glucocorticoides. Estos hábitos pueden observarse en pacientes ansiosos que tratan de mitigar su sintomatología mediante una alimentación placentera y emocional en grandes y reiteradas proporciones (31).

El 51,2 % y el 45,2 % de esta muestra refirió haber presentado al menos un episodio de crisis de ansiedad y de pánico a lo largo de su vida, respectivamente. Sin embargo, los resultados reportados por Alonso y col. (24) fueron menos significativos, específicamente de 22,5 % y 24 % para estos mismos criterios. Todos estos datos demuestran una preocupación en el ascenso de la prevalencia de trastorno de ansiedad generalizada en los trabajadores de la salud de

Salud Chacao, lo cual puede extrapolarse al resto de los profesionales del país e, incluso, de los otros países. Y en el caso de la muestra estudiada, este incremento puede deberse a una amalgama de factores asociados en tres puntos convergentes: la vida en Venezuela, dentro y fuera de los centros de salud; el estilo de vida de los trabajadores del área de la salud y la pandemia de la COVID-19.

Actualmente, la crisis sociopolítica, económica, cultural y ambiental en Venezuela ha dificultado proporcionalmente la existencia de una buena calidad de vida en este país. Se ha exacerbado el proceso de deterioro del sistema sanitario nacional, reflejándose en una falta de mantenimiento de los centros de salud a nivel nacional, principalmente los hospitales y ambulatorios, carentes de un correcto abastecimiento de insumos y equipos básicos, así como de medicamentos; fallas eléctricas; aumento de la incidencia y prevalencia de enfermedades fácilmente prevenibles; disminución del número de trabajadores; y un claro incremento del número de muertes de pacientes. Todo esto tiende a repercutir en el estatus mental y psicológico de todos los habitantes, incluyendo los profesionales de la salud, quienes no solo hacen vida en este país con estas condiciones tan deplorables, sino que también deben ejercer su vida profesional en estos centros de salud. Existe una desvirtualización personal y emocional con y hacia su futuro personal y laboral, lo que tiende a incrementar sus cifras de ansiedad (18,32).

Asimismo, las altas demandas laborales de los profesionales del área de la salud son cada vez más incipientes. Se ha evidenciado que son estos quienes han estado más propensos a padecer de síntomas como agotamiento físico y mental, desapego, irascibilidad, insomnio, abulia, poca concentración, deterioro en su desempeño profesional, renuncia a sus centros de trabajo, miedo, frustración, impotencia, preocupación y depresión, alterando su calidad de vida personal y profesional (33-36). Patiño Hernández y col. (18) reportaron que los médicos residentes de Medicina Interna de diferentes hospitales venezolanos presentan una prevalencia de síndrome de burnout de 20,7 %, estadísticamente significativa. A su vez, reportó una prevalencia de 81,7 % de agotamiento emocional; 67,1 %, de despersonalización; y 39 %, de realización

personal. Del mismo modo, las guardias nocturnas constituyen una clara alteración del ritmo circadiano de estos profesionales por las pocas horas de sueño y de descanso que tienen, provocando mayor liberación de cortisol y de tirotrópina, incrementando sus niveles de fatiga y de agotamiento mental y físico, haciendo que estos estén más propensos de tener más accidentes laborales, menor concentración y capacidad resolutoria de trabajo, y aumentando la sintomatología de ansiedad y de estrés (37-40). McCullough y col. (41) determinaron que la prevalencia de ansiedad en los trabajadores de la salud tiende a incrementar más con cada año que pasa, sobre todo en los médicos residentes, evidenciando un aumento del 22,8 % en su primer año a 29,6 %, siete años más tarde, principalmente en el sexo femenino, tal como se evidenció en el presente estudio.

Por último, se debe mencionar que la pandemia de la COVID-19 constituye un reto para los profesionales de la salud, quienes deben de tener la capacidad psicosocial adecuada para poder atender a un alto flujo de pacientes diario, exponiéndose ante esta enfermedad que no ha sido del todo dilucidada, sin contar con equipos de protección personal en muchos casos, con cargas de trabajo extremas, viendo enfermarse y morir a sus pacientes y colegas, tomando decisiones en cuestión de segundos que pueden determinar el destino de una paciente, hasta que finalmente alcanzan un estado de sobrecarga emocional y física que se traduce en crisis de ansiedad, síndrome de burnout, depresión, estrés postraumático, evitación, frustración e ira (22-25). Todas estas razones expuestas hacen que los trabajadores del área de la salud requieran servicios de salud mental y atención psicosocial inmediata (42).

CONCLUSIONES

Se demostró que existe una alta prevalencia, estadísticamente significativa, del trastorno de ansiedad generalizada en los trabajadores del área de la salud en los cuatro ambulatorios pertenecientes a Salud Chacao, principalmente de ansiedad leve y de moderada a severa, cifras que, si bien pertenecen a una muestra reducida y local, pueden extrapolarse a una mayor población. Hubo

una mayor prevalencia en el sexo femenino, sin distinción de la edad. Los médicos especialistas fueron los que más refirieron presentar ansiedad leve en este trabajo; los licenciados en enfermería, ansiedad de moderada a severa; y los médicos generales, ansiedad de leve a moderada.

Respecto a los factores de riesgo, se debe hacer especial énfasis en la prevalencia de estrés en esta muestra, en donde más de la mitad de los encuestados lo experimentan a diario, particularmente con niveles moderados, refiriendo presentar ansiedad de moderada a severa, a su vez. Los niveles de ansiedad familiar también fueron significativos y, a pesar de que más de la mitad de la muestra refirió tener por lo menos un familiar padeciendo de depresión, esta no la presenta en su gran mayoría. No hubo significancia estadística respecto a posibles eventos traumáticos de la infancia que los hayan afectado durante el transcurso de su vida. El consumo de licor, sobre todo ocasional, en todos los encuestados que refirieron presentar ansiedad, fue sumamente significativo, a diferencia de los hábitos tabáquicos y consumo de otras drogas ilícitas. Menos de la mitad de la muestra con trastorno de ansiedad generalizada refirió padecer de alguna comorbilidad o enfermedad sistémica, dentro de las cuales prevalecieron asma bronquial e hipertensión arterial. También se pudo evidenciar una correlación entre los hábitos alimenticios de la muestra encuestada y la prevalencia de trastorno de ansiedad generalizada, al no presentar una dieta balanceada en su mayoría, saltándose una o más de las tres comidas del día, y presentando hábitos poco nutricionales en base a dulces, chucherías y/o comida chatarra en moderadas cantidades, de 1 a 3 días a la semana, dándole especial énfasis al rol que cumple el eje microbiota-intestino-cerebro dentro de la génesis de trastornos de ansiedad.

Más de la mitad de la muestra refirió haber presentado al menos un episodio de crisis de ansiedad a lo largo de su vida, particularmente aquellos que presentan ansiedad de moderada a severa. No obstante, si bien un poco menos de la mitad de los encuestados refirió haber presentado algún episodio de crisis de pánico, la frecuencia fue estadísticamente significativa, sobre todo en los trabajadores con ansiedad de moderada a severa, a su vez. Por último, este trabajo permitió reiterar la importancia y la utilidad de la escala de

ansiedad de Hamilton como método diagnóstico del trastorno de ansiedad generalizada en el campo de la psiquiatría y psicología.

Se le exhorta a las autoridades gubernamentales competentes a que publiquen las cifras epidemiológicas actualizadas respecto a la salud mental en la población venezolana, en vista de que estos padecimientos tienden a incrementar progresivamente con el paso de los años, y actualmente no se maneja una data con cifras que permitan exponer la realidad de la prevalencia e incidencia de estos casos. Asimismo, se deben seguir realizando más estudios de este tipo, tanto en la población general como en los profesionales de la salud, tratando de manejar una muestra significativamente más grande, y no solamente a nivel local, como en este caso, donde solo se tomaron como base los ambulatorios de Salud Chacao, sino también a nivel estatal y nacional, en establecimientos de salud más voluminosos, ya sean públicos o privados, representando una cifra más real que pueda extrapolarse al resto de los países del mundo. Es imperativo que la finalidad de este tipo de trabajos de investigación resalte la importancia de buscar ayuda con especialistas en la materia, ya sea un psicólogo o psiquiatra, ya que son estos quienes pueden manejar estos tipos de trastornos, para abordar de la mejor forma posible la salud mental de los ciudadanos.

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS. Salud mental: fortalecer nuestra respuesta; 30 de marzo de 2018 [Citado el 27 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
- Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS. Promoción de la salud mental; 2004 [Citado el 27 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/mental_health/evidence/promocion_de_la_salud_mental.pdf
- Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS. Invertir en salud mental; 2004 [Citado el 27 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/mental_health/advocacy/en/spanish_final.pdf
- Organización Mundial de la Salud: Oficina Regional para Europa [Internet]. Copenhagen: OMS. Mental Health; mayo 2018 [Citado el 27 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/348011/Fact-sheet-SDG-Mental-health-UPDATE-02-05-2018.pdf
- Matlala M, Maponya ML, Chigome AK, Meyer JC. Overview of mental health: A public health priority. *S Afr Pharm J.* 2018;85(6):46-53.
- Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington D.C.: OPS. Salud mental y COVID-19; 2020 [Citado el 27 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/salud-mental-covid-19>
- Salari N, Khazaie H, Hosseinian-Far A, Khaledi-Paveh B, Kazeminia M, Mohammadi M, et al. The prevalence of stress, anxiety and depression within front-line healthcare workers caring for COVID-19 patients: A systematic review and meta-regression. *Hum Resour Health.* 2020;18(1):100.
- Guo WP, Min Q, Gu WW, Yu L, Xiao X, Yi WB, et al. Prevalence of mental health problems in frontline healthcare workers after the first outbreak of COVID-19 in China: A cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes.* 2021;19(1):103.
- Cai Q, Feng H, Huang J, Wang M, Wang Q, Lu X, et al. The mental health of frontline and non-frontline medical workers during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: A case-control study. *J Affect Disord.* 2020;275:210-215.
- Liu Y, Chen H, Zhang N, Wang X, Fan Q, Zhang Y, et al. Anxiety and depression symptoms of medical staff under COVID-19 epidemic in China. *J Affect Disord.* 2021;278:144-148.
- Di Tella M, Romeo A, Benfante A, Castelli L. Mental health of healthcare workers during the COVID-19 pandemic in Italy. *J Eval Clin Pract.* 2020;26(6):1583-1587.
- Chen J, Liu X, Wang D, Jin Y, He M, Ma Y, et al. Risk factors for depression and anxiety in healthcare workers deployed during the COVID-19 outbreak in China. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2021;56(1):47-55.
- Gupta AK, Mehra A, Niraula A, Kafle K, Deo SP, Singh B, et al. Prevalence of anxiety and depression among the healthcare workers in Nepal during the COVID-19 pandemic. *Asian J Psychiatr.* 2020;54:102260.
- Kang L, Ma S, Chen M, Yang J, Wang Y, Li R, et al. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study. *Brain Behav Immun.* 2020;87:11-17.
- El-Hage W, Hingray C, Lemogne C, Yroni A, Brunault P, Bienvenu T, et al. Les professionnels de santé face à la pandémie de la maladie à coronavirus (COVID-19) : quels risques pour leur santé mentale ? *Encephale.* 2020;46(3S):S73-80.
- Feinstein RE, Kotara S, Jones B, Shanor D, Nemeroff CB. A health care worker's mental health crisis

- line in the age of COVID-19. *Depress Anxiety*. 2020;37(8):822-826.
17. Bethelmy Rincón L, Guarino LR. Afrontamiento y sensibilidad emocional como moderadores de la relación estrés-salud en médicos venezolanos. *Summa Psicol UST*. 2008;5(2):3-16.
 18. Patiño Hernández D, Rubio Valdehita S. Prevalencia de síndrome de burnout en médicos residentes y su relación con el contexto de crisis sanitaria en Venezuela. *Med Interna (Caracas)*. 2020;36(2):80-90.
 19. Martínez F, Azkoul M, Rangel C, Sandia I, Pinto S. Efectos de la pandemia por COVID-19 en la salud mental de trabajadores sanitarios del Estado Mérida, Venezuela. *GICOS*. 2020;5(e2):77-88.
 20. El Nacional [Internet]. Venezuela: José Gregorio Mesa. Hay una crisis de ansiedad y depresión en médicos y enfermeras venezolanos que enfrentan el covid-19, reveló una investigación; 6 de octubre de 2020 [Citado el 18 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.elnacional.com/venezuela/hay-una-crisis-de-ansiedad-y-depresion-en-medicos-y-enfermeras-venezolanos-que-enfrentan-el-covid-19-revelo-una-investigacion/>
 21. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, Papoutsis E, Katsaounou P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2020;88:901-907.
 22. Vásquez-Ramírez LA, González-Pedraza Avilés A. Ansiedad, depresión y calidad de vida en un grupo de médicos residentes de la ciudad de México. *Atención Familiar*. 2014;21(4):109-112.
 23. Ozamiz-Etxebarria N, Dosil-Santamaria M, Picaza-Gorrochategui M, Idoiaga-Mondragon N. Niveles de estrés, ansiedad y depresión en la primera fase del brote del COVID-19 en una muestra recogida en el norte de España. *Cad Saúde Pública*. 2020;36(4):e00054020.
 24. Alonso J, Vilagut G, Mortier P, Ferrer M, Alayo I, Aragón-Peña A, et al. Mental health impact of the first wave of COVID-19 pandemic on Spanish healthcare workers: A large cross-sectional survey. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2021;14(2):90-105.
 25. Sastre J, Crespo A, Fernandez-Sanchez A, Rial M, Plaza V; investigators of the CONCORD Study Group. Anxiety, Depression, and Asthma Control: Changes After Standardized Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1953-1959.
 26. Di Marco F, Santus P, Centanni S. Anxiety and depression in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(1):39-44.
 27. Bardach NS, Neel C, Kleinman LC, McCulloch CE, Thombly R, Zima BT, et al. Depression, Anxiety, and Emergency Department Use for Asthma. *Pediatrics*. 2019;144(4):e20190856.
 28. Johnson HM. Anxiety and Hypertension: Is There a Link? A Literature Review of the Comorbidity Relationship Between Anxiety and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(9):66.
 29. Ifeagwazi CM, Egberi HE, Chukwuorji JC. Emotional reactivity and blood pressure elevations: anxiety as a mediator. *Psychol Health Med*. 2018;23(5):585-592.
 30. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017;39(6):573-580.
 31. Marx W, Lane M, Hockey M, Aslam H, Berk M, Walder K, et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Mol Psychiatry*. 2021;26(1):134-150.
 32. Convite por la salud [Internet]. Venezuela: Convite, A.C. Monitoreo Monitoreo del acceso a la salud en Venezuela: Boletín junio 2019; 2019 [Citado el 21 de junio de 2021]. Disponible en: https://issuu.com/conviteac/docs/bolet_n_23_convite
 33. Martínez F, Azkoul M, Rangel C, Sandia I, Pinto S. Efectos de la pandemia por COVID-19 en la salud mental de trabajadores sanitarios del Estado Mérida, Venezuela. *GICOS*. 2020;5(e2):77-88.
 34. Shanafelt T, Ripp J, Trockel M. Understanding and Addressing Sources of Anxiety Among Health Care Professionals During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2020;323(21):2133-2134.
 35. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e203976.
 36. Chen KY, Yang CM, Lien CH, Chiou HY, Lin MR, Chang HR, et al. Burnout, job satisfaction, and medical malpractice among physicians. *Int J Med Sci*. 2013;10(11):1471-1478.
 37. Institute of Medicine (US) Committee on the Work Environment for Nurses and Patient Safety. Keeping Patients Safe: Transforming the Work Environment of Nurses. In: Páquina A, editor. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK216189/>
 38. Chang YS, Chen HL, Wu YH, Hsu CY, Liu CK, Hsu C. Rotating night shifts too quickly may cause anxiety and decreased attentional performance, and impact prolactin levels during the subsequent day: A case control study. *BMC Psychiatry*. 2014;14:218.
 39. Medisauskaite A, Kamau C. Reducing burnout and anxiety among doctors: Randomized controlled trial. *Psychiatry Res*. 2019;274:383-390.
 40. González-Cabrera JM, Fernández-Prada M, Iribar C, Molina-Ruano R, Salinero-Bachiller M, Peinado JM. Acute Stress and Anxiety in Medical Residents on the Emergency Department Duty. *Int J Environ*

- Res Public Health. 2018;15(3):506.
41. McCullough JH, van Hamel C. Anxiety among newly qualified doctors: An eight-year analysis. *Med Teach.* 2020;42(1):52-57.
 42. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Venezuela: OMS. Plan intersectorial de preparación y atención COVID-19: Venezuela; 2020 [Citado el 18 de junio de 2021]. Disponible en: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/ven_covid-19_plan_intersectorial_2a_edicion_04102020.pdf

Effects of positive self-talk on the level of anxiety of patients with coronary heart disease

Efectos del diálogo interno positivo sobre el nivel de ansiedad de los pacientes con enfermedad coronaria

Uswatun Hasanah^{1a,*}, Dede Nasrullah^{2b}, Rifma Yuniar^{3b}, Nugroho Ari Wibowo^{4b}, Reliani^{5a}

SUMMARY

Background: *Coronary heart disease has an impact on the psychological aspect of the patients, including anxiety responses. Anxiety responses can be reduced with the positive self-talk technique. This study aims to analyze the effect of positive self-talk in reducing the anxiety level of patients with coronary heart disease.*

Methods: *The study was a pre-experimental design with a single group pretest-posttest on 55 patients with coronary heart disease treated at Siti Khodijah Muhammadiyah Hospital in Sepanjang, Sidoarjo, Indonesia. The Zung Self-Rating Anxiety Scale (SAS/SRAS) was used to collect data. Results:* Among 55 patients, most of the patients were in the age range of 58-64 years old (25 patients, 46.7 %), unemployed (22 patients, 40 %), and high school level of education (29 patients, 52.8 %). The pre-test data showed that dominant patients experience moderate anxiety (51 patients, 93.3 %). At the same time, the post-test

results showed a decrease in anxiety levels to mild anxiety (50 patients, 93.3 %). There were significant differences between pre-test and post-test ($p=0.001$).

Conclusion: *Positive self-talk exerts a significant action in reducing the anxiety levels of patients with coronary heart disease.*

Keywords: *Positive self-talk, anxiety, coronary heart disease*

RESUMEN

Antecedentes: *La enfermedad coronaria tiene un impacto en el aspecto psicológico de los pacientes, incluidas las respuestas de ansiedad. Las respuestas de ansiedad se pueden reducir con la técnica del diálogo interno positivo. Este estudio tiene como objetivo analizar el efecto del diálogo interno positivo en la reducción del nivel de ansiedad de los pacientes con enfermedad coronaria. Métodos:* El estudio utilizó un diseño preexperimental con un solo grupo de preprueba-posprueba en 55 pacientes con enfermedad coronaria tratados en el Hospital Siti Khodijah

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.10>

ORCID ID: 0000-0002-8290-1747¹

ORCID ID: 0000-0002-2075-0103²

ORCID ID: 0000-0001-6342-4570³

ORCID ID: 0000-0003-4442-5708⁴

ORCID ID: 0000-0003-4904-5720⁵

^aDepartment of Mental Health Nursing, Faculty of Health Science, Muhammadiyah University of Surabaya, Surabaya 60113, Indonesia

Recibido: 11 de noviembre 2021

Aceptado: 3 de diciembre 2021

^b Faculty of Health Science, Muhammadiyah University of Surabaya, Surabaya 60113, Indonesia

Corresponding Author: Uswatun Hasanah

Department of Mental Health Nursing, Faculty of Health Science, Muhammadiyah University of Surabaya, Surabaya 60113, Indonesia

Sutorejo Street No. 59 Surabaya 60113, East Java, Indonesia

Tel.: +62 821 3267 5704; Fax.: +6231-3811967

E-mail: uswatunhasanah@fik.um-surabaya.ac.id

Muhammadiyah en Sepanjang, Sidoarjo, Indonesia. Se utilizó la escala de ansiedad de autoevaluación de Zung (SAS/SRAS) para recopilar datos. Resultados: Entre los 55 pacientes, la mayoría de los pacientes tenían un rango de edad de 58 a 64 años (25 pacientes, 46,7 %), desempleados (22 pacientes, 40 %) y nivel de educación secundaria (29 pacientes, 52,8 %). Los datos previos a la prueba mostraron que los pacientes dominantes experimentan una ansiedad moderada (51 pacientes, 93,3 %). Al mismo tiempo, los resultados posteriores a la prueba mostraron una disminución en los niveles de ansiedad a una ansiedad leve (50 pacientes, 93,3 %). Hubo diferencias significativas entre la prueba previa y la prueba posterior ($p = 0,001$). Conclusión: El diálogo interno positivo ejerce un efecto significativo en la reducción de los niveles de ansiedad de los pacientes con enfermedad coronaria.

Palabras clave: *Diálogo interno positivo, ansiedad, enfermedad coronaria.*

INTRODUCTION

Coronary heart disease (CHD) is one of the leading health problems and the most common cause of death in developing countries. CHD ranks 7th as the most common cause of death from all hospitals in Indonesia, with 3 910 sufferers (1). In addition, it not only has a physical and physiological impact, but CHD has also an impact on psychological conditions, such as adjustment disorders, anxiety, stress, and depression (2). Basic Health Research records that 1.5 % or 15 of 1 000 Indonesians suffer from CHD. Besides, in East Java Province in 2013, the prevalence of heart disease was 0.5 % based on the diagnosis of health workers, and it increased in 2018, which is above the national average of 1.5 % (3). Data are obtained from the Arafah Room at Siti Khadijah Muhammadiyah Hospital, Indonesia throughout the year. It is stated that the number of CHD patient visits during 2017 in 198 patients and tends to increase in 2018 as many as 233 patients.

CHD affects the physical and physiological, and psychological responses of the patients. There are CHD sufferers aged more than 60 years who experience anxiety, and the level of the anxiety mostly experienced is the level of severe anxiety (4). The results of other studies demonstrate that factors that affect the quality

of life of patients with coronary heart disease include depression and anxiety (5). The level of anxiety experienced mainly by patients with CHD is severe anxiety at 34.78 % (6). Environmental factors cause that anxiety in CHD sufferers, and the most common anxiety experienced is moderate anxiety, reaching 93.3 % (7). Anxiety responses in feelings of fear, worry, discomfort, and other unclear feelings can be caused by self-talk with negative sentences and the lack of self-awareness (8). Patients with coronary heart disease often experience anxiety, and that feeling can worsen their condition (4). Symptoms of anxiety can be reduced through psychological therapy both with assistance and independently by the patients. One of which is using positive self-talk (9).

Positive self-talk is the way to dialogue with ourselves (inner voice) dealing with various situations (10). Positive self-talk is a psychological strategy that is believed to help build self-confidence (11). Positive self-talk can build confidence from within (12). The practice of positive self-talk is something that can be learned, and which can be extremely useful in managing the mental and physical symptoms of anxiety. Self-talk can train mental aspects to regulate cognition, emotion, behavior, and appearance (11). Positive self-talk can reduce anxiety in patients with cardiovascular disease, especially in patients with CHD. Handling CHD patients should focus on the patient's physical problems and the psychological and emotional conditions through positive self-talk. Thus, with a stable psychological condition, the healing process becomes more optimal. This study aims to analyze the effect of positive self-talk in reducing the anxiety level of patients with CHD.

METHODS

This study was a quantitative study using a pre-experimental with one group pretest-post-test design. The pre-experimental study was used to assess the effect of specific treatments on individuals under controlled conditions (13). The population of this study was adults with a diagnosis of CHD treated at the private Hospitals in Sidoarjo, Indonesia. Respondents were selected using the non-probability sampling

technique. Accidental sampling was done based on the inclusion and exclusion criteria. The inclusion criteria were patients diagnosed with CHD treated at the Siti Khodijah Muhammadiyah Hospital in Sepanjang, Sidoarjo, Indonesia. The patients experienced anxiety and were willing to become respondents. Meanwhile, the exclusion criteria were CHD patients with hearing loss and uncooperative CHD patients (experiencing speech impediments or being oxygenated). The instruments used to collect the data in this study were the demographic data questionnaire, positive self-talk activity unit, and Zung Self-Rating Anxiety Scale questionnaire to measure the patient's level of anxiety. Positive self-talk was carried out for 30 minutes in each meeting three times a week.

Before taking direct action on the patient, we explained the study and applied an informed consent sheet for each patient. Furthermore, at the first meeting, we conducted a trusting relationship, including having an initial assessment of demographic data and anxiety levels, writing on the way of patient overcoming his anxiety through a pre-test, and providing anxiety explanation related to the definition, causes, signs, symptoms, impacts, and how to overcome this anxiety with positive self-talk. At the second meeting, an evaluation on the patient's condition was carried out, discussing how to use positive self-talk sentences and difficulties encountered in its implementation, then practiced training against negative self-talk to become positive self-talk and asked the patient to write positive sentences to make it a habit to control anxiety. The sample sheet of positive self-talk sentences was given to the patients as a reference in the exercise, and they were asked to write another positive sentence to fight the negative self-talk appearing in their minds. Finally, at the third meeting, a final evaluation and post-test were carried out to determine changes in the level of the patient's anxiety.

Finally, the collected data were processed through the stages of editing, coding, scoring, and tabulating, then analyzed using the non-parametric Wilcoxon Signed Rank Test using the SPSS 25 software. A $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Fifty-five CHD patients were included in this study. The characteristics of patients are shown in **Table 1**, where is indicated that the dominant intervention group is in the range of 58-64 years old (25 patients, 46.7 %), female (33 patients, 60 %), high school level of education (29 patients, 52.8 %), and unemployed (22 patients, 40 %).

Table 1
Characteristics of patients (n = 55)

Variable	Total	Percentage (%)
Age (Years)		
43 -50	11	20.0
51-57	11	20.0
58-64	25	46.7
72-78	4	6.7
79- 85	4	6.7
Gender		
Male	22	40.0
Female	33	60.0
Education level		
Elementary school	15	27.2
Middle school	7	12.8
High school	29	52.8
College	4	7.2
Occupation		
Private sector	15	26.7
Self-employed	18	33.3
Unemployed	22	40.0
Total	55	100.0

Table 2 shows that the pre-test data showed that dominant patients (51 patients) experienced moderate anxiety (93.3 %) and four patients (6.7 %) experienced severe anxiety. At the same time, the post-test results showed that the previous 50 respondents decreased in anxiety levels to mild anxiety (93.3 %), and five-person experienced moderate anxiety (6.7 %).

Table 2
The level of anxiety of CHD patients before and after
being given positive self-talk

Level of Anxiety	Pre Test		Post Test		P-value
	Total	Percentage (%)	Total	Percentage (%)	
None	0	0.0	0	0	0.001
Mild	0	0.0	50	93.3	
Moderate	51	93.3	5	6.7	
Severe	4	6.7	0	0	
Total	55	100	55	100	

The results of the statistic of the Wilcoxon sign rank test showed a change between the pre-test and post-test. There was a positive and significant effect of self-talk on reducing anxiety levels in patients with CHD ($p=0.001$).

DISCUSSION

CHD is the single most common cause of death globally. However, more people now live with heart disease and may need support to manage symptoms and reduce the risk of future problems such as heart attacks. Psychologic support is a common element of cardiac rehabilitation, which aims to improve the health and outcomes of people with heart disease. In our study we show that CHD patients being given positive self-talk demonstrate, a significant improvement in their level of anxiety, changing from moderate to mild. An anxiety response comes from the patient's negative thoughts and is manifested in the form of negative self-talk, which will affect the health condition and the healing process. Negative self-talk and the ratio of negative thoughts in children with anxiety disorders significantly predict anxiety (14). Negative cognitions and negative thought ratios predict increased anxiety after treatment and gains in the treatment process. So that the patient is trained to do positive self-talk because it is believed to be effective in reducing the patient's anxiety level. Self-talk can increase self-confidence and reduce cognitive anxiety (15). Evidence suggests that self-talk also plays a role

in facilitating various cognitive processes (16), including emotion regulation (17), and coping and adaptation to painful experiences (18). Positive self-talk is easy to do, and the effort required is also very minimal, especially for the elderly who have experienced a cognitive and physical decline. This kind of self-talk is also associated with certain forms of brain activity, which are effortless self-control (19) and emotion regulation (17).

Positive self-talk is a coping strategy that can potentially transform your way of being in the world and can break this vicious circle whereby negative thoughts lead to a more physical symptom. Positive self-talk can help patients control themselves because it gives positive energy to the body and mind. Positive self-talk directs individuals to think, speak, and act positively to build a sense of self-confidence in reducing anxiety levels. In general, self-talk functions as self-criticism, self-reinforcement, self-management, and social assessment (20). The application of positive self-talk requires first identifying the existing negative self-talk. The negative self-talk is converted into positive sentences spoken as often as possible and repeatedly to foster self-motivation and self-confidence. Positive self-talk helps individuals to maintain focus on something they are facing, ignore past failures, and look to the future (21). Someone who has positive self-talk will not easily give up but will continue to achieve goals by making mistakes or failures as lessons. Better psychotherapy aims to show patients that positive self-talk has been the primary source of emotional disturbances experienced (14). Patients who have done positive self-talk show better responses, such as stable emotions, better sleep quality, and no nightmares. The decreased anxiety levels are also reflected in the results of the ZRAS anxiety evaluation. However, anxiety due to hospital treatment is still felt.

We show that in CHD patients submitted to positive self-talk there is a decrease in anxiety from moderate to mild and from severe to moderate levels. The concept of health anxiety on a continuum from mild to moderate and severe levels is certain. Besides, the definition, model, and level of anxiety in all chronic diseases involve affective, cognitive, behavioral, and perceptual aspects (22). Thus, in interacting and

providing interventions to the patient, anxiety responses are found in those various aspects. Some patients with moderate anxiety state that they are worried about their health condition and being hospitalized. They suffer difficulty of sleeping and headaches (23). Patients who experience severe anxiety even say that they often have nightmares that cause poor sleep. The symptoms of anxiety suffered by individuals are excessive worry about illness, restlessness, anxiety, irritability. Then the patient states that disturbing thoughts appear, such as thoughts of death, incurability, old age, and chronic illness (24). Many chronic diseases present symptoms of health-related anxiety, including fear of relapse, fear of disease/cancer worsening, fear of hypoglycemia, and anxiety about heart disease (22).

The general data in this research consist of age, gender, education level, and occupation. The research respondents are dominantly female in the age range of 58-64 years. Age and gender are the internal factors that influence the occurrence of anxiety. The average age of the research respondents is included in the elderly category. This is based on the classification and definition made by the World Health Organization (WHO) in which considers that elderly is a person who is in 55 years or over (25). While based on the Ministry of Health of the Republic of Indonesia, a person between the age of 56 to 65 is included in the late elderly group (26). At this time, the aging process occurs so that the body loses many cells and decreases body functions resulting in changes both mentally and psychologically (27). There is also a decrease in brain ability at this age, which makes the elderly more susceptible to stress, anxiety, irritability, sleeping difficulty, decreased concentration, unstable emotions, and other health problems (28). Because of these changes, many elderly cannot solve the psychological problems they face (29). Decreased physical and cognitive functions influence anxiety in the elderly due to decreased organ function (30). Other studies reveal different results in which older people have a more remarkable ability to cope with their emotions (31). However, they have more significant anxiety about their health and illness (32). Older adults are more concerned about their health than young adults (33).

Women have a high risk of having several types of psychiatric disorders in which their risk of anxiety is higher than men (34). Women consistently have a higher prevalence of anxiety disorders. Besides, those women have a higher possibility to experience lifelong anxiety disorders than men (35). Disrupted estrogen levels at menopause may also contribute to pathological anxiety in women (36). Higher anxiety and depression scores are also associated with physical inactivity in women (34). Furthermore, anxiety is associated with a more significant disease burden, and it is more common and more deadly in women than in men (35). The level of education and occupation are other factors that can cause anxiety. This is related to the situation and helplessness of patients who are hospitalized, and they feel ashamed because they cannot fulfill the family needs of life, which causes fears that they will become a burden of the family.

CONCLUSION

Several factors cause anxiety responses, including age, gender, occupation, and health conditions. Positive self-talk can be applied with good results to patients with CHD who experience anxiety in various healthcare settings to maximize the patient's healing process.

Acknowledgments

Acknowledgments are given to the source of funding for the Muhammadiyah Research Grant (RisetMu) from the Higher Education Research and Development Council (DITLITBANG) of the Central Leadership of Muhammadiyah and the Muhammadiyah University of Surabaya.

Conflict of Interest

The authors confirm that this article contains no conflict of interest.

REFERENCES

1. Smith DG, Xiao L, Bechara A. Decision making in children and adolescents: Impaired Iowa gambling task performance in early adolescence. *Dev Psychol.* 2012;48(4):1180-1187.
2. Okviasanti F, Yusuf A, Putra ST. Depression in patients with heart failure: A phenomenological study. *Indian J Public Heal Res Dev.* 2019;10(8):2740-2745.
3. Fitriah F, Haris M, Mufarikah, Hasinudin M, Nursalam N. Analysis factors related to coronary heart disease prevention in families by adolescents: A cross-sectional study. *Indian J Public Heal Res Dev.* 2019;10(10):1708-1713.
4. Gustad LT, Laugsand LE, Janszky I, Dalen H, Bjerkeset O. Symptoms of anxiety and depression and risk of heart failure: The HUNT Study. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(861-870):861-870.
5. Sukartini T, Arifin H, Rohmah UN, Ramadhani DR. Health-related quality of life for patients with cardiovascular disease after a coronary artery bypass graft: A systematic review. *Indian J Public Heal Res Dev.* 2019;10(8):2606-2610.
6. Jamiyanti A, Muliani R, Jundiah S. Tingkat Kecemasan pada Pasien Penyakit Jantung Koroner berdasarkan Karakteristik Pasien di Poliklinik Jantung Rumah Sakit Al-Islam Bandung. *Bhakti Kencana Med.* 2012;2(4).
7. Maendra IK, Munayang H, Dundu AE, Ekawardani N. Prevalensi Tingkat Kecemasan pada Pasien Infark Miokard Lama di Poliklinik Jantung. *J e-CliniC.* 2014;2(3).
8. Nihayati HE, Lestari D, Hidayati L. The effect of family psychoeducation therapy on the anxiety level of a family of patients with CRF undergoing hemodialysis. *Int J Pharm Res.* 2020;12(4):1691-1696.
9. Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *Am Fam Physician.* 2015;91(9):617-624.
10. Walter N, Nikoleizig L, Alfermann D. Effects of self-talk training on competitive anxiety, self-Efficacy, volitional skills, and performance. *Sport.* 2019;7(6):1-20.
11. Tod D, Hardy J, Oliver E. Effects of self-talk: A systematic review. *J Sport Exerc Psychol.* 2011;33(5):666-687.
12. Rushall BS. *Mental Skills Training for Sports.* 4th ed. Orchard Drive Spring Valley, California, USA: Sports Science Associates; 2008.
13. O'Connor S. *Secondary Data Analysis in Nursing Research: A Contemporary Discussion.* *Clin Nurs Res.* 2020;29(5):279-284.
14. Treadwell KR, Kendall P. Self-talk in youth with anxiety disorders: States of mind, content specificity, and treatment outcome. *J Consult Clin Psychol.* 1996;64(5):941-950.
15. Hatzigeorgiadis A, Zourbanos N, Galanis E, Theodorakis Y. Self-talk and sports performance: A meta-analysis. *Perspect Psychol Sci.* 2011;6(4):348-356.
16. Hassan PL, Vicente A. *Inner Speech: New Voices.* Introduction. Oxford University Press; 2018:1-28.
17. Orvell A, Ayduk Ö, Moser JS, Gelman SA, Kross E. Linguistic Shifts: A Relatively Effortless Route to Emotion Regulation? *Curr Dir Psychol Sci.* 2019;28(6):567-573.
18. Kross E, Vickers BD, Orvell A, Gainsburg I, Moran TP, Boyer M, et al. Third-Person Self-Talk Reduces Ebola Worry and Risk Perception by Enhancing Rational Thinking. 2017.
19. Moser JS, Dougherty A, Mattson WI, Katz B, Moran TP, Guevarra D, et al. Third-person self-talk facilitates emotion regulation without engaging cognitive control: Converging evidence from ERP and fMRI. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-9.
20. Oleś PK, Brinthaup TM, Dier R, Polak D. Types of inner dialogues and functions of self-talk: Comparisons and implications. *Front Psychol.* 2020;11(March):1-10.
21. Afsanepurak SA, Bahram A. The effect of self-talk and mental imagery on motor performance in adolescents. *Int Res J Appl Basic Sci.* 2012;3(3):601-607.
22. Lebel S, Mutsaers B, Tomei C, Leclair CS, Jones G, Petricone-Westwood D, et al. Health anxiety and illness-related fears across diverse chronic illnesses: A systematic review on conceptualization, measurement, prevalence, course, and correlates. *PLoS One.* 2020;15:1-48.
23. Adwas AA, Jbireal JM, Azab AE. Anxiety: Insights into signs, symptoms, etiology, pathophysiology, and treatment. *East African Sch J Med Sci.* 2019;2:80-91.
24. Oh CM, Kim HY, Na HK, Cho KH, Chu MK. The effect of anxiety and depression on sleep quality of individuals with high risk for insomnia: A population-based study. *Front Neurol.* 2019;10:1-8.
25. World Health Organization. *World Health Statistics.* Geneva; 2013.
26. Ministry of Health RI. *Indonesia Health Data Profile 2009.* Indonesia Health Data Profile 2009. Jakarta; 2009.
27. Soomar S. *Understanding Theoretical Underpinnings Related to Ageing for an Enhanced Care of Elderly.* *Lupine Online J Nurs Health Care.* 2018;1(4):108-

EFFECTS OF POSITIVE SELF-TALK ON THE LEVEL OF ANXIETY

- 110.
28. Nursalam, Fitriana Kurniasari S, Ulfiana E, Efendi F. The effect of sleep hygiene and brain gym on increasing elderly comfort and sleep quality. *Indian J Public Heal Res Dev.* 2018;9(12):589-594.
 29. Wayan Suardana I, Yusuf A, Purnomo W. Self-help group therapy: The enhancement of self-care ability and quality of life among the elderly in Bali, Indonesia. *Indian J Public Heal Res Dev.* 2018;9(11):1757-1761.
 30. Rokhmah L, Kurniawati ND, Nastiti AA. The relationship of family support and self efficacy with diet compliance in patients with coronary heart disease. *EurAsian J Biosci.* 2020;14(1):1669-1672.
 31. Lawton MP, Kleban MH, Dean J. Affect and Age: Cross-Sectional Comparisons of Structure and Prevalence. *Psychol Aging.* 1993;8(2):165-175.
 32. Carlucci L, Watkins MW, Sergi MR, Cataldi F, Saggino A, Balsamo M. Dimensions of anxiety, age, and gender: Assessing dimensionality and measurement invariance of the State-Trait for Cognitive and Somatic Anxiety (STICSA) in an Italian sample. *Front Psychol.* 2018;9:1-12.
 33. Balsamo M, Cataldi F, Carlucci L, Fairfield B. Clinical Interventions in Aging Dovepress Assessment of anxiety in older adults: A review of self-report measures. *Clin Interv Aging.* 2018;13:573.
 34. Serpytis P, Navickas P, Lukaviciute L, Navickas A, Aranauskas R, Serpytis R, et al. Gender-based differences in anxiety and depression following acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(5):676-683.
 35. McLean CP, Asnaani A, Litz BT, Hofmann SG. Gender differences in anxiety disorders: Prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *J Psychiatr Res.* 2011;45(8):1027-1035.
 36. Marques AA, Bevilaqua MCDN, Da Fonseca AMP, Nardi AE, Thuret S, Dias GP. Gender Differences in the Neurobiology of Anxiety: Focus on Adult Hippocampal Neurogenesis. *Neural Plast.* 2016;2016.

Enfermedades tropicales y embarazo: revisión narrativa

Tropical diseases and pregnancy: Narrative review

Ana Carvajal¹, Carlos Cabrera Lozada², Jeiv Gómez³

RESUMEN

Las enfermedades tropicales son enfermedades transmitidas generalmente por vectores, predominantes en regiones donde el hábitat de los insectos es apropiado para su subsistencia, la condición de gestante al ser una población vulnerable no escapa de estas patologías, ni de las posibles implicaciones sobre el producto de la gestación, por tal razón se desarrollan las enfermedades como: malaria, dengue, chikungunya, zika y Chagas; su relación con el embarazo, la conducta a tomar, las complicaciones más frecuentes, la afectación fetal en lo morfológico, intelectual y en su desarrollo, para concluir con un cuadro de diagnóstico diferencial donde se pudieran categorizar.

Palabras clave: *Enfermedades tropicales, embarazo, malaria, dengue, chikungunya, zika y Chagas.*

SUMMARY

Tropical diseases are diseases generally transmitted by vectors, predominant in regions where the habitat of insects is appropriate for their subsistence, the vulnerable population with the pregnancy condition does not escape from these pathologies, nor the possible implications on the product of pregnancy, for this reason, diseases such as malaria, dengue, chikungunya, Zika, and Chagas are studied; their relationship with pregnancy, clinical management, most frequent complications, and fetal affectation in the morphological, intellectual and development of the fetus, to conclude with a differential diagnosis table where they could be categorized.

Keywords: *Tropical diseases, pregnancy, malaria, dengue, chikungunya, Zika, and Chagas.*

INTRODUCCIÓN

El uso del término de enfermedades tropicales (ET), está relacionado con aquellas patologías infecto-contagiosas de frecuente presentación en regiones tropicales, conocidas por su mayor humedad (1). Se han caracterizado a dichas

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.11>

ORCID: 0000-0002-6332-3654¹
ORCID: 0000-0002-3133-5183²
ORCID: 0000-0003-4833-5160³

¹Médico especialista en Infectología y Gerencia de Servicios de Salud. Coordinadora del curso de ampliación de Infecciones en las embarazadas. Universidad Central de Venezuela, MD. PHD. ²Médico especialista en Obstetricia y Ginecología. Director del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela. Academia

Nacional de Medicina, Miembro Correspondiente Nacional. Puesto 16.

³Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, Medicina Materno Fetal. Coordinador de investigación del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela.

Autor de correspondencia: carloscabreralozada@gmail.com

Recibido: 30 de octubre 2021
Aceptado: 2 de diciembre 2021

entidades, como enfermedades transmitidas por vectores, dada la transmisión de los diferentes agentes causales (virus, bacterias o parásitos) del reservorio natural al huésped humano a través de vectores, como la picadura de insectos.

Entre los vectores presentes en Venezuela, tenemos el *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus*, en el caso de las arbovirosis como dengue, chikungunya y zika; *Anopheles darlingi*, *Anopheles nuñeztovari* y *Anopheles aquasalis*, en el caso de la malaria; triatomíneos hematófagos como *Rhodnius prolixus*, *Panstrongylus geniculatus* y *Triatoma maculata*, en el caso de la Enfermedad de Chagas (ECh), entre otras ET (2,3). Las ET en la gestación, están fuertemente asociadas con mayor frecuencia de complicaciones maternas, defectos congénitos en el recién nacido, así como una mayor incidencia de resultados perinatales adversos, entre los que destacan la prematuridad, el crecimiento fetal restringido y trastornos del aprendizaje y desarrollo, en menor medida se ha descrito la muerte fetal anteparto, el aborto y la transmisión vertical (2,3).

Durante el embarazo, aumenta la susceptibilidad a infecciones debido a los mecanismos de adaptación inmunológica, al parecer bajo la influencia de las modificaciones gravídicas en el sistema endocrinológico, relacionadas con la inmunosupresión celular en la gestante con predominio de la respuesta humoral Th2 sobre la Th1 celular (2,3). Entre las ET se han documentado las complicaciones relacionadas con su presencia sobre el binomio madre-feto en la malaria, zika y chikungunya. Las ET representan un 17 % de las enfermedades de etiología infecciosa, causa de letalidad en más de un millón de casos anualmente, en aumento en relación a factores como pobreza extrema y cambios climáticos (1,4).

Además de las diarreas infecciosas, se describe de 20 a 30 % de ingresos a las unidades de cuidados intensivos (UCI) en los países tropicales por malaria, dengue, fiebre tifoidea, infección por *Rickettsia* y leptospirosis (5).

Frecuencias y ET

Tenemos en el caso del dengue que cada año se dan 400 000 000 de casos globalmente en

120 países, 100 000 000 de ellos sintomáticos, lo que la convierte en prioridad de la vigilancia epidemiológica (5-12). Para 2021, se reportaron 728 831 casos de arbovirosis, 673 148 (92,3 %) casos de dengue en la Región de las Américas, con una tasa de incidencia acumulada de 68 casos por 100 000 habitantes. En cuanto a chikungunya (8), se reportaron 49 671 casos (6,82 %), con una tasa de incidencia acumulada de 5 casos por 100 000 habitantes. Con respecto a zika (8), se registraron 6012 casos (0,83 %), con una tasa de incidencia acumulada de 0,6 casos por 100 000 habitantes. El 83 % de los casos de dengue corresponde a Brasil, así como el 97 % de los casos de chikungunya y el 85 % de los casos de zika.

En cuanto a la malaria, para el 2020, se reportaron 228 millones de casos de malaria a nivel global con 409 000 muertes (13-15). En la Región de las Américas se registraron 900 000 casos, con una incidencia de 6 casos por cada 1 000 habitantes y mortalidad de 0,4 por cada 1 000 habitantes (12).

En cuanto a la ECh en la Región de Las Américas, donde se presentan la gran mayoría de los casos reportados mundialmente, se registran 30 000 nuevos casos cada año, 12 000 muertes en promedio y 8 000 recién nacidos se infectan durante la gestación (16-22). Es endémica en 21 países de la región, afectando a un estimado entre 6 a 11 millones de personas, con 70 millones de personas en riesgo de contraerla (16-22). El 70 % de los afectados no saben que están infectados. También se estima, que en las Américas hay más de un millón de mujeres en edad fértil que podrían estar infectadas (17).

Actualidad epidemiológica de las ET

La enfermedad por el virus del dengue se considera endémica en la mayoría de las regiones tropicales, incluyendo Venezuela, donde pese a las dificultades operativas se mantienen los esfuerzos para la vigilancia epidemiológica (5-12). Por su parte el virus zika emergió de su foco original en el África Subsahariana, como una extensa epidemia en 2013 desde la Polinesia Francesa, llegando el mismo año a la Región de las Américas y extendiéndose masivamente en los años 2015 y 2016 para luego ir decreciendo

paulatinamente la incidencia de casos (6,7,9).

A la fecha se han descrito casos de infección por el virus zika en 87 países. En forma similar, el virus chikungunya reemergió en 2005-2006 después de un silencio epidemiológico de 30 años causando una epidemia masiva en las islas del Océano Índico y África Oriental, seguida de su diseminación a Asia, la región del Pacífico, América y Europa en 2013 (9).

Desde el año 2020, se registró circulación simultánea del virus del dengue y otras arbovirosis, en paralelo a la transmisión activa del virus de SARS-CoV-2 en los países y territorios endémicos en la Región de las Américas, incluyendo la coinfección (6). La gravedad y pronóstico de estos pacientes coinfectados, aún no es clara. Por otro lado, ha avanzado vacunación contra la COVID-19 regionalmente, con flexibilización escalonada y progresiva de las medidas de salud pública en varios países. Sin embargo, debe considerarse los escenarios muy heterogéneos según la capacidad de prevención y vigilancia epidemiológica, sumado a los cambios climáticos estacionales relacionados con la temporada de huracanes y tormentas en los países del Caribe, Centroamérica y la Costa Este de Estados Unidos.

En la región de las Américas, entre las semanas epidemiológica 1 a 22 de 2021 (8), se registró un descenso de 58 % con respecto a la incidencia acumulada en el mismo período en el año 2020 (728 831 vs 1 734 951 casos), cuando inició la pandemia por la COVID-19 (8). Para 2021, la tasa de incidencia es de 13,97 casos por cada 100 000 habitantes (10). También se documentaron tres muertes en lo que va de año. La tasa de incidencia en Venezuela de dengue en 2020 fue de 15,78 casos por cada 100 000 habitantes, con una letalidad de 0,176 % (11). Los países con tasas de incidencia más altas en esta Subregión son: Perú (85 casos por 100 000 habitantes), Ecuador (66 casos por 100 000 habitantes) y Bolivia (47 casos por 100 000 habitantes) (8).

Se observa una disminución de 46,1 % en los casos de dengue reportados (9 475 casos), pero la tasa de letalidad se elevó en un 18,9 % en comparación al mismo periodo de 2019 (0,148 %) y a la tasa de letalidad en la subregión Andina (0,056 %) y en la Región de las Américas (0,037 %). De los 4 serotipos de dengue, que difieren filogenética y antigénicamente entre sí,

se han reportado los serotipos 2, 3 y 4.

Cabe destacar que las cifras oficiales de dengue y otras ET en Venezuela, siempre han sido cuestionadas de un subregistro oculto de gran magnitud, dada las deficiencias de los sistemas de vigilancia epidemiológica, así como amplias limitaciones operativas para la detección oportuna de casos sospechosos, para posterior confirmación y notificación respectivas.

Según el reporte de la Oficina de Naciones Unidas para la Coordinación de Asuntos Humanitarios (12), al 5 de septiembre de 2020, el acumulado de casos probables en Venezuela de chikungunya fue de 52, con dos casos confirmados, representando una disminución del 57,7 % comparado con el mismo periodo del año 2019. En cuanto al virus zika, se reportaron 21 casos probables, sin ningún caso confirmado, representando una disminución del 62,5 % comparado con el mismo periodo de 2019 (56 casos).

En cuanto a la malaria en la Región de las Américas, en los últimos 20 años se ha presentado una reducción de 40 % en los casos (de 1 500 000 a 900 000), de 57 % en la incidencia (de 14 a 6 por cada 1 000 habitantes), y de 50 % en tasa de mortalidad por 1 000 habitantes (de 0,8 a 0,4) (12). En Venezuela, la situación es crítica ya que se registraron 467 000 casos con 126 muertes para 2020, siendo 53 % de los casos de malaria en América, con una mortalidad de 73 % de la región, mientras que 59 % de la población del país se encuentra en riesgo de padecer la enfermedad (10-12).

Las cinco especies de *Plasmodium* descritas en humanos son: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium knowlesi*. Los causantes del 95 % de todas las infecciones de malaria, son *P. falciparum* y *P. vivax*, siendo el *Plasmodium falciparum* asociado en mayor medida a letalidad. En Venezuela están presentes tres especies: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*.

Para el 2021, el estado Bolívar que representa aproximadamente el 80 % de los casos del país desde la semana epidemiológica 1 hasta la 33 de 2021 (15 a 21 de agosto), reportó un total de 56 273 casos confirmados de malaria en el

Estado Bolívar. Según reportes, los municipios que concentran un mayor número de casos son: Sifontes donde se registraron 15 698 casos (27,9 %), Bolivariano de Angostura con 8 608 casos (15,3 %) y Sucre con 7 993 (14,09 %) (12).

En cuanto a la ECh, denominada también tripanosomiasis americana, ha sido calificada como una “enfermedad silenciosa y silenciada”, no solo por su lenta evolución clínica y frecuentemente asintomática, sino también, porque afecta principalmente a poblaciones desfavorecidas, con acceso restringido a la atención de salud y otros servicios básicos (16-22).

La ECh en Venezuela es un problema de riesgo, que afecta a aproximadamente 6 millones de personas en 14 entidades federales; siendo los estados más afectados Trujillo, Lara, Portuguesa y Barinas, a causa de su geografía característica de pie de monte, zonas cafetaleras y construcción de viviendas con techos de bahareque y paja, proporcionando así mayores ventajas para la infestación por los vectores triatominos hematófagos (19,20). Si bien no se ha descrito seroprevalencia en población general en el último quinquenio, se estima por estudios de principios de la década pasada que pudiera llegar hasta a un 9 %, con mortalidad en brotes recientes en Barinas de hasta 12 % (19).

En Venezuela, se ha descrito recientemente una seroprevalencia de *Trypanosoma cruzi* menor a 1 % en un estudio de 300 gestantes de la ciudad de Caracas, pese a factores de riesgo presentes en un 50 % de los casos, tales como como contacto con vectores y viviendas cercanas a vegetación, contrario a la seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* que se encontró en un 31,66 % (21). En el Distrito Capital, el vector principal es el *Panstrongylus geniculatus* (poco eficiente como transmisor de la enfermedad), mientras que a nivel nacional lo es el *Rhodnius prolixus*. La existencia de la vía oral de transmisión, ha cobrado relevancia recientemente ante la aparición de brotes de la enfermedad (18).

La migración humana de otras áreas endémicas, llevando reservorios domésticos y vectores infectados con el parásito en cuestión; la urbanización desorganizada, la deforestación y la irrupción en ciclos silvestres son elementos de riesgo que explicarían la emergencia y

reemergencia en Venezuela (19-22).

Es un desafío enorme de salud pública, buscar estrategias sobre cómo abordar los casos de ECh, en medio de la pandemia por la COVID-19, dado que la enfermedad cardiovascular preexistente aumenta la vulnerabilidad a la COVID-19 (22). La coinfección con SARS-CoV-2 y *Trypanosoma cruzi* es posible. Se ha planteado que existe la posibilidad que el SARS-CoV-2, junto con la respuesta inmunitaria del huésped provoquen un estado inflamatorio sistémico potencialmente acelerante de la progresión de la ECh. Es posible que la COVID-19, así como los fármacos para tratar la enfermedad, funcionen como disparadores para la aparición de arritmias, insuficiencia cardíaca, o el desarrollo de un evento trombo-embólico.

En Venezuela, aunado a la falta de publicación de los boletines epidemiológicos del Ministerio del Poder Popular de la Salud (MPPS) en el último quinquenio, más allá de reportes de casos aislados, no existen datos que permitan estimar la incidencia de ET como dengue, malaria, zika, chikungunya, así como la ECh en la gestación (2,3,23-25).

DESARROLLO

Malaria y embarazo

El embarazo, se asocia con tasas más altas de parasitemia, anemia grave, hipoglucemia y edema pulmonar agudo comparado con la malaria en no embarazadas. La malaria en el embarazo es un factor importante que contribuye a la morbilidad y la mortalidad, lo que resulta en aproximadamente 100 000 muertes neonatales y 10 000 muertes maternas al año (26). Los síntomas y las secuelas de la malaria en el embarazo varían según la gravedad de la transmisión y los niveles de inmunidad. En las áreas con transmisión de malaria de moderada a alta llamada “transmisión estable” (áreas caracterizadas por un patrón de prevalencia constante, con poca variación de un año a otro), las gestantes residentes en estos lugares parecen tener una inmunidad adquirida alta; por lo tanto, son paucisintomáticas durante la infección (27).

En áreas con baja transmisión de la malaria, donde la población generalmente tiene poca

inmunidad, las personas en general, incluyendo las gestantes parecen tener baja inmunidad mediada por anticuerpos a la infección, es más probable que desarrollen un síndrome de malaria grave; compromiso cerebral, hipoglucemia y dificultad respiratoria. En tales regiones, la malaria se asocia con un mayor riesgo de aborto espontáneo, muerte fetal, prematuridad y bajo peso al nacer. Tanto las primigrávidas como las multigrávidas son igualmente susceptibles (28). La malaria asociada al embarazo representa un importante problema de salud pública, que conduce a malos resultados tanto para la madre como para el recién nacido, incluida la mortalidad materna, la anemia materna, el aborto espontáneo, la muerte fetal, el bajo peso al nacer y el parto prematuro (29).

Las embarazadas infectadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que se infectan con malaria corren un mayor riesgo de sufrir todos los resultados adversos de la malaria durante el embarazo. Adicionalmente, las embarazadas coinfectadas tienen más probabilidades de tener infecciones sintomáticas de paludismo, anemia, malaria placentaria y bajo peso al nacer (30).

En tiempos de pandemia COVID-19, la infección por el SARS-CoV-2 puede coexistir con otros agentes infecciosos, y la malaria no es la excepción. En la actual pandemia de la COVID-19, en el denominado “hotspot” (punto de peligro o conflicto) de malaria en América Latina, como es el Estado Bolívar (31), la coinfección del SARS-CoV-2 y *Plasmodium* se ha presentado por lo menos en cuatro casos de gestantes. Es necesario descartar la presencia del parásito malarístico en embarazadas con la COVID-19 que persisten febriles, especialmente en aquellas que residen en las zonas endémicas de la enfermedad. Recordemos que la malaria en nuestro país, se ha extendido más allá de las zonas conocidas tradicionalmente como endémicas.

Las investigaciones de malaria y embarazo en Venezuela son limitadas. En el municipio Sifontes, estado Bolívar, durante los años 2005 y 2006, Gómez y col. (32), realizaron un estudio epidemiológico descriptivo tipo transversal donde fueron seguidas un total de 449 gestantes. La incidencia de malaria en embarazadas fue

de 27,4 %, cercano al 35 % de incidencia del África Subsahariana, región de mayor incidencia global de malaria en el embarazo (15): 87 % por *Plasmodium vivax*, 12,2 % por *Plasmodium falciparum* y 0,8 % por infecciones mixtas (32).

Estas infecciones ocurrieron mayormente en el segundo trimestre (41,5 %). El 71,5 % de las embarazadas con malaria presentaron síntomas de la enfermedad y 26,2 % presentaron anemia. Se registró una mayor proporción de abortos en las embarazadas infectadas con *P. vivax*. De los datos obtenidos de 91 nacimientos, 3,3 % correspondieron a recién nacidos de bajo peso (32).

Al extrapolar los hallazgos del trabajo retrospectivo de Morao y col. en la Maternidad “Concepción Palacios” (3) en el que se registraron 4 casos entre enero de 2010 a julio de 2015, periodo en el que hubo 48 000 nacimientos vivos (33), se puede calcular los casos de malaria gestacional como 0,8 por cada 10 000 nacidos vivos.

En el Hospital Universitario de Caracas, Quijada y Boulanger (34), realizaron un estudio retrospectivo sobre malaria y embarazo atendidas en dicho hospital entre enero de 1999 hasta junio de 2017, el cual no registró el número de nacimientos vivos durante el periodo estudiado. Destacó la triada clásica fiebre, escalofríos y sudoración; el *Plasmodium vivax* (76,8 %) fue el más frecuente; 62,5 % de los casos correspondieron a malaria no complicada; 42,9 % de las gestantes tuvieron anemia; 33,3 % de los productos presentaron prematuridad, bajo peso al nacer y oligohidramnios (34).

En el Complejo Hospitalario Universitario “Ruíz y Páez”, estado Bolívar, entre febrero y octubre de 2019, Romero y col. (35), realizaron un estudio retrospectivo en gestantes atendidas en ese lapso, 37 de las 52 embarazadas analizadas estaban infectadas con *P. vivax*. La edad osciló entre los 15 y los 39 años. La infección por malaria se diagnosticó en un 63,4 % de los casos, en el tercer trimestre del embarazo. Aunque la malaria no complicada fue la más frecuente, el 30 % (13/52) tenía anemia grave. Una alta proporción de mujeres estudiadas, presentaron al menos una complicación durante el embarazo o el parto en un 44 % de las pacientes. Se registró aborto espontáneo en cuatro mujeres y se observaron

tres muertes fetales. Seis mujeres tuvieron un parto prematuro sin más complicaciones (35).

El diagnóstico etiológico de la malaria es muy importante, define el tratamiento específico de acuerdo a la especie de la malaria identificada. La evaluación microscópica de un frotis de sangre periférica permite la visualización directa del parásito en los glóbulos rojos infectados y es el estándar de oro del diagnóstico. Sin embargo, es subjetivo y requiere un alto nivel de habilidad del observador, en el frotis de sangre periférica se identifica la especie, la gota gruesa es un método de concentración, permite diagnosticar la infección, especialmente en pacientes con bajas parasitemias, no discrimina la especie, dato muy importante para el tratamiento específico antimalárico (36,37).

Las pruebas de diagnóstico rápido ofrecen una alternativa útil a la microscopía en situaciones en las que no se dispone de un diagnóstico microscópico confiable, son kits de prueba para detectar antígenos derivados de los parásitos de la malaria. Estas pruebas inmunológicas (“inmunocromatográficas”), suelen utilizar un formato de tira reactiva o casete y proporcionan resultados en 2 a 15 minutos (38).

La prueba de diagnóstico rápido, usualmente utilizada, se basa en la identificación de la proteína rica en histidina (hrp2) para el diagnóstico de *P. falciparum* y la proteína lactato deshidrogenasa (LDH) para el diagnóstico de *P. vivax*. Por tanto, la desventaja de este método es la no detección de infecciones por *P. falciparum* con delección y mutación en el gen Pfhrrp-2 (39). El diagnóstico molecular por PCR se considera el método ideal para identificar infecciones mixtas, así como la mono infección por *P. falciparum* y *P. vivax*, que pueden pasar por alto con el diagnóstico clásico. Sin embargo, es un método costoso y usualmente, no disponible en países de recursos limitados (40). Otros métodos diagnósticos utilizados son los histológicos, microscopía electrónica, inmunofluorescencia (37,38).

Se están desarrollando métodos innovadores, como el analizador automatizado Sysmex XN-30, que utiliza citometría de flujo de fluorescencia para detectar y cuantificar directamente los glóbulos rojos infectados por parásitos. Con este método, se informa la parasitemia en porcentaje, así como el número absoluto de glóbulos rojos

infectados, asimismo, los diagramas de dispersión proporcionan una imagen visual de los grupos de glóbulos rojos parasitados. Los resultados reportados por el XN-30, se correlacionan con microscopía y el analizador demuestra 100 % de sensibilidad y especificidad (41).

La detección de parásitos maláricos en la placenta suele ser más frecuente que la detección del parásito en sangre periférica. Se han descrito factores de riesgo para la malaria placentaria como los grupos etarios de adolescentes y adultos jóvenes, curso durante primera o segunda gestación, ausencia de control prenatal, y la no utilización de mosquiteros. A su vez, la malaria placentaria se asocia con anemia materna y bajo peso al nacer (42). Durante la malaria placentaria, los eritrocitos infectados por *P. falciparum* son secuestrados en la placenta, causando problemas de salud tanto para la madre como para el feto. La adherencia específica está mediada por la proteína VAR2CSA, que se une al sulfato de condroitina placentario en proteoglicanos de sulfato de condroitina en el sincitio placentario (43).

Los hallazgos histológicos de la malaria placentaria son el estándar de oro para el diagnóstico en la embarazada en el posparto. En la fase de infección aguda o activa, los eritrocitos infectados se acumulan en el espacio intervelloso. En la siguiente fase, llamada ahora infección crónica, se acumulan células inflamatorias maternas, en particular monocitos-macrófagos que contienen pigmento de la malaria (hemozoína) (44).

La placenta constituye una barrera importante para evitar la malaria congénita, no obstante, es mandatorio descartarla, en los niños de madres que han sufrido la enfermedad durante la gestación. La malaria congénita, es poco frecuente, debe diferenciarse de la infección adquirida en forma natural. El efecto más frecuente de la malaria en el embarazo es la anemia en el recién nacido. La malaria grave en las gestantes se presenta con cualquiera de las especies de *Plasmodium*, aunque la mayor gravedad se asocia a *P. falciparum*, especialmente en personas no inmunes que viven en áreas de baja transmisión o de transmisión inestable. No tratada adecuadamente posee una mortalidad de 100 % en las primeras 24-48 horas; con el tratamiento oportuno, esta disminuye al 15 %-20 % (36).

Las gestantes con malaria tienen mayor riesgo de presentar formas más graves de enfermedad que las no gestantes, deben ser consideradas como embarazo de alto riesgo obstétrico (ARO) y manejadas por un equipo multidisciplinario, conformado por especialistas en obstetricia y ginecología, medicina materno fetal, medicina interna, infectología, microbiología, hematología, en las áreas donde no exista especialista deberá ser remitida a un centro donde pueda ser evaluada periódicamente (45).

Independientemente de la especie parasitaria causante de la infección y de la edad gestacional, el medicamento a administrar como primera línea terapéutica para el tratamiento de la malaria grave en embarazadas es el artesunato inyectable, el cual deberá administrarse por vía parenteral, sin demora. Si no se dispone de artesunato, en la gestación avanzada se prefiere el arteméter a la quinina, dado que esta última se asocia a un riesgo de hipoglicemia del 50 % (45). El artesunato es embriotóxico en estudios en animales, motivo de preocupación especialmente en el primer trimestre del embarazo, sin embargo, estudios posteriores en humanos no han mostrado efectos teratogénicos (46,47). Los derivados de la artemisina (artesunato y arteméter) son activos frente a todas las fases del ciclo asexual intraeritrocítico y gametocitocidas, con efecto comprobado ante el *P.falciparum* multirresistente.

En el tratamiento de la malaria por *P.falciparum* no complicada en la gestante, se disponen de diferentes drogas antimaláricas que deben ser indicadas conjuntamente con los expertos. La cloroquina es el tratamiento de elección en la malaria por *P. vivax* no complicada, esta droga es considerada segura para las embarazadas, debe ser indicada en el tratamiento inicial y de forma profiláctica, una vez a la semana hasta la finalización del embarazo y durante los seis meses que dura la lactancia materna exclusiva (45-47).

La primaquina droga antimalárica esencial en la cura radical de la malaria por su acción esquizonticida tisular y gametocida, se asocia a anemia hemolítica en la madre y en el recién nacido en presencia de G-6 PDH, la misma está contraindicada en la gestación y durante los seis meses que dura el período exclusivo de la lactancia materna. Al finalizar esta, la madre debe recibir un tratamiento completo de cloroquina y

primaquina, con el fin de erradicar completamente el parásito y evitar recaídas por los hipozoitos (formas durmientes del parásito que se alojan en los hepatocitos) (45).

La resistencia del *Plasmodium* a las drogas antimaláricas, es un factor a tener en cuenta, en pacientes que no mejoran, la resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina y a otras drogas antimaláricas ha sido descrito ampliamente (48). Por otro lado, la resistencia del *P. vivax* es un fenómeno creciente (49).

La lumefantrina y la mefloquina son esquizontizadas hemáticos de acción rápida con similitud estructural a la quinina y cloroquina, clasificados como derivados de quinolina (45,50), utilizados en combinación con el artémeter para tratamiento de *P.falciparum* (44). La clindamicina posee acción antimalárica esquizontizada por acción ribosomal de síntesis de proteínas, se utiliza como esquizontizada en combinación con quinina, como un efecto de muerte retardada, dado una expresión en el genoma deficiente en las subsiguientes generaciones de esquizontes (50).

Se han descrito otros fármacos cuyo uso no se recomienda durante el embarazo actualmente, dado el éxito terapéutico de los derivados de artemisina, por falta de estudios durante el embarazo, la resistencia malárica o embriotoxicidad demostrada/potencial, entre los cuales están amodiaquina, piperquina (derivados de quinolina), sulfadoxina, pirimetamina, proguanil (antifolatos), doxiciclina (antibiótico) o atovacuona (hidroxinaftoquinona) (45,50).

Según las pautas de tratamiento del MPPS (50), para tratar la malaria no complicada producida por *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae* en gestantes, la indicación es la administración de cloroquina a razón de 10 mg/kg de peso corporal por vía oral diariamente durante dos días y luego 5 mg/kg de peso corporal el tercer día, para una dosis total de 25 mg/kg de peso corporal repartido en tres días. Posterior a un episodio de malaria aguda por *P. vivax* o *P. ovale* en gestantes, se recomienda continuar solo con cloroquina a razón de 5 mg/kg de peso corporal una vez a la semana, hasta la culminación del embarazo y mantener el esquema en la madre hasta que el niño cumpla los seis meses de lactancia materna exclusiva (50).

El tratamiento de la malaria no complicada

producida por *P. falciparum*, durante el primer trimestre del embarazo, tiene como primera línea terapéutica la combinación de sulfato de quinina a razón de 10 mg/kg de peso corporal cada ocho horas durante siete días, más clindamicina a razón de 10 mg/kg de peso corporal cada doce horas durante siete días. La segunda línea terapéutica es la combinación de arteméter 20 mg, más lumefantrina 120 mg (tabletas) por rangos de peso a razón de 60 mg/360 mg cada doce horas durante 3 (tres) días si el peso es de 25-34 kg, o 80 mg / 480 mg cada doce horas durante tres días si el peso es mayor de 35 kg (50).

El tratamiento de la malaria no complicada producida por *P. falciparum*, durante el segundo y tercer trimestre del embarazo es la combinación de arteméter 20 mg, más lumefantrina 120 mg por rangos de peso a razón de 60 mg /360 mg cada doce horas durante tres días si el peso es de 25-34 kg, o 80 mg/480 mg cada doce horas durante tres días si el peso es mayor de 35 kg (50).

El tratamiento de la malaria grave durante el embarazo, en todos los trimestres del embarazo por cualquier especie de *Plasmodium*, tiene como primera línea terapéutica al artesunato parenteral 2,4 mg/kg de peso corporal, se administran 3 dosis a las 0, 12 y 24 horas. si el paciente no puede tolerar la medicación por vía oral, continuar con la administración del artesunato por vía parenteral, a la dosis señalada según el peso cada 24 horas hasta que haya tolerancia oral, por un máximo de siete días. En el momento en que el paciente tolere la vía oral, se deberá suspender la administración de artesunato parenteral e iniciar tratamiento por vía oral con la terapia completa con arteméter, más lumefantrina por tres días (50).

La segunda línea terapéutica en la malaria grave es el arteméter, debiendo administrarse con solución glucosada al 5 % o glucofisiológica en perfusión endovenosa, con monitoreo continuo de glicemia. La primera dosis, a razón de 3,2 mg/kg de peso corporal por dosis. La segunda dosis, 24 horas después de la primera dosis se administrará la dosis de mantenimiento a razón de 1,6 mg/kg de peso corporal por dosis cada 24 horas. Si el paciente no puede tolerar la medicación por vía oral, continuar con la administración del arteméter por vía intramuscular hasta que haya tolerancia oral a la dosis de mantenimiento señalada cada 24 horas, por un máximo de cinco días (50).

En el momento que el paciente tolere la medicación por vía oral, si la infección es causada por *P. falciparum*, se indicará un esquema completo de arteméter, más lumefantrina por tres días. Si la infección es causada por *P. vivax*, se indicará esquema de cloroquina a 25mg/kg de peso corporal por 3 días, 10 mg/kg de peso corporal días 1 y 2, 5 mg/kg de peso corporal día 3 (50).

En caso de no contar con artesunato ni arteméter, se utilizará diclorhidrato de quinina. La dosificación dependerá del peso del paciente, y se administrará a razón de 10 mg/kg de peso corporal por dosis separadas por intervalos de 8 horas en combinación clindamicina a razón de 10 mg/kg de peso corporal por dosis cada 12 horas, por vía endovenosa. En el momento en que el paciente tolere la medicación por vía oral, se completarán los siete días de tratamiento con sulfato de quinina por vía oral a razón de 10 mg/kg de peso corporal cada ocho horas, más clindamicina por vía oral a razón de 10 mg/kg de peso corporal cada doce horas durante siete días (50).

En los casos de infecciones mixtas no complicadas por *P. falciparum* y *P. vivax*, se emplean las líneas terapéuticas recomendadas para *P. falciparum* (50).

Dengue y embarazo

La enfermedad por el virus dengue, puede ser producida por cada uno de los 4 serotipos del virus: serotipo 1 (DENV-1), serotipo 2 (DENV-2), serotipo 3 (DENV-3) y serotipo 4 (DENV-4). Las manifestaciones clínicas del dengue más frecuentes en las embarazadas han sido fiebre, mialgias, artralgias, cefalea y dolor retro orbitario, es decir, similares a los de la población general con dengue. No obstante, las características fisiológicas del embarazo pueden dificultar el diagnóstico. Hay que tener en cuenta que la erupción no se presenta en todos los casos. La gestante con dengue puede presentar sangrado, lo cual puede ser confundido con aborto en el primer trimestre del embarazo (51).

Las embarazadas con dengue sin signos de alarma, por lo general tienen un parto y puerperio normales. El dengue con signos de alarma y el dengue grave, son las presentaciones con mayor

asociación a crecimiento fetal retardado y a muerte materna, aunque la última es infrecuente cuando la paciente se trata adecuadamente (51,52).

Los síntomas del dengue sin signos de alarma incluyen: náuseas y/o vómitos, rash, cefalea, dolor retro ocular, mialgias / artralgia, petequias o prueba del torniquete positivo y leucopenia. El dengue con signos de alarma se presenta generalmente posterior a la efervescencia de la fiebre, caracterizado por: dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, serositis, sangrado de mucosas, letargo o irritabilidad, hipotensión postural, hepatomegalia y aumento progresivo del hematocrito. En el dengue grave observamos shock, sangrado grave y falla multiorgánica (52,53).

Los médicos encargados de la atención de las gestantes deben estar familiarizados, no solo con los síntomas clásicos del dengue, sino también con los signos de alarma y de gravedad. Identificación temprana de los mismos evitan las muertes en el binomio madre -hijo. La letalidad del dengue puede ser hasta un 7 %, la más elevada en comparación con zika y chikungunya. La coinfección de dengue con la COVID-19 ha sido descrita. Por otro lado, la serología del SARS-CoV-2 puede dar resultados falsos positivos con el dengue (53).

En caso de requerirse una cesárea, se recomienda administrar anestesia general. No se recomienda la anestesia raquídea o epidural, porque requiere punción, una complicación importante en torno al parto es el sangrado uterino, particularmente si se realizan procedimientos quirúrgicos que pueden asociarse con hemorragia grave. Los reportes de transmisión vertical del dengue son variables, en todo caso se alertará al servicio de neonatología la presencia de dengue materno, en virtud de que el RN puede presentar la enfermedad hasta 12 días después de nacido (51-54).

Los expertos señalan que, a pesar, del incremento de dengue en los últimos años, se han publicado pocas investigaciones rigurosas sobre las consecuencias de esta enfermedad durante el embarazo. Hay una falta de estudios comparativos y los estudios informados (principalmente informes de casos y series de casos) son propensos al sesgo debido a la naturaleza retrospectiva de la recopilación de datos, los criterios de definición

para el dengue agudo y el ajuste inadecuado para posibles factores de confusión, en particular antecedentes obstétricos (51-54).

Machado y col. (54), fueron los primeros en establecer la asociación definitiva entre el embarazo y el dengue grave, compararon los resultados en 99 embarazadas con 447 no embarazadas en edad reproductiva y encontraron un mayor riesgo de dengue grave en las embarazadas con tendencia a una mayor mortalidad (3 % vs. 1,1 %).

Un estudio realizado el año 2010, para evaluar el impacto de la infección por dengue en los resultados del parto, incluyó una revisión sistemática de 30 estudios publicados (19 informes de casos, 9 series de casos y 2 estudios de comparación) (55). Los informes de casos examinados mostraron altas tasas de partos por cesárea (44,0 %) y preeclampsia (12,0 %), mientras que la serie de casos mostró tasas elevadas de parto prematuro (16,1 %) y parto por cesárea (20,4 %). Un estudio comparativo encontró un aumento en el bajo peso al nacer entre los recién nacidos de mujeres con infecciones por dengue, en comparación con los recién nacidos de mujeres no infectadas (54).

El dengue es endémico en Venezuela y se presenta en epidemias de intensidad variable, no obstante, se carece de estudios en nuestro país sobre la caracterización clínica y los efectos adversos de la enfermedad durante la gestación (2,55).

En relación con el diagnóstico etiológico, los anticuerpos IgM dirigidos contra el virus del dengue generalmente se desarrollan durante la primera semana de la enfermedad, pueden dar falso positivo con otros flavivirus como el virus zika. Las pruebas de neutralización por reducción de placa (PRNT) son ensayos cuantitativos que miden los anticuerpos neutralizantes específicos del virus, sin embargo, el uso histórico de un título cuatro veces más alto por PRNT podría no discriminar entre los anticuerpos del virus del dengue y del zika durante la enfermedad aguda, especialmente después de infecciones secundarias por flavivirus (56).

La prueba recomendada para diagnóstico de dengue, zika y chikungunya; en aquellos entornos donde pueden coexistir estos virus es la prueba

molecular RT-PCR (57). En el diagnóstico definitivo del dengue, también es útil la detección del antígeno de la proteína no estructural 1 (NS1) del virus, el cual se puede detectar en el suero con una frecuencia y duración similar a las del ARN del virus del dengue (58).

El estándar de oro para el diagnóstico de las arbovirosis es el cultivo viral, sin embargo, esta prueba es costosa, laboriosa y de poco acceso en entornos de ingresos bajos (59). No obstante, cuando estamos en presencia de un brote de una probable infección viral, de etiología desconocida, es importante la identificación del agente causal con este método. Es preciso tener en cuenta que la viremia se presenta, generalmente los primeros cinco a siete días desde el inicio de la enfermedad aguda (57).

Las gestantes con sospecha de dengue deben ser hospitalizadas y atendidas por un equipo multidisciplinario, la hidratación, transfusión de hemoderivados, monitoreo de los parámetros hematológicos, pruebas hepáticas, así como el monitoreo fetal forman parte del tratamiento y manejo del dengue (35,50). La evaluación por el servicio de UCI en las embarazadas con dengue que presenten signos de alarma y dengue grave son fundamentales (51).

Chikungunya y embarazo

El período de incubación de la enfermedad es de 2 a 12 días producida por el virus chikungunya (VCHIK), generalmente de 2 a 7 días, las manifestaciones clínicas frecuentes para sospechar fiebre chikungunya son presencia de artralgias (acompañadas o no de sinovitis/artritis) y fiebre. Los síntomas en la etapa aguda incluyen artralgias de gravedad variable, que pueden que pueden postrar al paciente y limitar sus movimientos. Las artralgias y/o artritis se presentan principalmente en pequeñas articulaciones de manos, pies y muñecas, rodillas, hombros, codos y columna vertebral también pueden ser afectadas. Las artralgias y/o artritis generalmente son simétricas, es usual el compromiso de varias articulaciones (60).

Aproximadamente un 50 % de los pacientes presentan erupción máculo-papular, en la fase aguda también suele presentarse debilidad, cefalea, astenia, pérdida del apetito e insomnio.

La mayoría de los pacientes se recuperan en 7 a 10 días, un porcentaje variable evolucionan a la forma subaguda y crónica de la enfermedad (60). Los grupos de riesgo para enfermedad atípica incluyen: neonatos (con o sin síntomas) de madres con viremias durante el parto o en los últimos 4 días antes del parto, menores de 1 año, mayores de 65 años, personas con comorbilidades (diabetes, hipertensión, insuficiencia renal crónica, o enfermedades cardiovasculares, VIH-SIDA, tuberculosis, cáncer, pacientes con enfermedades hematológicas) (61).

La enfermedad atípica se presenta en un porcentaje muy bajo, con predilección, aunque no exclusiva, de los grupos mencionados anteriormente. Las manifestaciones atípicas suelen ser graves siendo las más frecuentes: encefalitis, convulsiones, miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, falla renal, falla respiratoria, manifestaciones oculares diversas, hiperpigmentación y erupción bulosa (62).

Según estudios publicados en la isla La Reunión (63), los síntomas de VCHIK en las embarazadas, son similares a su contraparte no embarazada, evidenciándose en algunas series manifestaciones articulares y dermatológicas en mayor proporción que la fiebre. De 658 gestantes infectadas por el VCHIK, la infección se produjo durante el primer trimestre en 15 %, en el segundo en 59 % y en el tercero en 26 %. Los signos y síntomas maternos más frecuentes fueron: fiebre (62 %), artralgia (93 %), cefalea (54 %), edema (54 %), diarrea (12 %), aftas (9,6 %), epistaxis o gingivorragia (9,0 %) y erupción cutánea (76 %) (63).

La chikungunya puede ser de curso subagudo y crónico, con persistencia principalmente de las manifestaciones articulares, estos casos deben ser evaluados y seguidos conjuntamente con medicina interna y/o reumatología (63,64).

Desconocemos cuantas embarazadas han sido afectadas por el VCHIK en nuestro país. En el Hospital Universitario de Caracas (HUC), desde agosto de 2014 hasta noviembre de 2014 (64), se evaluaron 12 embarazadas con enfermedad parecida a chikungunya, las que fueron incluidas pese a la ausencia de confirmación virológica, por corresponder los criterios clínicos de fiebre, artralgias y/o artritis de pequeñas articulaciones, con o sin erupción maculo-papular, más criterios

epidemiológicos de contacto comunitario o familiar a contactos con clínica compatible para chikungunya, 9 fueron de cuidados ambulatorios y 3 hospitalizadas (64).

El rango de edad fue de 19 a 37 años, 50 % en el primer trimestre del embarazo y 50 % en el segundo, 75 % eran multíparas, comorbilidad asociada fue observada en 3 pacientes: VIH 1, displasia de cadera 1; hipertensión arterial más diabetes gestacional 1. En las hospitalizadas el rango de hospitalización fue de 1 a 33 días, la causa de ingreso: artritis en rodilla, diabetes gestacional e hipertensión arterial y enfermedad atípica: 1 caso respectivamente cada una (64). En la Figura 1 se presenta una de las embarazadas con chikungunya, evaluadas en el HUC.

Carvajal y col. (65), reportaron 3 casos de embarazadas con diagnóstico confirmado de



Figura 1. Rash máculo papular en una mujer con 15 semanas de embarazo compatibles con infección por el virus de chikungunya. Hospital Universitario de Caracas. Agosto de 2014. Cortesía de Ana Carvajal, con autorización.

VCHIK, quienes presentaron manifestaciones atípicas que ameritaron ingreso en UCI. Caso 1, primigesta, 24 años, gestación de 37 semanas más 5 días, se realizó cesárea por presentar hipoxia, taquicardia, hipotensión y disnea, síntomas que mejoraron al evacuar el útero, el recién nacido presentó transmisión vertical de VCHIK. Caso 2, primigesta, 25 años, 25 semanas

de embarazo gemelar, ingresó por amenaza de parto pretérmino e infección urinaria, fiebre y mioartralgias generalizadas, presentó además taquipnea, taquicardia, deterioro neurológico, dolor retro esternal e hipoxia, se realizó cesárea de emergencia, obteniendo un mortinato y un recién nacido con comorbilidades asociadas a prematuridad extrema, presentándose muerte neonatal a las 48 horas. La paciente permaneció hospitalizada en UCI durante tres días. El caso 3, femenino de 19 años, 20 semanas de gestación, presentó hospitalización prolongada, disnea, persistencia de la fiebre, poliartritis grave persistente y rash, taquicardia, disnea y serositis. Admitida en UCI durante 10 días. La paciente no presentó complicaciones obstétricas. Todas las pacientes egresaron en buenas condiciones clínicas (65).

Los criterios de hospitalización de VCHIK en gestantes, además de los signos de alarma cuando están presentes, incluyen: enfermedad de base descompensada, domicilio lejano, y último mes de embarazo o fecha cercana a su finalización. Si la gestante no se hospitaliza, la sugerencia es realizar control regular en 24 a 48 horas. Es importante descartar dengue y otras arbovirosis, realizar control de plaquetas, especialmente al desaparecer la fiebre (66). La infección perinatal se presenta especialmente en la etapa perinatal, cuando la gestante presenta la enfermedad en los últimos cinco a seis antes de la culminación del embarazo, los estudios han mostrado que la transmisión vertical hasta un 48,7 %, los recién nacidos expresan síntomas alrededor de un 50 %, la enfermedad puede ser grave en el recién nacido, pudiendo presentar fiebre, rash, irritabilidad, encefalopatía e incapacidad persistente (67).

En general la mortalidad causada por el VCHIK es muy baja, excepto en pacientes con enfermedad atípica, en algunos casos la mortalidad puede llegar a 10 % y se incrementa con la edad (62,63,65).

En la Figura 2 podemos observar rash máculo papular en un recién nacido con chikungunya congénita, cuya madre presentó la enfermedad en fecha cercana a la culminación del embarazo.

El tratamiento de fiebre chikungunya no complicada se basa en el uso de analgésicos para mitigar el dolor, preferiblemente con acción antipirética para reducir la fiebre. Similar al



Figura 2. Rash Máculo papular en recién nacido con fiebre chikungunya congénita. Hospital Central de Maracay. Estado Aragua. Venezuela. Año 2014. Cortesía de Rafael Navas, con autorización.

dengue el uso de ácido acetilsalicílico está contraindicado (62-67).

En enfermedad grave y/o complicada el tratamiento se realizará en conjunto con un equipo multidisciplinario. En la fase crónica de la enfermedad en casos seleccionados, se han utilizado varias aproximaciones de tratamiento incluyendo esteroides. En esta etapa el cuidado por el reumatólogo y fisiatra es fundamental en la mitigación del dolor y rehabilitación de los pacientes (62-67).

Zika y embarazo

El período de incubación desde la infección hasta el inicio de la enfermedad por el virus Zika (VZIK) es de unos días a 2 semanas. El virus se transmite principalmente por el mosquito *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, potencialmente por sangre, adicionalmente las rutas de transmisión vertical y sexual son de gran importancia para la salud sexual y reproductiva (68,69).

Los principales síntomas de la enfermedad incluyen: fiebre de bajo grado ($<38,5^{\circ}\text{C}$), artritis/artralgias y en algunas ocasiones inflamación de las articulaciones, principalmente en las pequeñas articulaciones de las manos y pies, erupción maculo-papular que a menudo se extiende desde la cara al cuerpo, conjuntivitis no purulenta bilateral, no observada en todos los pacientes, síntomas inespecíficos generales como mialgia, astenia y cefalea. La mayoría de los casos de infección por VZIK son asintomáticos, por cada persona

sintomática hay 4 casos asintomáticos. Más de 80 % de los casos de VZIK son asintomáticos. La enfermedad en las embarazadas es similar a su contraparte no embarazada (69,70).

La falta de signos y síntomas de la infección por el virus del Zika no implica necesariamente protección contra posibles complicaciones, como la microcefalia en los fetos y el síndrome de Guillain - Barré en los adultos. En un estudio realizado en Estados Unidos el año 2016 (enero-septiembre), entre las mujeres con evidencia de laboratorio de infección por el virus del Zika, no hubo diferencia en la prevalencia de defectos de nacimiento en recién nacidos entre madres asintomáticas o sintomáticas (71). La enfermedad comparte características clínicas con el dengue y la chikungunya, pero los síntomas son menos graves, a diferencia del dengue las manifestaciones hemorrágicas están prácticamente ausentes (72). Se han descrito manifestaciones cardiovasculares, como arritmias, miocarditis, entre otras (73).

El VZIK se ha relacionado con defectos de nacimiento clínicos graves, en particular la microcefalia. Se ha demostrado que la infección por ZIKV de las células madre neurales fetales humanas produce la inhibición de la vía de señalización esencial para el desarrollo del cerebro, lo que conduce a una neurogénesis defectuosa y una activación aberrante de la autofagia. El VZIK presenta tropismo de células progenitoras neurales, en el cerebro embrionario o embrionario/fetal detiene el crecimiento, proliferación, migración y diferenciación de las células neuronales, con graves consecuencias para el neurodesarrollo (74). La transmisión vertical se ha asociado con el aborto espontáneo y la muerte fetal intrauterina, y también con malformaciones congénitas en los recién nacidos, incluida, entre otras, la microcefalia.

El síndrome de zika congénito (SZC), es uno de los efectos más temidos en los recién nacidos que han sido expuestos al virus zika intra-útero, numerosos estudios han mostrado la asociación de la enfermedad materna con este síndrome, durante la epidemia que afectó a las Américas durante los años 2015-2016. El SZC se presenta especialmente en el primer trimestre del embarazo y en menor proporción en los otros trimestres (75,76).

Entre las manifestaciones del SZC están la microcefalia (definida como circunferencia cefálica menor a dos desviaciones estándar), lisencefalia con o sin atrofia cerebral, calcificaciones cerebrales, hidranencefalia, hidropesía fetal, hipoplasia cerebelosa y ventriculomegalia, manchas pigmentarias focales en la retina, pigmentación macular, atrofia coriorretiniana, hipoplasia del nervio óptico, pérdida del reflejo foveal, artrogriposis, pie equino varo, displasia congénita de cadera y anomalías genitales. Algunas de estas anomalías cerebrales condicionan a alteraciones auditivas y/o visuales, trastornos del neurodesarrollo y aprendizaje o síndrome convulsivo (75,76).

En Venezuela no existen datos oficiales al respecto, un estudio realizado por Marín y col. (76), en el HUC, informó la evolución de 28 pacientes, cuyas madres fueron sospechosas de haber presentado zika durante la gestación, el diagnóstico fue confirmado en 32,2 % de las madres, 39,3 % de las madres presentaron clínica sugestiva y 8 no presentaron síntomas. Prevalció el sexo femenino con 53,6 %, el 60,7 % de los pacientes presentaron microcefalia.

Se observaron malformaciones esqueléticas artrogriposis, pie equino varo, afecciones oculares. Un 28 % de los expuestos no se observaron malformaciones. Los autores señalan que otros diagnósticos causantes de microcefalia como CMV, rubeola y toxoplasmosis no pudieron ser realizados en todos los pacientes (76).

En relación con el diagnóstico, el ARN del VZIK se detecta en el suero desde aproximadamente 2 días antes hasta cinco a siete días después del inicio de la enfermedad, sin embargo, la detección del ácido nucleico del VZIK puede prolongarse en embarazadas. El ARN del VZIK también se puede detectar en otros fluidos corporales (sangre total, orina, saliva, líquido amniótico, semen y leche materna), algunos informes sugieren que el ARN viral se puede encontrar en niveles más altos o durante más tiempo en algunos casos en estos especímenes (71,72). El diagnóstico se realiza principalmente por biología molecular, RT-PCR en la etapa febril durante los primeros cuatro a cinco días de la enfermedad, se han desarrollado plataformas para el diagnóstico diferencial de zika, chikungunya y dengue (77).

Los anticuerpos IgM dirigidos contra el

VZIK generalmente se desarrollan durante la primera semana de la enfermedad, la serología puede dar resultados falsos positivos con otros flavivirus como el dengue. Consideraciones sobre otros métodos diagnósticos en relación con la neutralización en placa y cultivo, son similares al dengue (56).

El tratamiento es sintomático; para disminuir la fiebre, el malestar general y las artralgias, el paracetamol es la droga de elección. La prevención del zika, similar a enfermedades transmitidas por mosquitos, se basa en las medidas de salud pública en el control de los vectores, uso de mosquiteros y de repelentes permitidos en el embarazo. La transmisión por vía sexual dada la presencia del virus en el semen, puede suceder al tener sexo vaginal, anal y oral, y/o al compartir juguetes sexuales, incluso en portadores asintomáticos (69,70,78).

El VZIK puede transmitirse por vía sexual incluso entre parejas estables (78). La transmisión sexual exige intervenciones profilácticas específicas, incluido el uso de condones masculinos o femeninos, especialmente entre parejas en situación de riesgo y que planifican un embarazo. Para que sean efectivos, los condones deben usarse en todo momento cada vez que tenga sexo vaginal, anal, y oral, debiendo evitar el uso de juguetes sexuales.

Enfermedad de Chagas y embarazo

El *Trypanosoma cruzi* es el agente causante de la ECh, la transmisión del *T. cruzi* ocurre por la picadura de triatomíneos en el ambiente natural, este patógeno también se transmite de manera congénita, o por transfusiones de sangre, donación de órganos, accidentes de laboratorio e ingestión oral (79). En los últimos años, la ECh ha surgido como un problema de salud importante en países endémicos y no endémicos (79,80). A nivel mundial más de 2 millones de mujeres en edad fértil se estima que están infectadas con *T. cruzi*, y entre el 1 % y el 10 % de los recién nacidos nacen infectados (80).

En relación con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la mayoría de las embarazadas presentan la forma crónica y por ende son asintomáticas. La forma aguda es poco frecuente, excepto en la forma oral, donde los pacientes

son sometidos a una alta carga del *T. cruzi*. La fase aguda de la ECh, ocurre durante las primeras semanas después de la infección, suele ser subclínica y no diagnosticada, ya que los pacientes están asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos, como fiebre, malestar general, hepatoesplenomegalia. En esta etapa, también puede ocurrir manifestaciones cardíacas como arritmia, insuficiencia cardíaca y derrame pleural (81,82).

La presencia de las mismas es indicativa de un peor pronóstico. La fase aguda la enfermedad, puede ser confundida inicialmente con el dengue, sin embargo, la persistencia de la fiebre más allá de siete días, obliga al médico a investigar otras causas de fiebre asociada a ET, como malaria, ECh, leptospirosis, fiebre tifoidea, entre otros diagnósticos (81-83).

En la infección natural puede observarse el signo de Romaña, debido a la picadura del triatomino, en la zona peri orbitaria, la cual ocurre, usualmente durante la noche (Figura 3).

La fase crónica de la enfermedad de Chagas tiene 2 formas: indeterminada y determinada. La forma indeterminada ocurre después de la fase aguda y puede durar décadas o toda la vida sin síntomas, puede progresar a la forma determinada, que incluye el desarrollo de miocardiopatía, enfermedad digestiva o cardio digestiva (82,83).



Figura 3. Signo de Romaña en paciente femenina, 12 horas después de picadura de triatomino. Hospital Universitario de Caracas. Año 2018. Cortesía de Ana Carvajal y Génesis Bravo, con autorización.

La descripción de las manifestaciones clínicas por ECh aguda en las embarazadas es limitada, en Venezuela, Noya y col. (83) reportaron un brote de Chagas agudo por transmisión oral, incluyendo un caso de transmisión vertical en una mujer con 24 semanas de gestación, el cual terminó en muerte fetal.

La transmisión vertical de la ECh, se produce especialmente cuando las gestantes se infectan en forma aguda y / o presentan una infección reactivada. Igualmente, las embarazadas en tratamiento inmunosupresor o infectadas con el VIH, transmiten la infección al recién nacido con mayor frecuencia, es conocido que ambas situaciones pueden reactivar la enfermedad. En la forma crónica de la enfermedad la transmisión vertical es considerablemente menor. La vía transplacentaria hematogena es la única posibilidad de transmisión prenatal o perinatal, otras vías de transmisión son poco probables. La transmisión por leche materna es excepcional (84-86).

El diagnóstico de la ECh es complejo, usualmente requiere que sean positivas dos pruebas diagnósticas. En la fase aguda o en reactivación de la enfermedad, el *T. cruzi*, puede ser observado en frotis de sangre periférica, o en otros tejidos como líquido pericárdico o líquido cefalorraquídeo. Otros métodos utilizados para el diagnóstico son la detección de IgG e IgM por ELISA, RT-PCR, hemaglutinación o inmunofluorescencia, histología, microscopía electrónica (87,88).

El diagnóstico y el tratamiento de pacientes con infección aguda de Chagas o la forma crónica indeterminada pueden disminuir el riesgo de miocardiopatía, transmisión vertical y muerte (89,90).

Para el manejo de los casos, diagnóstico y tratamiento se requiere de personal experto en esta enfermedad. Hay muy pocas drogas para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, tradicionalmente se ha usado el benznidazol a 5-7 mg/kg de peso corporal, en dos dosis por vía oral, durante 30-90 días, actúa alterando la nitrorreducción del parásito, ADN, lípidos y proteínas, con efecto tripanocida; Nifurtimox a 8-10 mg/kg de peso corporal, en 2-3 dosis vía oral, durante 90-120 días, el mecanismo de acción tripanocida está relacionado con la generación de

productos de la reducción de oxígeno, el *T. cruzi* es deficiente en mecanismos de detoxificación, lo que lo hace susceptible al estrés oxidativo (89,90).

Ambos fármacos están contraindicados por la Organización Mundial de la Salud durante el embarazo, dado efecto teratogénico y mutagénico en estudios en animales, con ausencia de estudios en humanos. Se ha descrito baja tasa de curación parasitológica en fase crónica (menor a 30 %), por lo que el riesgo-beneficio no está justificado durante la gestación (91).

El tamizaje para investigar *T. cruzi* en toda embarazada residente en zonas de prevalencia de Chagas es mandatorio, el estudio del recién nacido de madres seropositivas al parásito, con el consiguiente seguimiento y realización de pruebas diagnósticas para el descarte de la enfermedad es fundamental, el tratamiento durante el primer año de vida se correlaciona con la curación de la enfermedad casi en el 100 % de los casos (88-91).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las arbovirosis como dengue, zika y chikungunya es muy importante, estas entidades pueden afectar a las embarazadas en grado variable de grave y complicaciones, por ello los profesionales que se encargan de su cuidado han de estar sensibilizados y familiarizados con los síntomas y signos de dichas entidades (2,66,69,81,82). Si bien es cierto que algunos síntomas predominan en alguna de estas enfermedades, en la práctica puede resultar difícil diferenciarlas, especialmente si hay circulación simultánea de los virus que las causan. Por otro lado, puede haber coinfección de estas entidades con otros agentes patógenos, incluyendo el SARS-CoV-2 (8,72,73,77), lo cual complica, aún más, el diagnóstico.

El dengue es endémico en nuestro país, de modo que siempre debe estar presente en la aproximación inicial en una embarazada que presente fiebre, erupción, mialgias y/o artralgias. Por supuesto, el panorama es bastante complejo, en vista de que otros virus como el CMV, rubeola y Epstein- Barr, entre otros, pueden cursar con fiebre, erupción y manifestaciones musculoesqueléticas. La malaria por *P. vivax* puede cursar con plaquetopenia y ser diagnosticadas

inicialmente como dengue, aunque puede haber coinfección con ambas patologías (2).

Desde el punto de vista clínico la sintomatología de estas enfermedades se puede solapar haciendo difícil el diagnóstico entre ellas, por lo que es necesario contar con métodos diagnósticos específicos para confirmar el diagnóstico, o si existe una coinfección. Por otro lado, las cinco enfermedades que hemos considerado en ese escrito pueden tener diferentes grados de afectación en la madre, el feto y el recién nacido (Cuadro 1), lo cual enfatiza aún más, la necesidad de realizar el diagnóstico diferencial en estas entidades (2).

CONCLUSIONES

Cuadro 1

Diagnóstico diferencial entre dengue, chikungunya, zika, malaria y ECh (2, 59, 62, 66, 69, 77, 81-83)

Características	Dengue	Chikungunya	Zika	Malaria	Enfermedad de Chagas
Gravedad de la enfermedad en la embarazada	Puede ser grave	Puede ser grave (formas atípicas)	80 % asintomática 20 % síntomas leves.	Puede ser grave	Chagas agudo: grave Chagas crónico: asintomático
Evolución adversa del embarazo	Si	Si	Si	Si	Si
Transmisión en el recién nacido (RN)	En el periparto: Infrecuente	En el periparto: 48-90 % ó menos	Principalmente en todos los trimestres, pero es mayor en el primero.	Malaria congénita (infrecuente)	Agudo: Crónico.
Malformaciones congénitas	No descrita	No descrita	Síndrome de zika congénita	No	No
Abortos (óbito fetal/mortinato)	Si	Si	Si	Si	Si
Transmisión por lactancia materna	Ha sido documentada, pero es excepcional	No	No	No	Posible en la fase aguda (rara)
Lactancia materna permitida	Si	Si	Si	Si	Si

En base a la evidencia se puede concluir que las ET y la gestación son un desafío epidemiológico y clínico que amerita un esfuerzo mancomunado e integrado por el equipo de salud perinatal y la gerencia de salud encargada del desarrollo de los programas dedicados a su investigación, vigilancia epidemiológica, prevención, diagnóstico y tratamiento. Los cambios fisiológicos del embarazo afectan

el curso de las diferentes ET, de igual forma, pueden alterar de forma grave la salud del binomio madre-feto. Existen esfuerzos loables, aunque limitados en nuestro medio, que nos permiten mantener en la formación profesional los avances del conocimiento sobre el cuidado de dichas entidades, así como tener herramientas que garanticen la calidad de atención y cuidado requeridos.

El deber ser en el tiempo por venir es no descuidar la investigación clínica y epidemiológica de las ET, en tiempos de pandemia por la COVID-19, más allá de la potencial coinfección, bajar la guardia puede traer consecuencias nefastas en las cifras de morbilidad materna fetal a corto, mediano y largo plazo.

Se recomienda realizar estudios clínicos y epidemiológicos de las ET en el embarazo, enfocada en determinar, al menos *a priori*, la incidencia de ET durante el embarazo y su impacto sobre los resultados perinatales en Venezuela, así como la efectividad de las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento, implementadas en la atención dispensada al binomio madre-feto. El progreso en la calidad y cantidad de la evidencia disponible es un paso necesario en el camino a disponer de capacitación clínica y epidemiológica que mejore la respuesta del equipo de salud perinatal.

REFERENCIAS

- Romero I, Amador C, Padilla C, Benítez L. Riesgos maternos, reproductivos y perinatales de las enfermedades tropicales: Dengue. *Rev Avances en Salud*. 2020;4(1):41-49.
- Carvajal A, Hernández M, Ortiz A, Puche D, Pérez J, Larrázabal N, et al. Consenso de infecciones en embarazadas. *Bol Venez Infectol*. 2014;25(2):69-119.
- Morao A, Flores G, Escudero P, Cabrera C, Alcázar B, Zuñiga K. Complicaciones materno-fetales en la malaria gestacional. *Rev Latin Perinat*. 2016;19(2):107-112.
- Cuadros T. El cambio climático y sus implicaciones en la salud humana. *Ius Inkarri*. 2018;6:329-342.
- Karnad D, Richards G, Sampaio G, Amin P; Council of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Tropical Diseases in the ICU: A syndromic approach to diagnosis and treatment. *J Crit Care*. 2018;46:119-126.
- Wilder A, Lindsay S, Scott T, Eong E, Gubler D, Das P. The Lancet Commission on dengue and other Aedes-transmitted viral diseases. *Lancet*. 2020;395(10241):1890-1891.
- Wilder-Smith A, Ooi E-E, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet Lond Engl*. 2019;393:350-633.
- Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica. Arbovirosis en el contexto de COVID-19. Washington (DC): OPS [Internet]; 2021 [actualizado 02 de julio de 2021; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/file/90898/download?token=aDoIdhoj>.
- Vouga M, Chiu Y, Pomar L, de Meyer S, Masmajan S, Genton B, et al. Dengue, Zika and chikungunya during pregnancy: Pre- and post-travel advice and clinical management. *J Travel Med*. 2019;26(8):taz077.
- Souquett M. Venezuela suma más de 4 000 casos de dengue en 2021. Caracas: Efecto Cocuyo [Internet]; 2021 [actualizado 26 de agosto de 2021; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://efectococuyo.com/salud/dengue-venezuela-pandemia-2021/>.
- Oficina de Naciones Unidas para la Coordinación de Asuntos Humanitarios. Venezuela -junio-julio 2021. Informe de situación. Caracas: OCHA [Internet]; 2021 [actualizado 12 de noviembre de 2020; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://reports.unocha.org/es/country/venezuela-bolivarian-republic-of/card/2W0a2shhf/>.
- Oficina de Naciones Unidas para la Coordinación de Asuntos Humanitarios. Venezuela -junio-julio 2021. Informe de situación. Caracas: OCHA [Internet]; 2021 [actualizado 13 de septiembre de 2021; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://reports.unocha.org/es/country/venezuela-bolivarian-republic-of/card/4nANPbkK6o/>.
- Organización Panamericana de la Salud. Indicadores Básicos. Washington (DC): OPS [Internet]; 2021 [actualizado 20 de septiembre de 2021; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://opendata.paho.org/es/indicadores-basicos/tablero-de-los-indicadores-basicos>.
- Vozdeamerica.com [Internet]. Se dispara mortalidad por malaria en Venezuela. Washington (DC): VOA; 2021 [actualizado 21 de mayo de 2021; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.vozdeamerica.com/a/episode_se-dispara-mortalidad-por-malaria-en-venezuela-316386/6040046.html.
- World Health Organization. World Malaria Report 2020. Geneva, Switzerland: WHO [Internet]; 2020 [consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/9789240015791-double-page-view.pdf?sfvrsn=2c24349d_10.

16. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedad de Chagas. Washington (DC): OPS [Internet]; 2021 [consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-chagas>.
17. Organización Panamericana de la Salud. Día Mundial de la Enfermedad de Chagas 2021. Washington (DC): OPS [Internet]; 2021 [consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.paho.org/sites/default/files/2021-03/2021-cde-dia-mundial-chagas-nota-conceptual_0.pdf.
18. Carvajal A, Oletta J, Peña S, Godoy O, Walter C, Barreto A, et al. Todo lo que usted debe saber sobre la enfermedad de Chagas. Caracas: Alianza Venezolana por la Salud [Internet]; 2021 [actualizado 08 de junio de 2019; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1_KXYr1I3YZ1SNBrLzfFRdLPRbxt1xNbA/view.
19. Servicio Autónomo Instituto de Altos Estudios "Dr. Arnoldo Gabaldón". Guía para el Diagnóstico, Atención y Manejo Clínico de la Enfermedad de Chagas en Venezuela. Caracas: SVMi [Internet]; 2014 [actualizado 19 de febrero de 2015; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://svmi.web.ve/wh/documentos/Guia_Chagas_2015.pdf.
20. Carrasco H. Situación del Chagas en Caracas. Caracas: UCV [Internet]; 2019 [actualizado 08 de junio de 2019; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: http://www.ucv.ve/atencion_chagas#:~:text=Estas%20cifras%20tambi%C3%A9n%20son%20alarmantes,Barinas%2C%20a%20causa%20de%20sus.
21. Mendoza D, Quintero A, Alarcón de Noya B, Díaz Z, Mauriello L, Colmenares C, et al. Toxoplasmosis y Enfermedad de Chagas: seroprevalencia y factores de riesgo en embarazadas del HUC. *Bol Venez Infectol*. 2020;31(1):29-36.
22. Mendoza I, Mendoza B I, Morr I, Finizola V, González K. Comité de Cardiología Tropical de la Sociedad Venezolana de Cardiología. Día mundial de la Enfermedad de Chagas el 14 de abril. Caracas: Sociedad Venezolana de Cardiología [Internet]; 2021 [actualizado 10 de abril de 2021; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://svcardiologia.org/es/informacion/notas/537-dia-chagas.html>.
23. Cabrera C, Uzategui O. Muerte materna: causas médicas, sociales y políticas públicas. *Tiempo y Espacio*. 2020;38(74):273-323.
24. Faria N, Da Silva R, Kraemer M, Souza R, Sequetin M, Hill S, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science*. 2016;352: 345-349.
25. Moreira W, Goncalves J, Lugo C, Gómez J. Hallazgos en neurosonografía fetal y transfontanelar en pacientes afectados durante la gestación por el virus Zika: Reporte de casos. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2017;77(3):225-232.
26. Conroy AL, McDonald CR, Kain KC. Review Malaria in pregnancy: Diagnosing infection and identifying fetal risk. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(11):1331-1342.
27. Cutts JC, Agius PA, Zaw Lin, Powell R, Moore K, Draper B, et al. Pregnancy-specific malarial immunity and risk of malaria in pregnancy and adverse birth outcomes: A systematic review. *BMC Med*. 2020;18(1):b14.
28. Nosten F, Ter Kuile F, Maelankirri L, Decludt B, White NJ. Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity. *Trans-R Soc Trop Med Hyg*. 1991;85(4):424-429.
29. Moore KA, Simpson JA, Scoullar MJL, McGready R, Fowkes FJI. Quantification of the association between malaria in pregnancy and stillbirth: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1101-e1112.
30. Wumba RD, Zanga J, Aloni MN, Mbanzulu K, Kahindo A, Mandina MN, et al. Interactions between malaria and HIV infections in pregnant women: A first report of the magnitude, clinical and laboratory features, and predictive factors in Kinshasa, the Democratic Republic of Congo. *Malar J*. 2015;14:82.
31. Grillet ME, Moreno JE, Hernández-Villena JV, Vincenti-González MF, Noya O, Tami A, et al. Malaria in Southern Venezuela: The hottest hotspot in Latin America. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(1):e0008211.
32. Gomez E, Lopez E, Aché A. Malaria y embarazo: Parroquia San Isidro, municipio Sifontes, estado Bolívar, Venezuela, años 2005-2006. *Invest Clín*. 2009;50(4):455-464.
33. Cabrera C. Muerte materna: Aspectos médicos, sociales y políticas públicas [Tesis Doctoral]. Caracas: Universidad Central de Venezuela; 2019.
34. Quijada Nava B E, Boulanger Luna J M. Malaria en el embarazo: diagnóstico, evolución y tratamiento [Trabajo Especial de Grado]. Caracas: Universidad Central de Venezuela; 2018.
35. Romero M, Leiba E, Carrión-Nessi FS, Freitas-De Nobrega DC, Kaid-Bay S, Gamardo ÁF, et al. Malaria in pregnancy complications in Southern Venezuela. *Malar J*. 2021;20(1):186.
36. Villegas L, Sandoval M, Carvajal A, Hernández N, Orihuela R, Rivera M, et al. Consenso de Malaria. Puerto Ordaz: Sociedad Venezolana de Infectología [Internet]; 2006 [consultado 09 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.svinfectologia.org/images/stories/Consenso%20malaria006.pdf>.
37. Tangpukdee N, Duangdee C, Wilairatana P, Krudsood S. Malaria diagnosis: A brief review. *Korean J*

- Parasitol. 2009;47(2):93-102.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Malaria Diagnosis. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2021 [consultado 02 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/diagnosis.html.
 39. Maltha J, Gillet P, Jacobs J. Malaria rapid diagnostic tests in endemic settings. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(5):399-407.
 40. Pacheco C, Moreno J, Herrera F. Molecular Detection and Species Determination of Malaria Parasites, Venezuela. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(2):355-357.
 41. Pillay E, Khodaiji S, Bezuidenhout BC, Litshie M, Coetzer TL. Evaluation of automated malaria diagnosis using the Sysmex XN-30 analyser in a clinical setting. *Malar J*. 2019;18(1):15.
 42. Omer SA, Idress HE, Adam I, Abdelrahim M, Noureldein AN, Abdelrazig AM, et al. Placental malaria and its effect on pregnancy outcomes in Sudanese women from Blue Nile State. *Malar J*. 2017;16(1):374.
 43. Ayres Pereira M, Mandel Clausen T, Pehrson C, Mao Y, Resende M, Daugaard M, et al. Placental Sequestration of Plasmodium falciparum Malaria Parasites Is Mediated by the Interaction Between VAR2CSA and Chondroitin Sulfate A on Syndecan-1. *PLoS Pathog*. 2016;12(8):e1005831.
 44. Uneke CJ. Impact of placental Plasmodium falciparum malaria on pregnancy and perinatal outcome in Sub-Saharan Africa. Part III: Placental malaria, maternal health, and public health. *Yale J Biol Med*. 2008(81):1-7.
 45. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Programa nacional de eliminación de la malaria. Pautas de tratamiento para la malaria. Caracas: MPPS [Internet]; 2017 [consultado 01 de octubre de 2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34490/9789806678057_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
 46. Kovacs SD, Rijken MJ, Stergachis A. Treating severe malaria in pregnancy: A review of the evidence. *Drug Saf*. 2015;38(2):165-181.
 47. Al Khaja KAJ, Sequeira RP. Drug treatment and prevention of malaria in pregnancy: A critical review of the guidelines. *Malar J*. 2021;20(1):62.
 48. Blasco B, Leroy D, Fidock DA. Antimalarial drug resistance: linking Plasmodium falciparum parasite biology to the clinic. *Nat Med*. 2017;23(8):917-928.
 49. Ocan M, Akena D, Nsobya S, Kanya MR, Senono R, Kinengyere AA, Obuku EA. Persistence of chloroquine resistance alleles in malaria-endemic countries: a systematic review of burden and risk factors. *Malar J*. 2019;18(1):76.
 50. Rubio E. El tratamiento de la malaria [Trabajo Fin de Grado]. Madrid, España: Universidad Complutense; 2017.
 51. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. Washington (DC): OPS [Internet]; 2015 [consultado 09 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28232>
 52. Htun TP, Xiong Z, Pang J. Clinical signs and symptoms associated with WHO severe dengue classification: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect*. 2021;10(1):1116-1128.
 53. Harapan H, Ryan M, Yohan B, Abidin RS, Nainu F, Rakib A, et al. Covid-19 and dengue: Double punches for dengue-endemic countries in Asia. *Rev Med Virol*. 2021;31(2):e2161.
 54. Machado CR, Machado ES, Rohloff RD, Azevedo M, Campos DP, De Oliveira RB, et al. Is pregnancy associated with severe dengue?. A review of data from the Rio de Janeiro surveillance information system. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2217.
 55. Pouliot S, Xiong X, Harville E, Paz-Soldan V, Tomashek K, Breart G, et al. Maternal Dengue and Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65(2):107-118.
 56. Sharp TM, Fischer M, Muñoz-Jordán JL, Paz-Bailey G, Staples JE, Gregory CJ, et al. Dengue and Zika Virus Diagnostic Testing for Patients with a Clinically Compatible Illness and Risk for Infection with Both Viruses. *MMWR Recomm Rep*. 2019;68(1):1-10.
 57. Pabbaraju K, Wong S, Gill K, Fonseca K, Tipples GA, Tellier R. Simultaneous detection of Zika, Chikungunya and Dengue viruses by a multiplex real-time RT-PCR assay. *J Clin Virol*. 2016;83:66-71.
 58. Lai SC, Huang YY, Shu PY, Chang SF, Hsieh PS, Wey JJ, et al. Development of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Rapid Detection of Dengue Virus (DENV) NS1 and Differentiation of DENV Serotypes during Early Infection. *J Clin Microbiol*. 2019;57(7):e00221-19.
 59. Medina F, Medina JF, Colón C, Vergne E, Santiago GA, Muñoz-Jordán JL. Dengue virus: isolation, propagation, quantification, and storage. *Curr Protoc Microbiol*. 2012;27:15D.2.1-15D.2.24.
 60. Carvajal A. Fiebre Chikungunya. *Med Interna (Caracas)*. Fiebre Chikungunya. 2013;29(4):198-210.
 61. Organización Panamericana de la Salud. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas. Washington (DC): OPS [Internet]; 2011 [consultado 09 de octubre de 2021]. Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/CHIKV_Spanish.p.
 62. Torres JR, Leopoldo Córdova G, Castro JS, Rodríguez L, Saravia V, Arvelaez J, et al. Chikungunya fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere:

- A Venezuelan experience. *IDCases*. 2014;2(1):6-10.
63. Fritel X, Rollot O, Gérardin P, Gaüzère B, Bideault J, Lagarde L, et al. Chikungunya Virus Infection during Pregnancy. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(3):418-425.
 64. Carvajal A, Monsalve L, Figueredo A, Villarroel E, Salazar A, Pacheco C, et al. Enfermedad parecida a Chikungunya en 12 embarazadas del Hospital Universitario de Caracas (HUC) Venezuela. *Gac Méd Caracas*. 2016;124(4):316-321.
 65. Carvajal A, Gómez S, Monsalve L, Caraballo L, Agüero A, Strauss R, et al. Atypical Chikungunya during pregnancy: Report of the Venezuela final Experience. *GJPHM*. 2017;6(3):1-8.
 66. Salam N, Mustafa S, Hafiz A, Chaudhary AA, Deeba F, Parveen S. Global prevalence, and distribution of coinfection of malaria, dengue and chikungunya: a systematic review. *BMC Public Health*. 2018;18(1):710.
 67. Gérardin G, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion. *PLoS Med*. 2008;5(3):e60.
 68. Duarte G, Miranda AE, Bermudez XPD, Saraceni V, Martinez-Espinosa FE. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: Zika virus infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54(Suppl 1):e2020609.
 69. Carvajal A, Peña S, Oletta López J F. Infección por el virus Zika: arbovirosis emergente en las Américas. *Med Interna (Caracas)*. 2015;31(1):8-15.
 70. Carvajal A. Infección por el virus Zika y embarazo. *Med Interna (Caracas)*. 2015;31(1):167-176.
 71. Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, Jones AM, Lee EH, Yazdy MM, et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *JAMA*. 2017;317(1):59-68.
 72. Fong IW. Chikungunya Virus and Zika Virus Expansion: An Imitation of Dengue Virus. *Emerging Zoonoses*. 2017:101-130.
 73. Mendoza I, Morr I, Meza Y, Martinez N, Torres J, Nahir Y, et al. Arbovirus, Miocarditis e Insuficiencia Cardíaca. *Tribuna del investigador*. 2018;19(1):97-108.
 74. Liang Q, Luo Z, Zeng J, Chen W, Foo SS, Lee SA, et al. Zika Virus NS4A and NS4B Proteins Dereglulate Akt-mTOR Signaling in Human Fetal Neural Stem Cells to Inhibit Neurogenesis and Induce Autophagy. *Cell Stem Cell*. 2016;19(5):663-671.
 75. Freitas DA, Souza-Santos R, Carvalho LMA, Barros WB, Neves LM, Brasil P, Wakimoto MD. Congenital Zika syndrome: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(12):e0242367.
 76. Marín I, Anny G, Sánchez, Reyes M, García J, Torrealba R, et al. Síndrome congénito asociado a virus Zika. *Bol Venez Infectol*. 2019;30(1):65-72.
 77. Costa J, Ferreira EC, Santos C. COVID-19, Chikungunya, Dengue and Zika Diseases: An Analytical Platform Based on MALDI-TOF MS, IR Spectroscopy and RT-qPCR for Accurate Diagnosis and Accelerate Epidemics Control. *Microorganisms*. 2021 30;9(4):708.
 78. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. El virus del Zika. Transmisión sexual y prevención. Atlanta (GA); 2021[consultado 28 de noviembre de 2021]. Disponible en:<https://www.cdc.gov/zika/es/prevention/sexual-transmission-prevention.html>
 79. Bern C, Messenger LA, Whitman JD, Maguire JH. Chagas Disease in the United States: A Public Health Approach. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33(1): e00023-19.
 80. Oliveira I, Torrico F, Muñoz J, Gascon J. Review Congenital transmission of Chagas disease: A clinical approach. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(8):945-956.
 81. Pinto AY, Valente SA, Valente Vda C. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiac involvement. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(6):454-460.
 82. Alarcón de Noya B, Veas J, Ruiz-Guevara R, Martín A, Rojas C, Machado I, et al. Evaluación clínica y de laboratorio de pacientes hospitalizados durante el primer brote urbano de enfermedad de Chagas de transmisión oral en Venezuela. *Rev Patol Trop*. 2013;42:177-186.
 83. Noya BA, Pérez-Chacón G, Díaz-Bello Z, Dickson S, Muñoz-Calderón A, et al. Description of an oral Chagas disease outbreak in Venezuela, including a vertically transmitted case. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(8):569-571.
 84. Scapellato PG, Bottaro EG, Rodríguez-Brieschke MT. Mother-child transmission of Chagas disease: Could coinfection with human immunodeficiency virus increase the risk? *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(2):107-109.
 85. Cevallos AM, Hernández R. Review Chagas' disease: pregnancy and congenital transmission. *Biomed Res Int*. 2014;2014:401864.
 86. Rios L, Campos EE, Menon R, Zago MP, Garg NJ. Epidemiology and pathogenesis of maternal-fetal transmission of *Trypanosoma cruzi* and a case for vaccine development against congenital Chagas disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(3):165591.
 87. Balouz V, Agüero F, Buscaglia CA. Chagas Disease Diagnostic Applications: Present Knowledge and Future Steps. *Adv Parasitol*. 2017;97:1-45.

ENFERMEDADES TROPICALES Y EMBARAZO

88. Rossi Spadafora MS, Céspedes G, Romero S, Fuentes I, Boada-Sucre AA, Cañavate C, et al. *Trypanosoma cruzi* necrotizing meningoencephalitis in a Venezuelan HIV⁺-AIDS patient: Pathological diagnosis confirmed by PCR using formalin-fixed- and paraffin-embedded tissues. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2014;2014:124795.
89. Francisco AF, Jayawardhana S, Olmo F, Lewis MD, Wilkinson SR, Taylor MC, et al. Challenges in Chagas Disease Drug Development. *Molecules*. 2020;25(12):2799.
90. Carlier Y, Altchek J, Angheben A, Freilij H, Luquetti AO, Schijman AG, et al. Congenital Chagas disease: Updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(10):e0007694.
91. Unidad de Infecciones Perinatales, Servicio de Medicina Materno-Fetal, Hospital Clínic de Barcelona. Enfermedad de Chagas y Gestación. Barcelona, España: Hospital Clínic de Barcelona [Internet]; 2014 [consultado 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/chagas%20y%20gestaci%C3%B3n.pdf>.

Dispositivos no invasivos de neuromonitorización para la detección de isquemia cerebral intraoperatoria: una revisión exploratoria

Non-invasive neuromonitoring devices for the detection of intraoperative cerebral ischemia: A scoping review

Esteban García-Espitia^{1*}, Juan Pablo Pacheco-Alba^{2*}, Eduardo Tuta-Quintero^{3*}, David Charry-Borrero^{4*}, Daniel Botero-Rosas^{5*}

RESUMEN

Introducción: La isquemia cerebral es una de las complicaciones perioperatorias más catastróficas. En la actualidad, existen diversos dispositivos no invasivos para la detección intraoperatoria de isquemia cerebral.

Objetivo: Realizar una revisión sistemática de la literatura con el fin de evaluar la validez diagnóstica de estos métodos para detectar isquemia cerebral intraoperatoria bajo anestesia general, ya que hasta ahora no se cuenta con un estándar de oro para

estos pacientes. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica de toda la literatura en las bases de datos PubMed, Science Direct, Web of Science y Ovid. Fueron incluidos estudios experimentales y observacionales de tipo analítico, realizados en adultos llevados a cirugía bajo anestesia general, con dispositivos de neuromonitorización intraoperatoria y análisis del desenlace neurológico dentro de los cuales evaluarán la validez diagnóstica de los diferentes métodos usados.

Resultados: Se incluyeron 22 artículos para la revisión sistemática; la validez diagnóstica de los dispositivos fue muy heterogénea y dependiente del método usado, pacientes incluidos, punto de corte para detectar IC y estándar de referencia. **Conclusión:** Existe gran variabilidad en la validez diagnóstica reportada. Se requieren estudios que comparen múltiples dispositivos de neuromonitorización intraoperatoria en pacientes bajo anestesia general de manera simultánea y con el mismo estándar de referencia para obtener valores acertados de su precisión diagnóstica.

Palabras clave: Isquemia cerebral, anestesia, diagnóstico, neuromonitorización, intervenciones quirúrgicas.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.11>

ORCID: 0000-0003-2190-5813^{1*}

ORCID: 0000-0002-6167-862X^{2*}

ORCID: 0000-0002-7243-2238^{3*}

ORCID: 0000-0002-6167-862X⁴

ORCID: 0000-0002-2590-0756^{5*}

*Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

Autor correspondencia: Daniel Alfonso Botero-Rosas. MD, MSc, PhD

E-mail: daniel.botero@unisabana.edu.co

Campus del Puente del Común, Km. 7, Autopista Norte de Bogotá, Chía, Cundinamarca, Colombia

Médico, MSc, PhD en ingeniería Biomédica, director del grupo de investigación PROSEIM, Profesor asociado al área de Morfofisiología, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

Recibido: 6 de agosto 2021

Aceptado: 19 de septiembre 2021

SUMMARY

Introduction: Cerebral ischemia is one of the most catastrophic perioperative complications. Currently, there are several non-invasive devices for intraoperative detection of cerebral ischemia.

Objective: Carry out a systematic review of the literature to evaluate the diagnostic validity of these

*methods for detecting intraoperative cerebral ischemia under general anesthesia, because nowadays there is no gold standard for these patients. **Methods:** PubMed, Science Direct, Web of Science, and Ovid databases we search for experimental and observational analytical studies, carried out in adults undergoing surgery under general anesthesia, with intraoperative neuromonitoring devices, analysis of neurological results, and evaluation of diagnostic accuracy of each method were included. **Results:** 22 articles were included for the systematic review; The diagnostic validity of the devices was very heterogeneous and depended on the method used, including the patients, the cut-off point for detecting heart failure, and the reference standard. **Conclusion:** There is great variability in the reported diagnostic validity. Studies comparing multiple intraoperative neurological monitoring devices in patients under general anesthesia simultaneously and with the same reference standard are required to obtain precise values for their diagnostic precision.*

Keywords: Cerebral ischemia, anesthesia, diagnosis, neuromonitoring, surgical interventions.

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones neurológicas perioperatorias son causa importante de morbilidad que conlleva a un aumento en el gasto de los recursos hospitalarios, deterioro de la calidad de vida y secuelas a largo plazo (1). La isquemia cerebral (IC) es una complicación perioperatoria catastrófica con una incidencia variable según el tipo de cirugía que se lleve a cabo. En la gran mayoría de cirugías no cardíacas, no neurológicas y pequeñas cirugías, la frecuencia de presentación de accidente cerebrovascular (ACV), generalmente es baja (0,1%-1,9 %). Sin embargo, para la cirugía cardiovascular y neurocirugía, esta incidencia puede aumentar hasta el 10 % (1,2).

Las complicaciones relacionadas con la IC más frecuentes son el deterioro cognitivo posoperatorio, delirium, estancia prolongada en hospitalización y en unidades de cuidado intensivo, y aumento en la presentación de disfunción orgánica (3,4). Es por ello, que mantener un flujo sanguíneo cerebral (FSC) adecuado durante los procedimientos quirúrgicos, se convierte en un objetivo primordial durante el transcurso del acto anestésico. La detección

temprana de la IC o su sospecha puede conducir a la instauración de medidas neuroprotectoras que prevengan complicaciones neurológicas durante el período pre y posoperatorio (5,6).

A lo largo de los años se han usado diversos dispositivos no invasivos para el monitoreo neurológico intraoperatorio y de la potencial isquemia tisular que se puede presentar en el transcurso de la cirugía: espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS), electroencefalograma (EEG), doppler transcraneal (TCD), potenciales evocados (EP) somatosensoriales (SSEP), motores (MEP) y auditivos del tallo cerebral (BAEP), y las imágenes contrastadas de laser moteado (LSCI) (7). Dado que los diferentes métodos nombrados anteriormente han sido descritos en diversos artículos, el objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática cualitativa de la literatura científica con el fin de evaluar la validez diagnóstica de los dispositivos utilizados para detectar IC en escenarios quirúrgicos bajo anestesia general, ya que hasta la fecha no se ha definido el estándar de oro para diagnosticar IC en estos pacientes.

MÉTODOS

Siguiendo las guías PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), se realizó la búsqueda de toda la literatura publicada hasta el 10 de febrero del 2020 en las bases de datos *Scopus*, *PubMed*, *Science Direct* y *Web Of Science* usando la combinación de las siguientes palabras clave utilizando sinónimos, términos indexados, truncadores y operadores de proximidad: “*electroencephalography*”, “*transcranial doppler ultrasonography*”, “*evoked potentials*”, “*motor evoked potentials*”, “*somatosensory evoked potentials*”, “*spectroscopy near-infrared*”, “*laser speckle contrast imaging*”, “*intraoperative neurophysiological monitoring*”, “*diagnostic accuracy*”, “*brain ischemia*” y “*surgery*”.

Criterios de elegibilidad

Se consideraron estudios experimentales y observacionales de tipo analítico, con inclusión de

población adulta llevados a cirugía cardíaca o no cardíaca bajo anestesia general con dispositivos de neuromonitorización y análisis del desenlace neurológico, dentro de los cuales evaluarán la validez diagnóstica de los diferentes métodos usados intraoperatoriamente para la detección de IC. Se excluyeron todos aquellos estudios no realizados en humanos, los que evaluaban los dispositivos de neuromonitorización en escenarios diferentes a cirugía, procedimientos realizados bajo anestesia local, aquellos que usaban dispositivos invasivos y los que estuvieran en idioma diferente a inglés o español.

Dispositivos de neuromonitorización

NIRS utiliza una fuente de luz infrarroja para medir la saturación regional de oxihemoglobina o el índice de oxigenación tisular. A través de esta se puede monitorear de manera continua, el equilibrio entre el suministro y el consumo cerebral de oxígeno (3,6,8). El EEG puede reflejar indirectamente el FSC midiendo los potenciales eléctricos cerebrales (9,10). La matriz de densidad espectral (DSA) muestra la distribución de la fuerza del EEG en relación con la frecuencia a lo largo del tiempo, para relacionarse con períodos de IC (11). El TCD puede monitorear de forma continua la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media (ACM) reflejando el FSC. Esto es de gran importancia debido a que la ACM proporciona aproximadamente el 40 % del flujo sanguíneo hemisférico (9,12,13). El monitoreo con PE es capaz de evaluar la integridad de la vía neuronal; existen varios tipos de PE útiles para evaluar IC: los SSEP, MEP y BAEP. Los primeros, monitorean la vía nerviosa entre los nervios periféricos (donde se aplica el estímulo) y el sistema nervioso central (donde se registra la respuesta) (14). Los MEP, permiten evaluar la vía motora desde la corteza cerebral, hasta las vías periféricas (15) y se dividen en dos tipos dependiendo de la técnica utilizada, los MEP Transcraneales y los MEP de estimulación cortical directa (16). Por último, los BAEP muestran los cambios eléctricos cerebrales producidos por los estímulos auditivos (17). LSCI proporciona una visión completa y con alta resolución espacial del FSC en tiempo real, usando instrumentación de fácil acceso (diodo láser de baja potencia, óptica de imagen y cámara) lo que permite un monitoreo

no invasivo en el paciente (18,19).

Selección y extracción de datos

Dos autores de manera independiente seleccionaron los estudios. Primero se revisaron y seleccionaron los títulos y resúmenes, luego se eligieron los artículos para lectura completa, y finalmente se revisaron y seleccionaron los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión. En caso de desacuerdo, un tercer autor fue consultado.

La extracción de datos fue realizada por dos autores de manera independiente utilizando una matriz de extracción de datos con: nombre del primer autor, año de publicación, diseño del estudio, procedimiento quirúrgico, número de pacientes, método de neuromonitorización intraoperatoria a evaluar, estándar de referencia usado en el estudio, punto de corte para definir IC y validez diagnóstica de los métodos de neuromonitorización evaluados.

RESULTADOS

La búsqueda de las palabras clave identificó 3879 artículos de los cuales 757 fueron duplicados. De los 3 122 artículos restantes, posterior a realizar la lectura del título y el resumen se excluyeron 3 069. Para la revisión en texto completo se tomaron 53, de los cuales 31 fueron excluidos por: solo resumen (n=2), idioma alemán (n=1), no evaluar validez diagnóstica (n=22), procedimientos bajo anestesia local (n=4) y monitorización invasiva (n=2). Así, 22 artículos cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la revisión sistemática. Figura 1.

Características de los estudios

Todos los estudios fueron observacionales, (n=15) de tipo prospectivo y (n=7) de tipo retrospectivo. En ellos se evaluaron: SSEP, NIRS, TCD, MEP, EEG, SSEP combinado con EEG, SSEP combinado con MEP, BAEP y DSA. No se encontró ningún estudio relacionado con LSCI. Las cirugías realizadas en los pacientes evaluados en estos estudios fueron: endarterectomía

DISPOSITIVOS NO INVASIVOS DE NEUROMONITORIZACIÓN

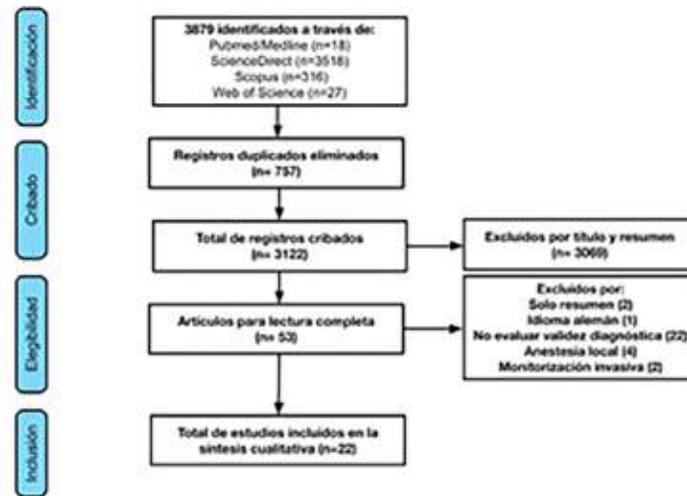


Figura 1.

carotídea (EC), corrección de aneurismas intracraneales, EC más revascularización de arteria coronaria, EC más derivación de arteria subclavia o innominada a arteria carótida común, derivación de arteria meníngea media a ACM y cirugía cardíaca o aórtica usando derivación cardiopulmonar. En la Tabla 1 se reportan las características de los estudios incluidos.

Un estudio de 1992 comparó SSEP vs EEG como estándar de referencia en pacientes llevados a EC. Los parámetros usados para que los SSEP determinarán IC fueron: 1) diferencia entre el último tiempo de conducción central previo al pinzamiento cruzado carotídeo y el primer tiempo inmediatamente posterior a este fuera mayor que el umbral establecido en el estudio (umbral de latencia mayor a 0,1, 0,2, 0,3 o 0,4 msec) o 2) una reducción de la amplitud de 50 % o más en la respuesta talamocortical (complejo N19-P23). La sensibilidad de los criterios de latencia para la detección de isquemia aumentó de 22 % (intervalo de confianza (CI) 95 %, 5-39 %) a 43 % (CI 95 % 23-64 %) cuando el umbral de latencia disminuyó de 0,4 a 0,1, respectivamente. La especificidad de los criterios de latencia aumentó de 43 % (CI 95 %, 23-61 %) a 83 % (CI 95 %, 77-90 %) cuando el umbral de latencia aumentó de 0,1 a 0,4, respectivamente. El valor

predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) más alto fue de 50 % (CI 95 %, 19 %-81 %) y 58 % (CI 95 %, 51 %-66 %), respectivamente para el criterio de latencia de 0,4 msec. Con respecto a la reducción de la amplitud ≥ 50 % del complejo N19-P23, la sensibilidad fue de tan solo 4 % (CI 95 %, 1-8,6 %). El estudio no reporta especificidad, VVP o VPN para este último criterio (20).

Kawada y col. realizaron un estudio el que incluyeron a 261 pacientes llevados a cirugía cardíaca o aórtica usando derivación cardiopulmonar con hipotermia moderada o hipotermia profunda más paro cardiopulmonar, en donde evaluaron la validez diagnóstica de SSEP comparado con el examen neurológico postoperatorio (ENP) para diagnosticar lesión cerebral intraoperatoria. Tomando los defectos en P1N1, P2N2, o un aplanamiento en SSEP como reflejo de lesión cerebral cortical, subcortical o profunda difusa, respectivamente, hallaron una sensibilidad de 70 %, especificada del 97,2 %. Sin embargo, no reportan significancia estadística. Concluyen que el monitoreo continuo con SSEP es muy valioso para la predicción temprana de daño cerebral en cirugía cardiovascular usando derivación cardiopulmonar con hipotermia (21).

En un estudio que incluyó 148 pacientes llevados a EC, los SSEP fueron comparados con el ENP. La sensibilidad diagnóstica del monitoreo intraoperatorio con los SSEP para desenlace neurológico posoperatorio fue del 100 %, con una sensibilidad del 97 % y una precisión diagnóstica general del 97 % ($p < 0,025$) cuando había una reducción en la amplitud ≥ 50 % o si un SSEP no podía ser identificado (22).

En un estudio realizado en 2017 en 386 pacientes llevados a 429 reparaciones de aneurismas intracraneales se evaluó el rendimiento diagnóstico de forma individual para SSEP y MEP comparándolo con ENP. Un cambio significativo para SSEP y MEP fue la disminución en la amplitud ≥ 50 % del valor de la línea de base o el incremento en la latencia > 10 %. La sensibilidad y especificidad de SSEP para déficit motor fue de 25 % y 96 %, respectivamente, con valores predictivos positivos y negativos de 11 % y 98 %, respectivamente. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de MEP en detectar déficit motor postoperatorio fue de 38 %, 99 %, 30 % y 99 %, respectivamente (3,23).

En un estudio observacional retrospectivo realizado por Thirumala y col. (24) que incluyó 1 165 pacientes llevados a EC y neuro-monitorización intraoperatoria con SSEP y EEG con el objetivo de determinar la validez diagnóstica de estas modalidades de manera individual y combinada comparándolas con el ENP. El punto de corte para detectar IC en SSEP fue la prolongación persistente y consistente de la latencia ≥ 10 % o disminución ≥ 50 % en la amplitud; para EEG fue la disminución en la amplitud de las frecuencias rápidas > 50 % o aumento en la actividad theta y delta > 50 %. La incidencia de ACV en esa cohorte fue de 2,4 % (28/1 165). Para SSEP, la sensibilidad fue de 42,87 % (CI 95 %, 24,48 %-62,81 %), especificidad del 86,37 % (CI 95 %, 84,23 %-88,31 %), VPP 7,19 % (CI 95 %, 3,77 %-12,22 %) y VPN 98,4 % (CI 95 %, 97,41 %-99,08 %). EEG tuvo una sensibilidad de 28,57 % (CI 95 %, 13,26 %-48,6 %), especificidad de 90,33 % (CI 95 %, 88,46 %-91,98 %), VPP 6,78 % (CI 95 %, 2,98 %-12,93 %) y VPN 98,09 % (CI 95 %, 97,96 %-98,83 %). Finalmente, para los cambios tanto en SSEP como en EEG, se calculó una sensibilidad de 50 % (CI 95 %, 30,66 %-69,34 %), especificidad

81,97 % (CI 95 %, 79,61 %-84,16 %) VPP 6,39 % (CI 95 %, 3,54 %-10,49 %) y VPN 98,52 % (CI 95 %, 97,53 %-99,19 %). El estudio concluye que la precisión diagnóstica de la monitorización dual con SSEP y EEG durante la EC es mayor que cualquiera de las dos modalidades usadas de manera individual (24).

Con respecto a TCD se encontraron un total de 5 estudios donde se evaluaba su validez diagnóstica. Jansen y col. (25) comparó TCD vs EEG en 130 pacientes llevados 152 EC con el objetivo de buscar el punto de corte en reducción de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral medido por TCD que mostrará la mayor sensibilidad y especificidad de esta modalidad. El punto de corte para que EEG detectara isquemia cerebral fue la asimetría ≥ 15 %. Se encontró que cuando la reducción de la velocidad del pico del flujo sanguíneo cerebral era ≥ 70 %, se alcanzó una sensibilidad del 85 % y especificidad del 96 % (31). Kobayashi y col. (35) evaluó TCD vs DWI para evaluar el desempeño diagnóstico del neuro-monitoreo comparándolo con las alteraciones radiológicas postoperatorias. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la ausencia de señales microembólicas de la ACM mediante TCD en la fase del retiro del pinzamiento de la arteria carótida externa y la arteria carótida común para predecir el desarrollo de una nueva lesión isquémica postoperatoria fue del 100 %, 94 %, 50 % y 100 % (25).

Con respecto a NIRS, en total 9 estudios evaluaron su validez diagnóstica. De Letter y col. (26) en 1998 buscaron definir nuevos posibles criterios para DC en EC basados en NIRS usando como estándar de referencia el EEG en 101 pacientes. Se determinó que con el punto de corte de disminución del 5 % en la saturación de hemoglobina cerebral, la sensibilidad fue del 100 %, pero con especificidad baja de 44 %. Los valores por encima de este punto de corte resultaron en una mejor especificidad a costas de una disminución importante en la sensibilidad (26). Mille y col., en un estudio que incluyó de 594 pacientes llevados a EC se correlacionó NIRS con ENP. Se identificaron 2 puntos de corte de relevancia en el estudio. El primero, la disminución del 11,7 % en la rSO₂, la cual mostró una sensibilidad del 75 % (CI 95 %, 71 %-78 %) y una especificidad de 77 % (CI 95 %, 74-80 %). El área bajo la curva ROC indicó una

buena habilidad de discriminación de 0.80 (CI 95 %, 0,65-0,94). El valor predictivo positivo y negativo fue del 10 % y 99 %, respectivamente. El segundo fue el punto de corte de 20 %, el cual tuvo menor sensibilidad (30 %) pero una alta sensibilidad (98 %) para identificar pacientes con complicaciones neurológicas postoperatorias, con un VPP y VPN de 37 % y 98 %, respectivamente (27).

DISCUSIÓN

Actualmente existen diferentes tipos de dispositivos de neuromonitorización intraoperatoria para la detección de IC: monitoreo de la hemodinamia cerebral (TCD, LSCI), monitoreo del metabolismo de oxígeno cerebral (NIRS) y monitoreo del estado de la función cerebral (EEG, EP) (28,29). A pesar del gran número de publicaciones, ningún método ha demostrado ser superior o prevenir mejor el desenlace posoperatorio (28). La monitorización neurológica del paciente despierto durante la anestesia local es el método más confiable para predecir IC ya que permite la correlación directa entre parámetros clínicos y datos neurofisiológicos (27,28,30). Sin embargo, en un gran número de procedimientos la anestesia local no es la más indicada, por lo que en aquellos pacientes llevados a cirugía bajo anestesia general, la neuromonitorización intraoperatoria es esencial para la detección temprana de lesiones neurológicas guiando el consecuente inicio de diferentes estrategias para evitar complicaciones (27,31).

Se encontraron 13 estudios que evaluaron de manera individual el desempeño diagnóstico de los EP, donde los SSEP tuvieron mejor precisión diagnóstica que MEP y BAEP, teniendo en cuenta que para SSEP se encontraron 10 estudios en total, mientras que de MEP y BAEP, solo 2 y 1, respectivamente. La sensibilidad de SSEP varió entre 4 %, y 100 %, la especificidad entre 43 % y 100 %, el VPP se encontró desde 11 % hasta 100 % y el VPN desde el 50 % al 100 % (21,22,24). Se puede inferir que los estudios que alcanzaron una validez diagnóstica de 100 % lo hicieron probablemente debido a su bajo número de pacientes y consecuentemente, bajo número de casos con IC. Adicionalmente, teniendo en

cuenta que en la actualidad los puntos de corte en los registros de los SSEP que advierten IC no tienen un consenso universal, razón por la cual su rendimiento diagnóstico es variable y dependiente del manejo constituido por el anestesiólogo (45). Teniendo en cuenta lo anterior, los resultados de eficacia de los SSEP pueden variar dependiendo del punto de alarma usado, partiendo del hecho que el FSC normal es de 50 mL/100 g de tejido y los cambios en este registro son sensibles cuando este flujo decrece hasta 14 mL/100 g de tejido (32), justificando la variabilidad de validez diagnóstica de este método. En esta revisión sistemática, el estudio con mayor número de pacientes (1 165), encontró que los SSEP alcanzaron una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 42,87 % (CI 95 %, 24,48 %-62,81 %), 86,37 % (CI 95 %, 84,23 %-88,31 %), 7,19 % (CI 95 %, 3,77 %-12,22 %) y 98,4 % (CI 95 %, 97,41 %-99,08 %), respectivamente. Se debe tener en cuenta que, a pesar del número de pacientes, este estudio describe que la mayoría de sus procedimientos fueron realizados bajo anestesia general, sin especificar si hubo un número despreciable de cirugías con anestesia local que pudiera afectar el resultado (24).

Con respecto al EEG, el punto de corte con mejor validez diagnóstica (sensibilidad 50 %, especificidad del 100 %, VPP 100 % y VPN 99,3 %) fue con la disminución en la amplitud >75 % de toda la actividad que persistiera por el período completo de la oclusión de la ICA. Estos valores deben ser considerados en el contexto de baja tasa de ACV perioperatorio. Por último, se debe aclarar que los pacientes con déficit neurológico tardío también fueron incluidos en el análisis, cuando estos eventos eran de probable origen embólico postoperatorio y no relacionados a los cambios intraoperatorios de la neuro-monitoría propiamente (33).

En total 5 estudios evaluaron TCD, donde la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN variaron entre 75 %-100 %, 92,9 %-98 %, 20-76 % y 99 %-100 %, respectivamente (24,27,29,31). El monitoreo con TCD no solo provee información de cambios hemodinámicos sino también permite la detección de microembolismos (34). Teniendo en cuenta lo anterior, el estudio que demostró mejor validez diagnóstica usaba la detección de señales microembólicas en la ACM como marcador de IC alcanzando una sensibilidad de

100 %, especificidad de 94 %, VPP de 50 % y VPP de 100 % (35).

NIRS ofrece un monitoreo no invasivo en tiempo real de la oxigenación tisular en un gran número de escenarios, dentro de los cuales es común encontrar la medición de la rSO₂ durante cirugía vascular (36). Diversos estudios han evaluado el punto de corte ideal en NIRS para la detección de IC intraoperatoria (37,38). Aquellos encontrados en esta revisión sistemática reportaron diferentes puntos de corte para que NIRS determinará pacientes con IC, razón por la cual es esperable obtener resultados muy variables. La sensibilidad encontrada estuvo entre 5,56 %-100 %, especificidad 4 %-98 %, VPP 10 %-53 % y VPN 98 %-99 %. Se encontró con el $\Delta rSO_2 \geq 20\%$ una sensibilidad y especificidad demasiado bajas (5,56 % (CI 95 %, 1,2 %-15,4 %) y 4 % (CI 95 %, 0,1 %-20,4 %), respectivamente), cuando se comparó NIRS con niveles patológicos de proteínas S100 y NSE, sin embargo, no se reportó ningún evento isquémico y los pacientes seleccionados no tenían ninguna patología de base que pudiera aumentar el riesgo de presentar IC intraoperatoria, subestimando así la precisión diagnóstica del dispositivo (32). Mille y col., realizaron el estudio con mayor número de pacientes que evaluaba la validez diagnóstica de NIRS, encontrando en el análisis ROC, usando EEG como estándar de referencia, que el punto de corte de 11,7 % alcanzó la mejor precisión diagnóstica (sensibilidad 75 %, (CI 95 %, 71 %-78 %) especificidad 77 % (CI 95 %, 74 %-80 %), VPP 10 % y VPN 99 %) (27).

En años recientes, el interés por la neuro-monitorización intraoperatoria multimodal ha venido en aumento con el fin de disminuir la incidencia de ACV (28). En nuestra revisión sistemática, se encontraron 3 estudios combinando estos dispositivos (SSEP + EEG (2) y SSEP + MEP (24,32). El estudio que incluyó SSEP+MEP encontró la mejor sensibilidad y especificidad (100 %) para la detección de IC. Sin embargo, incluyó pocos pacientes y no reportó CI (39). Por otro lado, el estudio que evaluó SSEP + EEG y además tuvo el mayor número de pacientes usando neuromonitorización intraoperatoria multimodal, logró una sensibilidad, especificidad, VPP y VPP de 50 % (CI 95 %, 30,66 %-69,34 %), 81,97 % (CI 95 %, 79,61 %-84,16), 6,39 % (CI 95 %, 3,54-10,49) y 98,52 % (97,53-99,19). Este estudio

concluye que es posible lograr mayor precisión diagnóstica combinando los dispositivos de neuromonitorización intraoperatoria que haciendo uso de un único dispositivo (24).

La principal limitación de nuestra revisión sistemática está relacionada con las diferencias significativas encontradas en los estudios de dispositivos de monitorización intraoperatoria para detectar IC, diferentes criterios para definir esta complicación y diferentes puntos de corte usados por los investigadores, lo cual hace complejo determinar la validez diagnóstica real de estos métodos.

CONCLUSIONES

A pesar de que existen múltiples técnicas de neuromonitorización intraoperatoria, hasta el momento no contamos con un estándar de oro para diagnosticar IC bajo anestesia general. Además, como se pudo observar en este estudio, la variabilidad en el diseño, población incluida, uso de anestésicos, técnicas de neuromonitorización, puntos de corte para determinar isquemia cerebral y estándar de referencia con el que se comparan los dispositivos son muy variables entre los estudios encontrados, lo cual explica la gran diferencia en la precisión diagnóstica reportada. Teniendo en cuenta lo anterior, es esencial poder realizar estudios con mayor población, donde se puedan comparar múltiples métodos de neuromonitorización intraoperatoria (individuales o combinados) en pacientes bajo anestesia general de manera simultánea y con el mismo estándar de referencia. Actualmente, es la combinación de diferentes técnicas de monitoría tanto neurológica como hemodinámica la que permite el diagnóstico y tratamiento de la IC intraoperatoria a través de la interpretación y análisis de un experto.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Hood R, Budd A, Sorond FA, Hogue CW. Perioperative neurological complications. *Anaesthesia*. 2018;73:67-75.
2. Bijker JB, Persoon S, Peelen LM, Moons KGM, Kalkman CJ, Kappelle LJ, et al. Intraoperative Hypotension and Perioperative Ischemic Stroke after General Surgery. *Anesthesiology*. 2012;116(3):658-664.
3. Deschamps A, Hall R, Grocott H, Mazer CD, Choi PT, Turgeon AF, et al. Cerebral Oximetry Monitoring to Maintain Normal Cerebral Oxygen Saturation during High-risk Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2016;124(4):826-836.
4. Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, Fukuda T, Komoribayashi N, Saitoh H, et al. Cognitive impairment associated with intraoperative and postoperative hypoperfusion without neurologic deficits in a patient undergoing carotid endarterectomy. *Surg Neurol*. 2006;65(6):577-580.
5. Zhou ZB, Meng L, Gelb AW, Lee R, Huang WQ. Cerebral ischemia during surgery: an overview. *J Biomed Res*. 2016;30(2):83-87.
6. Lorusso R, Tacco Ne FS, Belliato M, Delnoij T, Zanatta P, Cvetkovic M, et al. Brain monitoring in adult and pediatric ECMO patients: The importance of early and late assessments. *Minerva Anestesiologica*. Edizioni Minerva Medica; 2017;83:1061-1074.
7. Saldien V, Schepens T, Vanlinthout L, Wildemeersch D, Wouters K, Vercauteren M, et al. Real-Time Monitoring of Cerebral Blood Flow and Cerebral Oxygenation During Rapid Ventricular Pacing in Neurovascular Surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2020;32(4):354-358.
8. Khozhenko A, Lamperti M, Terracina S, Bilotta F. Can Cerebral Near-infrared Spectroscopy Predict Cerebral Ischemic Events in Neurosurgical Patients? A Narrative Review of the Literature. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2019;31(4):378-384.
9. Wang Y, Li L, Wang T, Zhao L, Feng H, Wang Q, et al. The Efficacy of Near-Infrared Spectroscopy Monitoring in Carotid Endarterectomy: A Prospective, Single-Center, Observational Study. *Cell Transplant*. 2019;28(2):170-175.
10. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2015;123(4):937-960.
11. Pacreu S, Vilà E, Adalid I, Moltó L, Fernández-Candil JL. Density spectral array during the intra and postoperative of a left frontal craniotomy. *Colomb J Anesthesiol*. 2019;47(3):194-197.
12. Dupont G, Burnol L, Jospe R, Raphael T, Auboyer C, Molliex S, et al. Transcranial Color Duplex Ultrasound. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2016;28(2):159-163.
13. Kowalczyk AK, Bachar BJ, Liu H. Neuromonitoring during adult cardiac surgery. *J Biomed Res*. 2016;30(3):171-173.
14. Marinò V, Aloj F, Vargas M, Spinelli G, Pompeo F, Chiacchiari L, et al. Intraoperative neurological monitoring with evoked potentials during carotid endarterectomy versus cooperative patients under general anesthesia technique. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2018;30(3):258-264.
15. Yingling YAA-CD. Intraoperative Monitoring of Cranial Nerves in Neurologic Surgery. In: *Cummings Otolaryngology*. Philadelphia: Saunders; 2015.p.2778-93.
16. LanJun Guo AWG. The use of motor evoked potential monitoring during cerebral aneurysm surgery to predict pure motor deficits due to subcortical ischemia. *Clin Neurophysiol*. 2011;648-655.
17. Plourde G. Auditory evoked potentials. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(1):129-139.
18. Richards LM, Kazmi SS, Olin KE, Waldron JS, Fox DJ, Dunn AK. Intraoperative multi-exposure speckle imaging of cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(9):3097-3109.
19. Tambakis CL, Papadopoulos G, Sergentanis TN, Lagos N, Arnaoutoglou E, Labropoulos N, et al. Cerebral oximetry and stump pressure as indicators for shunting during carotid endarterectomy: Comparative evaluation. *Vascular*. 2011;19(4):187-194.
20. Kearse LA, Brown EN, McPeck K. Somatosensory evoked potentials sensitivity relative to electroencephalography for cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Stroke*. 1992;23(4):498-505.
21. Kawada T, Nakamura S, Nishimura K, Koyama T, Endo S, Kamata S, et al. Continuous monitoring of short-latency somatosensory evoked potentials during cardiac and aortic surgery. *Surg Today*. 1996;26(5):328-332.
22. De Vleeschauwer P, Horsch S, Matamoros R. Monitoring of Somatosensory Evoked Potentials in Carotid Surgery: Results, Usefulness and Limitations of the Method. *Ann Vasc Surg*. 1988;2(1):63-68.
23. Choi HH, Ha EJ, Cho W-S, Kang H-S, Kim JE. Effectiveness and Limitations of Intraoperative Monitoring with Combined Motor and Somatosensory Evoked Potentials During Surgical Clipping of Unruptured Intracranial Aneurysms. *World Neurosurg*. 2017;108:738-747.
24. Thirumala PD, Natarajan P, Thiagarajan K, Crammond DJ, Habeych ME, Chaer RA, et al. Diagnostic accuracy of somatosensory evoked

- potential and electroencephalography during carotid endarterectomy. *Neurol Res.* 2016;38(8):698-705.
25. Jansen C, Moll FL, Vermeulen FEE, van Haelst JMPI, Ackerstaff RGA. Continuous Transcranial Doppler Ultrasonography and Electroencephalography During Carotid Endarterectomy: A Multimodal Monitoring System to Detect Intraoperative Ischemia. *Ann Vasc Surg.* 1993;7(1):95-101.
 26. de Letter J, Sie H, Thomas B, Moll F, Aigra A, Eikelboom B, et al. Near-infrared reflected spectroscopy and electroencephalography during carotid endarterectomy —in search of a new shunt criterion. *Neurol Res.* 1998;20(Sup1):S23-S27.
 27. Mille T, Tachimiri M, Klersy C, Ticozzelli G, Bellinzona G, Blangetti I, et al. Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: Which Threshold Value is Critical? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27(6):646-650.
 28. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology.* 2007;107(4):563-569.
 29. Dunn AK. Laser Speckle Contrast Imaging of Cerebral Blood Flow. *Ann Biomed Eng.* 2012;40(2):367-377.
 30. Fielmuth S, Uhlig T. The role of somatosensory evoked potentials in detecting cerebral ischaemia during carotid endarterectomy. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25(8):648-656.
 31. So VC, Poon CCM. Intraoperative neuromonitoring in major vascular surgery. *Br J Anaesth.* 2016;117:ii13-25.
 32. Kashkoush AI, Jankowitz BT, Gardner P, Friedlander RM, Chang Y-F, Crammond DJ, et al. Somatosensory Evoked Potentials During Temporary Arterial Occlusion for Intracranial Aneurysm Surgery: Predictive Value for Perioperative Stroke. *World Neurosurg.* 2017;104:442-451.
 33. Rowed DW, Houlden DA, Burkholder LM, Taylor AB. Comparison of monitoring techniques for intraoperative cerebral ischemia. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol.* 2004;31(3):347-356.
 34. Yun W-S. Cerebral monitoring during carotid endarterectomy by transcranial Doppler ultrasonography. *Ann Surg Treat Res.* 2017;92(2):105.
 35. Kobayashi M, Yoshida K, Kojima D, Oshida S, Fujiwara S, Kubo Y, et al. Impact of external carotid artery occlusion at declamping of the external and common carotid arteries during carotid endarterectomy on development of new postoperative ischemic cerebral lesions. *J Vasc Surg.* 2019;69(2):454-461.
 36. Scheeren TWL, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput.* 2012;26(4):279-287.
 37. Kirkpatrick PJ, Lam J, Al-Rawi P, Smielewski P, Czosnyka M. Defining thresholds for critical ischemia by using near-infrared spectroscopy in the adult brain. *J Neurosurg.* 1998;89(3):389-394.
 38. Bevan PJW. Should cerebral near-infrared spectroscopy be standard of care in adult cardiac surgery? *Heart Lung Circ.* 2015;24(6):544-550
 39. Staarmann B, O'Neal K, Magner M, Zuccarello M. Sensitivity and specificity of intraoperative neuromonitoring for identifying safety and duration of temporary aneurysm clipping based on vascular territory, a multimodal strategy. *World Neurosurg.* 2017;100:522-530.

Medicamentos en el ambiente: un problema de salud pública. Revisión sistemática

Medicines in the environment: A public health problem. Systematic Review

Bartolomé Manzolillo

RESUMEN

Introducción: Con el avance de la tecnología, se han detectado en el ambiente la presencia de medicamentos, que anteriormente pasaban inadvertidos por sus bajas concentraciones. Diversas son las entradas de estos productos a los medios acuáticos, donde las plantas de tratamiento de aguas residuales no logran eliminar su totalidad por lo que estos fármacos están ocasionando efectos adversos en la salud pública y en los ecosistemas. **Objetivo:** Identificar mediante una revisión sistemática las evidencias del posible impacto ambiental que producen una serie de medicamentos seleccionados e identificar medidas correctivas para la sostenibilidad del ambiente. **Método:** Mediante una revisión bibliográfica basada en la metodología de revisiones sistemáticas de Campbell Collaboration, fueron seleccionadas investigaciones que evidencian

el posible impacto ambiental que producen los medicamentos seleccionados y fueron identificadas medidas que mitigan el problema. **Resultados:** Se identificaron 351 estudios, y seleccionados 15 investigaciones desarrolladas en 10 países, entre los años 2003 al 2020. Los resultados muestran que los antibióticos son los medicamentos con mayor número de estudios con 40 %, siguen los analgésicos y AINE con 34 % y las hormonas con 23 %. Un análisis de frecuencia indica que los antibióticos fueron estudiados en 87 % de los trabajos, 53 % los analgésicos - AINE, y 33 % las hormonas. **Conclusiones:** Aún poco se conoce sobre el efecto de los medicamentos en el ambiente, en la salud del ser humano y los ecosistemas, por lo que se requiere un mayor esfuerzo de investigación para así gestionar medidas más efectivas para su eliminación o reducción.

Palabras clave: Medicamentos en el ambiente, antibióticos en aguas residuales, antibióticos en plantas de tratamientos, AINE en el ambiente, AINE en aguas residuales, hormonas en aguas residuales.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.13>

ORCID ID: 0000-0002-7846-3801

Ingeniero Químico USB, Doctorando en Desarrollo Sostenible
Universidad Simón Bolívar
bartolome.manzolillo@hotmail.com

Coordinación en Desarrollo y Ambiente, Universidad Simón Bolívar, Caracas, Venezuela

Recibido: 21 de abril 2021

Aceptado: 13 de septiembre 2021

SUMMARY

Overview: With the technology evolution, the presence of medicines has been detected in the environment previously unnoticed by their low concentrations. Different ways these products enter the surface water where wastewater treatment plants are not able to eliminate these drugs and they are causing adverse effects on public health and ecosystems. **Objective:** Identify through a systematic review the evidence of the possible environmental impact produced by a series of selected medicines and identify corrective measures for environmental sustainability. **Method:** Through a

systematic review based on Campbell Collaboration's systematic review methodology, they have selected papers that show the possible environmental impact of the selected medicines and were identified measures that mitigate the problem. Results: 351 studies were identified, and 15 studies were selected from 10 countries, and developed between 2003 and 2020. The results show that antibiotics are the drugs with the highest number of studies with 40 %, followed by analgesics and NSAIDs with 34 % and hormones with 23 %. A frequency analysis indicates that antibiotics were studied in 87 % of the works, 53 % analgesics-NSAIDs, and 33 % hormones. Conclusion: Little is known about the effect of medicines on the environment, human health, and ecosystems, so more research is needed to manage more effective measures for their elimination or reduction.

Keywords: *Medicines in the environment, antibiotics in wastewater, antibiotics in treatment plants, NSAIDs in the environment, NSAIDs in wastewater, hormones in wastewater.*

INTRODUCCIÓN

Con el crecimiento de la población mundial y el desarrollo industrial de las últimas décadas, en especial el sector farmacéutico, los medicamentos son producidos y utilizados en cantidades más importantes cada año debido a la facilidad y mejora en el acceso a estos productos (1).

La disposición de medicamentos en el ambiente está ocasionando efectos adversos en especial en la salud pública y en los ecosistemas. En el año 1976 fue desarrollada en la ciudad de Kansas en Estados Unidos, la primera investigación sobre la existencia de productos farmacéuticos en aguas residuales tratadas, lo que dio comienzo a una serie de estudios que analizan los impactos de medicamentos en el ambiente, sus niveles de toxicidad, y están ayudando a promover el desarrollo de nuevas técnicas instrumentales de laboratorio para la identificación y medición de estas sustancias, así como el diseño de nuevos procesos de tratamiento de aguas residuales para una reducción o remediación de los posibles efectos dañinos de estos productos en el ambiente (2).

Con este avance de la tecnología en instrumentos de medición, se han detectado en los medios acuáticos la presencia de ciertas sustancias

tóxicas tales como medicamentos, cosméticos, productos de limpieza y aseo personal entre otros, que anteriormente pasaban inadvertidos por sus bajas concentraciones (3). A estos productos se les denomina Contaminantes Emergentes (CE) y se refiere a aquellas sustancias químicas, naturales o sintéticas, que entran en los medios acuáticos superficiales por las redes de aguas residuales. Su principal característica es su liberación continua a muy baja concentración (en microgramos o nanogramos por litro) como consecuencia de su amplio uso humano, que los hace persistentes en el medio acuático y en la actualidad es muy escasa o casi nula su regulación que ayude a prevenir este problema para así preservar la salud humana y del ambiente (4).

A pesar de que estos CE son materiales biodegradables, pero su persistencia en el ambiente y su bio-acumulación en algunos seres vivos que allí cohabitan los transforma en sustancias que pueden afectar al ambiente y la salud del ser humano, en la que las Plantas de Tratamientos de Aguas Residuales (PTAR), que utilizan los procesos estándares de depuración, no son capaces de eliminarlos en su totalidad (3). La lista de CE se estima en más de cien mil sustancias producidas y usadas por la industria, sin contar los metabolitos y productos de transformación, y la cantidad se expande cada vez más con la síntesis y comercialización de nuevos compuestos químicos (5).

Uno de los desafíos más grandes en la actualidad es garantizar la calidad de los recursos hídricos, dado que cotidianamente se vierten a los ecosistemas acuáticos desechos industriales, urbanos y productos utilizados para el bienestar humano a través de las aguas residuales (6). En el informe mundial de las Naciones Unidas sobre el Desarrollo de los Recursos Hídricos presentado en el año 2020, (Unesco 2020, p. 6) detalla que el 80 % de las aguas residuales globales retornan al ambiente sin ser tratadas (7), por lo que el estudio del efecto de los CE en el ambiente sobre la salud pública constituye un aspecto de importancia a nivel global.

De todos los CE, los que probablemente generan mayor preocupación y estudio en los últimos años son los medicamentos, ya que sus desechos pueden considerarse un serio problema por su excesivo consumo y posible

impacto ambiental. La exposición a residuos de medicamentos en los sistemas acuáticos y terrestres, a pesar de sus bajas concentraciones, afectan a las especies de dichos ecosistemas y sus impactos adversos varían en función del tipo de medicamento, la sensibilidad de las especies, las concentraciones a las que se exponen y el tiempo que dura la exposición. Estos efectos son producidos principalmente por el medicamento, sin embargo, también se están estudiando las consecuencias de sus metabolitos, así como los productos de degradación, que en algunos casos pueden formar sustancias más tóxicas que el compuesto original (8).

Desde finales del siglo XX se comenzó a investigar con mayor profundidad sobre la existencia de productos farmacéuticos en el ambiente y del Principio Activo Farmacéutico (API por sus siglas en inglés Active Pharmaceutical Ingredient) y sus metabolitos, en la que se han encontrado concentraciones que pueden causar efectos dañinos en la vida silvestre (9). En

algunos estudios desarrollados en España, Italia, Alemania, Canadá, Brasil, Grecia y Francia se informa que anualmente se vierten a los sistemas de aguas residuales aproximadamente 500 toneladas de analgésicos, en donde el ácido salicílico y el diclofenaco han alcanzado concentraciones de 0,22 µg/L y 3,02 µg/L, respectivamente (2).

Una de entrada de los productos farmacéuticos a los medios acuáticos o terrestres proviene por la excreción en el ser humano, de estos y sus metabolitos por la orina, las heces o el sudor, pero importantemente hay que evaluar la disposición inadecuada de medicamentos en el hogar, como también los que son de origen hospitalario e industrial, los de uso veterinario, los de las actividades agrícolas y ganaderas, que llegan al ambiente a través de distintas fuentes y que las PTAR no logran eliminar la totalidad de estos residuos farmacéuticos tal como se diagrama en la Figura 1 (4).

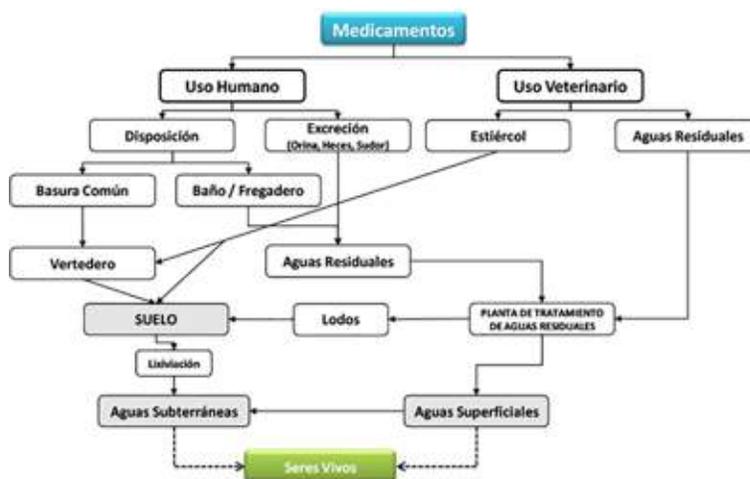


Figura 1. Proceso de Logística Inversa de Medicamentos. Elaboración propia basada en (8) pp. 108.

Por este motivo, es necesario conocer la naturaleza de los diferentes residuos de medicamentos y sus efectos adversos dependiendo del tipo de producto, la concentración, el tiempo de exposición, la sensibilidad de los organismos expuestos, así como la persistencia de algunos

fármacos que favorecen la bio-acumulación en organismos vivos (8).

Algunas categorías terapéuticas de medicamentos requieren de una especial atención por su alto consumo y que en la actualidad son

considerados los más peligrosos, entre las que se encuentran los antibióticos, los analgésicos y antiinflamatorios en especial los no esteroideos o AINE (Antiinflamatorio No Esteroideo) y las hormonas.

OBJETIVO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

La finalidad de este trabajo es desarrollar una revisión sistemática del estado actual de los conocimientos sobre las evidencias del posible efecto en el ambiente que producen una serie de medicamentos que conforman las

Categorías Terapéuticas seleccionadas que se detallan en el Cuadro 1, e identificar algunas medidas correctivas o de reducción que proponen los trabajos seleccionados para una mayor sostenibilidad del ambiente y de los recursos hídricos.

La selección de estas categorías terapéuticas se basa en el alto consumo de los medicamentos que la conforman, o que algunos de ellos son los más recetados, y son los que probablemente suscitan mayor preocupación por sus efectos en el ambiente, en los seres vivo que allí cohabitan, y en la salud pública.

Cuadro 1

Categorías terapéuticas de estudio

Categoría Terapéutica	Acción Farmacológica
Antibiótico	Contra las infecciones bacterianas
Analgésico y Antiinflamatorio AINE	Con efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético (no esteroideo)
Hormonoterápico: Hormonas	Para corregir desequilibrios en el funcionamiento hormonal

Fuente: Estructura de Categoría Terapéutica utilizadas por IQVIA. Elaboración propia.

A continuación, se describen las evidencias encontradas en los trabajos revisados, sobre la presencia de estas categorías de medicamentos en el ambiente señalados en la Cuadro 1.

A. Antibióticos

El término antibiótico hace referencia a un extenso grupo de compuestos que pueden ser naturales o semi-sintéticos, que poseen actividad antibacteriana. Desde el descubrimiento de la penicilina en 1928, cientos de antibióticos se han desarrollados y están disponibles para el tratamiento de enfermedades en humanos y animales (10).

La presencia de antibióticos en el ambiente ha sido detalladamente investigada, ya que es probablemente el que produce mayor preocupación debido a su potencial en el desarrollo de bacterias resistentes, que hace que estos medicamentos resultan ser poco efectivos para la finalidad al que fueron diseñados (11).

El consumo de antibióticos es en cantidades cada vez más importantes por el efecto contra microorganismos patógenos, y que a su vez son prescritos ampliamente en la medicina humana, y utilizados en la medicina veterinaria, así como en la preservación de alimentos. Esto ocasiona grandes descargas tanto en suelos como sobre los cuerpos de aguas superficiales y subterráneos, por lo que se ha detectado presencia de estos medicamentos en el ambiente (11).

Algunos trabajos de investigación evidencian de la existencia de residuos de antibióticos en el ambiente y su implicación en los mecanismos de defensa propios de los organismos vivos con manifestaciones de resistencia microbiana (12). Esto implica que una bacteria presente en un medio acuático que contiene restos de antibióticos puede desarrollar resistencia bacteriana a estos productos y disminuir sus defensas o aumentar las de otras, alterando la selección gradual de las poblaciones microbianas, por consiguiente,

modificar los niveles de competitividad en el ambiente, generar cambio en las poblaciones y alterar así los procesos naturales en los ecosistemas (8).

Por consiguiente, el desarrollo y propagación de bacterias resistentes a antibióticos está generando preocupación, ya que estas pueden producir infecciones difíciles de tratar y controlar, requiriendo de nuevos antibióticos altamente costosos y poco disponibles para una buena parte de la población, por lo que se puede convertir en un problema de salud pública, ambiental y hasta económico (13).

B. Antiinflamatorio AINE / Analgésicos

Los AINE y los analgésicos son unas de las categorías de medicamentos de mayor consumo en Venezuela y a nivel mundial por su fácil acceso, ya que por ser de venta libre no requieren recípe, y son considerados los de mayor automedicación. Algunos trabajos de investigación reportan la presencia de estos fármacos en el ambiente tales como el diclofenaco y el ibuprofeno en la categoría de los AINE y el acetaminofén o paracetamol en la de analgésicos (14).

En el caso del acetaminofén, un medicamento ampliamente usado como analgésico y recetado en especial como antipirético en el tratamiento de COVID-19, se han desarrollado diversas investigaciones que evidencian su presencia de este fármaco en medios acuáticos y hacen referencia a su potencial efecto de causar lesión hepática, nefrotoxicidad, complicaciones gastrointestinales y hepatitis en las especies presentes en estos ecosistemas (12).

Por otro lado los AINE son comúnmente dispensados para el tratamiento de inflamaciones, mejora del dolor, alivio de la fiebre, y algunas veces son utilizadas para el tratamiento de largo plazo de enfermedades reumáticas (12). Existen evidencias en estudios ecotoxicológicos de presencia de algunos fármacos de la categoría AINE en ecosistemas acuáticos, en las que se han observado efectos desfavorables en los organismos presentes tales como la inmovilización, la inhibición y hasta la muerte, como también algún impacto a largo plazo sobre la reproducción y bio-acumulación en algunos peces y crustáceos. Por otro lado, este tipo de medicamentos produce mayores niveles

de toxicidad crónica de sus metabolitos que del compuesto original, como es el caso del ibuprofeno (8).

C. Hormonas

Las hormonas pueden ser de origen natural como las producidas por el cuerpo humano, o sintético que son de amplio uso como los anticonceptivos, y ambas son excretadas y se introducen al ambiente por las aguas residuales domésticas o también pueden estar presentes en las aguas residuales hospitalarias e industriales (14).

Diversos estudios han analizado, cómo la presencia de hormonas en el ambiente está relacionada con algunas patologías del sistema endocrino tanto en animales como en los seres humanos. Estos alteradores o elementos disruptivos endocrinos tal como se les denomina son considerados por la Organización Mundial de la Salud (OMS, por sus siglas en español) productos que tienen efectos perjudiciales para la salud de organismos vivos, su prole o partes de su población (12).

Este tipo de productos pueden estar implicados en causar cambios hormonales o desequilibrio del sistema endocrino de algunas especies y producir efectos en los sistemas reproductivos, en la diferenciación sexual como es el caso de feminización de peces macho, generar cambios en la atracción o la maduración sexual en los machos o en el comportamiento sexual y el desarrollo en los caracteres sexuales secundarios, como también afectar las funciones del metabolismo, o provocar un incremento de malformaciones, representando un especial peligro durante la fase de gestación o su efecto en la reducción de la fecundidad y en las etapas iniciales de la vida (12).

Para el ser humano, la ruta de entrada al organismo de estos contaminantes hormonales es principalmente por vía digestiva, debido a su acumulación en la cadena alimentaria que utiliza aguas residuales contaminadas o a través de los efluentes de las aguas residuales de las plantas de tratamiento, donde estos residuos hormonales no son eliminados completamente y los lodos son utilizados como abono (12).

MÉTODO

Este trabajo se desarrolló utilizando una revisión sistemática de casos de estudios, basado en la metodología de revisiones sistemáticas de Campbell Collaboration.

La secuencia de la revisión fue la siguiente:

A. Criterios para considerar estudios para esta revisión sistemática

Se examinaron estudios en los que se incluye literatura gris e informes de varias organizaciones científicas y de salud en diversos países, en la que se determinó de forma manual, la relevancia de cada trabajo sobre el estudio de evidencias de medicamentos en el ambiente.

B. Estrategia de Búsqueda

Se desarrolló la búsqueda en la bases de datos de investigación de la plataforma EBSCOHOST que son: Academic Search Ultimate, Applied Science & Technology Source Ultimate, Business Source Ultimate, Caribbean Search, Fuente Académica Plus, GreenFILE, Humanities Source Ultimate, Library Information Science & Technology Abstracts, Regional Business News, Sociology Source Ultimate, así como también en otras bases como Redalyc, Springer y Google Academics.

La búsqueda se efectuó con el empleo de las palabras claves: *medicamentos en el ambiente, antibióticos en aguas residuales, antibióticos en plantas de tratamientos, AINE en el ambiente, AINE en aguas residuales, Hormonas en aguas residuales.*

Se identificaron 351 estudios y los trabajos duplicados fueron eliminados manualmente.

La búsqueda se limitó a trabajos publicados en revistas académicas arbitradas de libre acceso, de texto completo, durante el período que va desde el año 2003 hasta el año 2021.

c. Criterios de inclusión de estudios en la revisión bibliográfica.

Se identificaron estudios en los que se incluye literatura gris e informes de varias organizaciones

científicas y de salud en diversos países, en la que se determinó de forma manual, la relevancia de cada trabajo en el que se revisaron: el título, contenido, resumen o antecedentes del mismo, así como la síntesis de los análisis de datos desarrollados.

Fueron incluidos aquellos estudios promovidos en diversos países, en especial los considerados en vías de desarrollo y que se encuentran localizados geográficamente en los diferentes continentes. Los estudios excluidos fueron aquellos cuyo idioma era diferente al inglés, español, o portugués, que su contenido no fuera de libre acceso, o las publicaciones fuesen previas al año 2003.

D. Resultados de la Búsqueda de la revisión sistemática

La identificación de los artículos de investigación se finalizó en abril 2021 y mediante un análisis individual de la relevancia y contenido de los 68 trabajos incluidos, se seleccionaron aquellos que en el método de investigación utilizaron pruebas instrumentales de laboratorio, o se basaron en estudios que las incluyeron, y de esta forma lograron evidenciar la presencia de medicamentos en los medios estudiados y analizar el posible efecto en el ambiente que producen la serie de medicamentos que conforman la lista de categorías terapéuticas seleccionadas.

De esta forma fueron seleccionados 15 estudios desarrollados en 10 países, en los idiomas español, inglés y portugués, y que su contenido fuese de libre acceso (2,4-6,8,10,11,13,15-21).

La Figura 2 muestra el diagrama de flujo PRISMA (del inglés Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) que presenta el modelo de búsqueda y selección de los trabajos para la revisión sistemática.

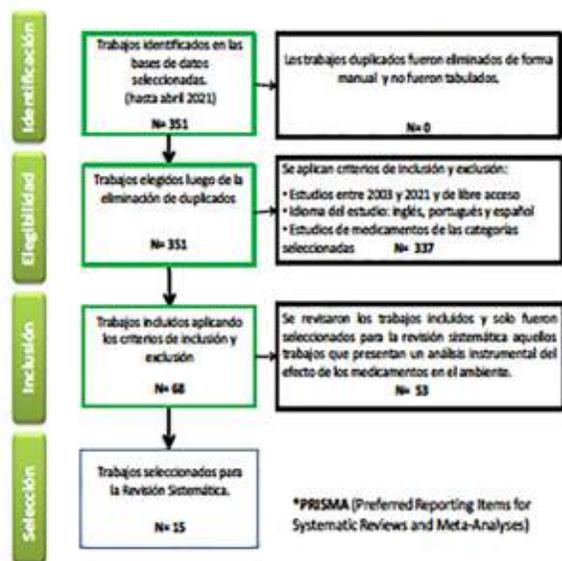


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA* del esquema de búsqueda Elaboración propia.

RESULTADOS

En la revisión sistemática desarrollada se identificaron 351 estudios, que luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, fueron seleccionados 15 trabajos de investigación desarrollados en 10 países entre los años 2003 al 2020. Estos estudios presentan evidencias, sea por medio de pruebas de análisis instrumental de medición desarrollada en el estudio o mediante la referencia de los resultados presentados en otras investigaciones, sobre la presencia de medicamentos en el ambiente.

En el Cuadro 2 se resume, el total de evidencias que se reportan sobre las categorías terapéuticas en análisis, Antibióticos, Analgésicos - AINE y Hormonas, los cuales muestran la presencia de medicamentos en al ambiente. Algunos estudios analizan los efectos eco-toxicológicos en las especies que cohabitan en los ecosistemas analizados y su repercusión en la salud pública en general.

Los resultados muestran que los antibióticos son los medicamentos con mayor número de evidencias estudiadas en los trabajos seleccionados, con un peso de 40 %, le siguen

Cuadro 2

Resultados de evidencias reportadas

#	País	Año	Referencia Bibliográfica	Investigaciones con Evidencias Reportadas		
				Antibiótico	Analgésicos y AINE	Hormonas
1	ESPAÑA	2016	8	8	4	6
2	MÉXICO	2014	15		1	
3	VENEZUELA	2016	16		1	
4	REP. CHECA	2017	17	1		
5	ARGENTINA	2019	10	1		
6	INDIA	2019	13	1		
7	BRASIL	2012	18	1		
8	COLOMBIA	2015	19	1		
9	COSTA RICA	2004	20	1		
10	CUBA	2010	21	1		
11	COLOMBIA	2020	5	2	2	2
12	COLOMBIA	2011	2	9	7	
13	BRASIL	2003	11	8	13	14
14	MÉXICO	2017	6	4	4	2
15	ESPAÑA	2017	4	3	3	3
TOTALES:				41	35	27
PESO:				40%	34%	26%
FRECUENCIA:				87%	53%	33%

Elaboración propia.

los analgésicos y AINE con 34 % y las hormonas con 23 %. Por otro lado, si se hace un análisis de frecuencia de cada categoría, los antibióticos fueron estudiados en 87 % de los trabajos seleccionados, le sigue con 53 % los analgésicos y AINE, y un 33 % las hormonas.

Cabe destacar, que en el total de los 15 trabajos seleccionados, 9 de ellos fueron desarrollados en los últimos 7 años, representando un 60 % y es importante señalar la notable participación de países de Latinoamérica, entre ellos Venezuela, en investigar el problema.

Existen una serie de soluciones para reducir o mitigar el problema de investigación, entre las cuales algunas fueron descritas en los trabajos seleccionados y otras fueron desarrolladas en trabajos publicados previamente por el autor de este estudio.

Estas investigaciones muestran que existe una eficiencia limitada de las PTAR en la remoción de los medicamentos presentes en las aguas residuales tanto industriales, hospitalarias o residenciales, que debe ser mejorada.

Cabe señalar que se han propuesto algunas soluciones que ayudan a mitigar el problema en la fuente, como es en el caso de la disposición

inadecuada de medicamentos en el hogar. En investigaciones publicadas previamente por el autor de este trabajo, se propusieron las iniciativas de “Recolección en la farmacia de medicamentos sin uso o vencidos: Una solución a la disposición de medicamentos en el hogar” (22) y “Logística Inversa: Una Solución a la Disposición de Medicamentos en el Hogar” (23) y que describen una serie de buenas prácticas y procesos, que promueven una disposición adecuada de medicamentos vencidos o sin usos en el hogar de pacientes, para así mitigar el impacto ambiental que esto provoca.

Un resumen de estas soluciones se presenta en el siguiente Cuadro 3.

Cuadro 3

Resumen de posibles soluciones

PTAR - PLANTAS DE TRATAMIENTO DE AGUAS RESIDUALES*				
FISICOQUÍMICO	PROCESOS TRADICIONALES	Coagulación Floculación	Procesos tradicionales incapaces de remover algunos medicamentos como las hormonas	
	ULTRAFILTRACIÓN	Filtración por Membrana	Tienen capacidad limitada de retención	
	OXIDACIÓN	Empleo de Cloro u Ozono	Pueden crear bio-productos con efectos desconocidos	
	ADSORCIÓN	Arcillas Naturales	Carbón Activado	Eficiente para adsorción de antibióticos Se requiere altas tasas del material adsorbente
		USO DE LODOS ACTIVADOS	Uso de lodos activados y Filtros de goteo	No todos los compuestos orgánicos como las hormonas son reducidas a biomasa
BIOLOGICOS	TRATAMIENTO CON MEMBRANAS	Bioreactores con Membrana	Aún en estudio de sus potenciales efectos	
AVANZADOS	OXIDACIÓN AVANZADA	Fotocatálisis	Poco costo efectiva para grandes volúmenes de aguas de tratamiento por el costo de las lámparas UV	
	NANOFILTRACIÓN CON MEMBRANA	Nanofiltración	Similar a la Osmosis inversa. Membranas muy costosas	
DISPOSICIÓN DE MEDICAMENTOS				
HOGAR	RECOLECCIÓN EN FARMACIA**	Desarrollo de puntos de recolección en Farmacia para devolución de medicamentos sin uso o vencidos		
	LOGÍSTICA INVERSA***	Proceso desarrollado por la industria farmacéutica en la que se colectan los medicamentos devueltos en farmacias para una disposición adecuada como la incineración.		
HOSPITALAR	LOGÍSTICA INVERSA	Proceso desarrollado por la industria farmacéutica en la que se colectan los medicamentos por compañías especializadas para una disposición adecuada como la incineración.		

Fuentes: Basado en *(14), ** (22), *** (23). Elaboración propia.

CONCLUSIONES

La revisión sistemática desarrollada en el presente trabajo demuestra que en la actualidad existe un creciente interés por conocer el problema del impacto de los medicamentos como contaminantes emergentes, en la que se ha podido detectar su presencia en el ambiente por al avance de las nuevas técnicas instrumentales de medición.

Sin embargo, a pesar de que el problema de investigación es relevante y de interés en la comunidad científica, basado en el volumen de publicaciones en la última década, son necesarios más estudios para poder evaluar con mayor precisión la presencia de medicamentos en el ambiente, su efecto en los ecosistemas y en especial sobre la salud humana, para así gestionar medidas más adecuadas para mitigar el problema.

La revisión sistemática desarrollada en el presente trabajo demuestra la necesidad de mejorar el conocimiento sobre los medicamentos como contaminantes emergentes para promover otras investigaciones para recabar más información que sirva para describir los efectos de esos productos sobre la salud y su destino en el ecosistema.

Tal como se describe en el trabajo, la peligrosidad de los medicamentos en el ambiente es debido principalmente a su persistencia, y sus concentraciones aumentan con en el tiempo. Sin embargo poco se conoce sobre el efecto de estas sustancias en la salud de los ecosistemas y del ser humano por lo que se hace necesario una mayor generación de datos ecotoxicológicos para poder establecer los límites máximos y concentraciones permitidas de cada producto, para que de esta forma se pueda regular mediante legislaciones sanitarias, la disposición de medicamentos así como la presencia de estos productos en el ambiente y desarrollar procesos de eliminación o reducción más efectivos.

Finalmente, hay que impulsar nuevos modelos educativos y de prevención que promuevan desde la academia y en cada grupo de profesionales que conforman las áreas de la salud, la creación de centros de Ecofarmacovigilancia en las diferentes entidades locales, estatales y nacionales, que permitan crear, a través de la educación y formación formal e informal, una

mayor conciencia ambiental en el ciudadano para que a través de su empoderamiento asuma un rol protagónico que le otorgue la importancia y relevancia a este problema, y por esta vía se puedan desarrollar propuestas para mitigar los impactos nocivos de los medicamentos en el ambiente y la salud, y así promover la sostenibilidad de los recursos naturales en especial el agua potable, que cada vez es un bien más escaso.

REFERENCIAS

- Bound J, Voulvoulis N. Household Disposal of Pharmaceuticals as a Pathway for Aquatic Contamination in the United Kingdom. *Environ Health Perspect.* 2005;113(12):1705-1711.
- Cartagena C. Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: productos farmacéuticos. *Rev Lasallista Invest.* 2011;8(2):143-153.
- Reinoso J, Serrano C, Orellana D. Contaminantes emergentes y su impacto en la salud. *Rev Fac Cien Méd Univer Cuenca.* 2017;35(2):55-59.
- Oropesa A, Moreno J, Gómez L. Lesiones histopatológicas en peces originadas por la exposición a contaminantes emergentes: recopilando y analizando datos. *Rev Toxicol.* 2017;34(2):99-108.
- Bautista J. Contaminantes emergentes en aguas de escorrentía pluvial urbana: una revisión bibliográfica. Tesis pregrado. Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia, 2020.
- Robledo V, Velázquez M, Montañez J, Pimentel J, Vallejo A, López M, et al. Hidroquímica y contaminantes emergentes en aguas residuales urbano-industriales de Morelia, Michoacán, México. *Rev Int Contam Ambie.* 2017;33(2):221-235.
- UNESCO 2020. Informe Mundial de las Naciones Unidas sobre el Desarrollo de los Recursos Hídricos 2020 Agua y Cambio Climático. 2020. 2001. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000373611.locale=es>
- Cuñat A, Ruiz, M. Ensayos de ecotoxicidad de los fármacos y efectos tóxicos en el medio ambiente: Revisión. *Rev Toxicol.* 2016;33(2):108-119.
- Kümmerer K. The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use—present knowledge and future challenges. *J Environ Manag.* 2009;90(1):2354-2366.
- Yanquin K. Arcillas naturales y pilareadas con hierro como potenciales adsorbentes de antibióticos. Tesis pregrado. Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional del Comahue. Buenos Aires, Argentina, 2019.
- Maia D, Dezotti M. Fármacos no meio ambiente. *Quim Nova.* 2003;26(4):523-530.
- Tejada C, Quiñonez E, Peña M. Contaminantes emergentes en aguas: metabolitos de fármacos. Una revisión. *Ver Fac Cien Básicas.* 2014;10(1):80-101.
- Nimonkar Y, Yadav B, Talreja P, Sharma A, Patil S, Saware S, et al. Assessment of the role of wastewater treatment plant in spread of antibiotic resistance and bacterial pathogens. *Indian J Microbiol.* 2019;59(3):261-265.
- Gil M, Soto A, Usma J, Gutiérrez O. Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. *Producción + Limpia.* 2012;7(2):52-73.
- Cruz S, Cruz-López L, Malo E, Valle J, Infante D, Santiesteban A, et al. Presencia de anti-inflamatorios no esteroideos en cuerpos de agua superficial de Tapachula, Chiapas, México. *Rev AIDIS de Ingeniería y Ciencias Ambientales: Investigación, Desarrollo y Práctica.* 2014;7(2):105-114.
- Correia A, Marcano L. Presencia y remoción de analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos en una planta de tratamiento de agua residuales en Venezuela. *Ingeniería y Sociedad—UC, Universidad de Carabobo. Facultad de Ingeniería.* 2016;11(1):8-21.
- Landová P, Vávrováb M. A new method for macrolide antibiotics determination in wastewater from three different wastewater treatment plants. *Acta Chimica Slovaca.* 2017;10(1):47-53.
- Núñez L, Tornello C, Puentes N, Moreton J. Riscos à saúde associados com a presença de bactérias resistentes a antibióticos em águas cinzas. *Revista Ambiente & Água - An Interdisc J Applied Sci.* 2012;7(1):235-243.
- Acevedo R, Severiche C, Jaimes J. Bactérias resistentes a antibióticos em ecossistemas aquáticos. *Producción + Limpia.* 2015;10(2):160-172.
- Tzoc E, Arias M, Valiente C. Efecto de las aguas residuales hospitalarias sobre los patrones de resistencia a antibióticos de *Escherichia coli* y *Aeromonas sp.* *Rev Biomed.* 2004; 15(3):165-172.
- Martínez A, Cruz M, Veranes O, Carballo M, Salgado I, Olivares S, et al. Resistencia a antibióticos y a metales pesados en bacterias aisladas del río Almendares. *Rev CENIC. Ciencias Biológicas.* 2010;41:1-10.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Rev J.* 2015;4(1):1-9.
- Manzollillo B. Logística inversa: una solución a la disposición de medicamentos en el hogar. *Gac Méd Caracas.* 2021;129(1):13-21.

Angeítis de rama congelada en un paciente positivo al virus de la inmunodeficiencia humana con retinitis por citomegalovirus

Frosted branch angiitis in a human immunodeficiency virus-positive patient with cytomegalovirus retinitis

Noel Roig-Marín^{1*}, Pablo Roig-Rico^{*,**}, Vicente Navarro-Ibáñez

RESUMEN

La retinitis por citomegalovirus (CMV) es una manifestación que presenta un riesgo importante de ceguera. Se presenta un paciente VIH positivo con signos de retinitis por CMV que se acompañaban de una periflebitis retiniana. La periflebitis retiniana aguda también se conoce por el nombre de angeítis de rama congelada. Esta asociación fue descrita en pacientes con SIDA por primera vez en 1992. Posteriormente, se ha descrito con poca frecuencia. Recientemente,

se ha asociado a COVID-19. Por ello, en un paciente VIH positivo con sintomatología ocular, se debe tener en cuenta la posible coexistencia de SARS-CoV-2.

Palabras clave: CMV, retinitis, periflebitis retiniana, VIH.

SUMMARY

Cytomegalovirus (CMV) retinitis is a manifestation that presents a significant risk of blindness. We present an HIV-positive patient with signs of CMV retinitis accompanied by retinal periphlebitis. Acute retinal periphlebitis is also known as frosted branch angiitis. This association was described in AIDS patients for the first time in 1992. Subsequently, it has been described infrequently. Recently, it has been associated with COVID-19. Therefore, in an HIV-positive patient with ocular symptoms, the possible coexistence of SARS-CoV-2 should be considered.

Keywords: CMV, retinitis, retinal periphlebitis, HIV.

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) humano pertenece a la familia de los herpesvirus, concretamente es el herpesvirus-5 humano (HHV-5) (1). Este es

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.14>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0537-0388>¹

*Universidad Miguel Hernández de Elche, Campus de San Juan, Alicante, España

**Unidad de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche Hospital Universitario de San Juan de Alicante, Carretera Alicante - Valencia s / n
03550 San Juan de Alicante (Alicante), España

Correspondencia: Noel Roig-Marín
noel.roig@goumh.umh.es

Recibido: 28 de julio 2021

Aceptado: 23 de septiembre 2021

un virus de doble cadena de ADN ubicuo que causa mortalidad y morbilidad significativas en inmunodeprimidos (2).

Las infecciones por CMV se asocian frecuentemente con las glándulas salivales. La infección por CMV puede ser potencialmente mortal en un paciente inmunodeprimido, pero puede ser asintomática en personas inmunocompetentes. Tras la infección, el CMV habitualmente permanece latente, pero puede reactivarse en cualquier momento (1).

El CMV infecta aproximadamente al 100 % de los adultos en los países emergentes y entre el 60 % y el 70 % de los adultos en los países industrializados. De todos los herpesvirus, el CMV es el que alberga la mayor cantidad de genes que presentan la función principal de evadir a la inmunidad adaptativa e innata del huésped (1).

En cuanto a la epidemiología, cerca del 59 % de la población con una edad superior a los seis años ha estado expuesta al CMV, con un aumento en la seroprevalencia de la población a medida que aumenta la edad. La infección puede ocurrir como una reactivación, reinfección o infección primaria. La transmisión del CMV puede ocurrir de múltiples formas: a través de transmisión sexual, productos sanguíneos (transfusiones, trasplante de órganos), diseminación viral en entornos de contacto cercano, lactancia materna y perinatal. La reactivación es observada en pacientes no inmunocompetentes y se asocia con mortalidad y morbilidad elevadas (3,4).

Respecto a la fisiopatología, cuando el CMV se transmite y la infección primaria desaparece, el virus reside inactivo en las células mieloides. La reactivación y replicación están contenidas fundamentalmente por la actividad inmunológica de los linfocitos T citotóxicos. No obstante, cuando ocurre la reactivación, los viriones son liberados al torrente sanguíneo y otros fluidos corporales, lo cual lleva a la presencia de sintomatología, principalmente en pacientes que se encuentran en un estado de inmunosupresión (5,6).

La retinitis por CMV es una manifestación que presenta un riesgo importante de ceguera. Este tipo de retinitis se asocia principalmente al síndrome de inmunodeficiencia adquirida avanzada (SIDA), aunque también puede aparecer

en pacientes con inmunodeficiencia por otras múltiples causas (2). La aparición de retinitis por CMV resulta hoy en día infrecuente en nuestro contexto por la disminución de la incidencia del SIDA en los países desarrollados, pero no ha desaparecido por la falta de tratamiento de antirretroviral en muchos pacientes.

Caso clínico

Varón de 41 años con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) categoría C-3 que no recibía tratamiento. Se trata de un paciente español que residía en la Comunidad Valenciana. Acudió a consulta refiriendo pérdida de agudeza visual. Había sido diagnosticado meses antes de infección por VIH; no tomando el tratamiento antirretroviral pautado. Datos analíticos: Leucocitos 4 300 unidades/mm³, Hb 13,2 g/dL, plaquetas 150 000 mm³, glucosa 98 mg/dL, urea 40 mg/dL, creatinina 0,81 mg/dL. Serología CMV IgG positiva, luética y toxoplasma negativas. PCR negativa para COVID-19. CD₄ 44 células/mm³, cociente CD₄/CD₈ de 0,08, y carga viral 93 000 copias log 4,97.

La agudeza visual era de 0,8 en el ojo derecho y 0,6 en el izquierdo. El polo anterior y la tensión ocular eran normales en ambos ojos. En el polo posterior se apreciaba una vitritis 1-2/4. En la retina del ojo izquierdo se encontraron lesiones sugestivas de retinitis por citomegalovirus (CMV) (Figura 1). Destacaba la presencia de envainamiento vascular en todas las ramas venosas, de características similares a las de la periflebitis retiniana aguda.

El paciente recibió asesoría sobre su condición de VIH/SIDA ofreciéndole tratamiento antirretroviral que el paciente no tomó. Con el diagnóstico de retinitis por CMV y periflebitis asociada se inició tratamiento con ganciclovir a dosis de 300 mg/iv cada 12 horas. A los 15 días comenzó a apreciarse la mejoría clínica y, de forma paralela, se objetivó mejoría de las lesiones en el fondo de ojo (Figura 2). Tras ello, el paciente solicitó el alta voluntaria.

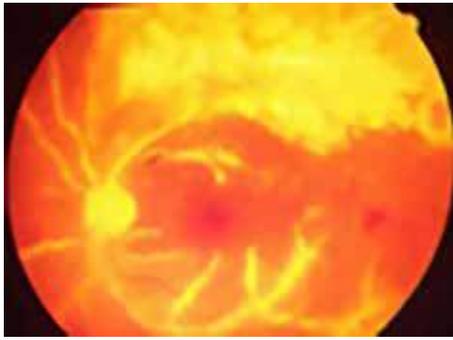


Figura 1.1A. Fondo de ojo de ojo izquierdo. En el cuadrante superior se observan afectación extensa por retinitis causada por citomegalovirus. En el cuadrante inferior se objetiva con claridad la presencia de periflebitis retiniana aguda, también conocida por el característico nombre de angeítis de rama congelada.

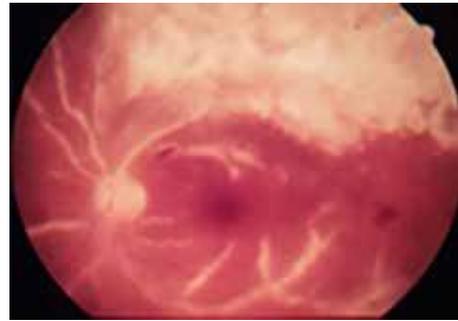


Figura 1.2A. Misma visión que Figura 1.1A, pero en la que se realiza una escala cromática más suave.

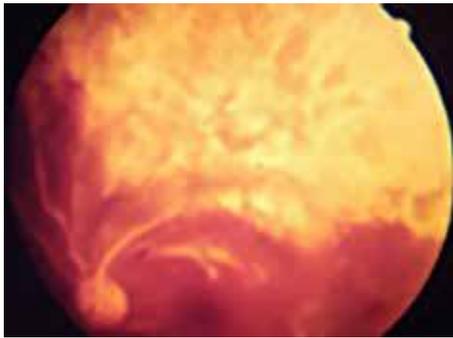


Figura 1B. Fondo de ojo izquierdo focalizado en la exposición de la gran afectación retiniana del cuadrante superior.



Figura 1C. Fondo de ojo izquierdo focalizado en la exposición del angeítis de rama congelada visible con claridad en el cuadrante inferior.

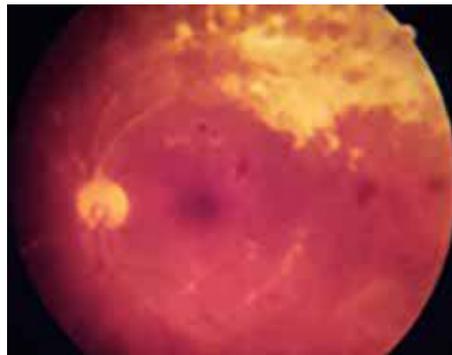


Figura 2. Fondo de ojo izquierdo en el que se observa cierta mejora de las lesiones por una disminución del área afectada por retinitis del cuadrante superior y desaparición en gran medida de la angeítis de rama congelada, cuya recuperación es objetivable sobre todo en el cuadrante inferior.

DISCUSIÓN

La retinitis por CMV se trata de la complicación oportunista ocular más frecuente y una causa grave de ceguera en el contexto de los pacientes inmunodeprimidos (7). En el paciente que se presenta los signos de retinitis por CMV se acompañaban de una periflebitis retiniana. Esta asociación fue descrita en pacientes con SIDA por primera vez en 1992 (8,9). La periflebitis retiniana aguda recibe también el nombre de angeítis de rama congelada/en rama escarchada, por el aspecto característico de los vasos retinianos que recuerda a ramas de árbol congeladas y que es debido al envainamiento venoso. Otros hallazgos característicos son la alteración de la agudeza visual y la asociación a inflamación del vítreo y la cámara anterior, lo que también estaba presente en este enfermo.

En relación con el mecanismo patogénico concreto de la retinitis por CMV, se produce a partir de un fenómeno de translocación por el que el CMV alcanza la retina a través de células endoteliales y leucocitos de sangre periférica en pacientes con SIDA e inmunodeprimidos trasplantados, de forma respectiva (10). Las partículas víricas atraviesan las células endoteliales vasculares de la retina mediante un proceso de endocitosis. Una mayor replicación de viriones en estas células altera la integridad de la barrera hemato-retiniana, lo que permite su acceso a las células de Müller (células gliales de la retina), después a otras células gliales y finalmente al epitelio pigmentario de la retina (11,12).

La retinitis por CMV presenta la característica de manifestarse habitualmente como una retinitis necrotizante progresiva que tiene la potencialidad de provocar una serie de complicaciones que son el desprendimiento de retina, la atrofia óptica y, por último, la más grave que es la pérdida de la visión (13,14).

Respecto al tratamiento farmacológico para la retinitis por CMV, los fármacos actuales son ganciclovir, foscarnet, cidofovir y valganciclovir. Estos han sido muy activos contra el CMV, pero la terapia prolongada es asociada a niveles de toxicidad elevados, lo cual limita su uso (7). Los fármacos clásicos empleados son el ganciclovir y el foscarnet, los cuales siguen empleándose en la actualidad. Los esteroides deben usarse con

precaución en la angeítis en rama escarchada por CMV en pacientes con SIDA, especialmente en aquellos pacientes que no reciban terapia anti-CMV simultánea; su uso es controvertido (15). En referencia a pruebas diagnósticas etiológicas, el uso de técnicas de PCR para la detección de ADN de CMV en el líquido intraocular fue de utilidad en el paciente descrito por Mao y col. (15).

Además, es destacable que CMV se haya visto asociado a todo tipo de contextos patológicos. Es bien sabido que se ha descrito clásicamente como patógeno prenatal (16), pero también se ha observado que puede ocasionar miocarditis en pacientes jóvenes sin patología previa (17), lo cual es infrecuente.

Un patógeno infeccioso vírico actual que se relaciona con la retinitis por CMV con angeítis de rama congelada es el SARS-CoV-2 (18). Lim y col. (18) describieron un paciente infectado por VIH con angeítis/angitis congelada unilateral por CMV e infección por SARS-CoV-2 coexistentes (18). Se debe destacar que el paciente en cuestión se encontraba recibiendo terapia antirretroviral de gran actividad, como el paciente que describimos en otro artículo (19).

Con ello, se puede extraer la lección de que los médicos deben estar preparados y tener en cuenta la posible coexistencia de SARS-CoV-2 en un paciente VIH que presente sintomatología ocular, como enrojecimiento ocular, ojo seco, visión borrosa y sensación de cuerpo extraño, a pesar de la ausencia de características clínicas que sugieran el diagnóstico de la COVID-19 (18).

No existen conflictos de interés.

No se recibió financiación.

REFERENCIAS

1. Gupta M, Shorman M. Cytomegalovirus. 2020 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 29083720.
2. Port AD, Orlin A, Kiss S, Patel S, D'Amico DJ, Gupta MP. Cytomegalovirus Retinitis: A Review. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(4):224-234.
3. Zheng QY, Huynh KT, van Zuylen WJ, Craig ME, Rawlinson WD. Cytomegalovirus infection in day care centers: A systematic review and meta-analysis

- of prevalence of infection in children. *Rev Med Virol.* 2019;29(1):e2011.
4. Bartlett AW, Hall BM, Palasanthiran P, McMullan B, Shand AW, Rawlinson WD. Recognition, treatment, and sequelae of congenital cytomegalovirus in Australia: An observational study. *J Clin Virol.* 2018;108:121-125.
 5. Nosotti M, Tarsia P, Morlacchi LC. Infections after lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2018;10(6):3849-3868.
 6. Faith SC, Durrani AF, Jhanji V. Cytomegalovirus keratitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(4):373-377.
 7. Vadlapudi AD, Vadlapatla RK, Mitra AK. Current and emerging antivirals for the treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis: An update on recent patents. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2012;7(1):8-18.
 8. Rabb MF, Jampol LM, Fish RH, Campo RV, Sobol WM, Becker NM. Retinal periphlebitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome with cytomegalovirus retinitis mimics acute frosted retinal periphlebitis. *Arch Ophthalmol.* 1992;110(9):1257-1260.
 9. Geier SA, Nasemann J, Klauss V, Kronawitter U, Goebel FD. Frosted branch angiitis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1992;113(2):203-205.
 10. Gerna G, Baldanti F, Revello MG. Pathogenesis of human cytomegalovirus infection and cellular targets. *Hum Immunol.* 2004;65(5):381-386.
 11. Bodaghi B, Slobbe-Van Drunen ME, Topilko A, Perret E, Vossen RC, van Dam-Mieras MC, et al. Entry of human cytomegalovirus into retinal pigment epithelial and endothelial cells by endocytosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(11):2598-2607.
 12. Rao NA, Zhang J, Ishimoto S. Role of retinal vascular endothelial cells in development of CMV retinitis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:111-23. discussion 24-6.
 13. Thorne JE, Holbrook JT, Jabs DA, Kempen JH, Nichols C, Meinert CL. Effect of cytomegalovirus retinitis on the risk of visual acuity loss among patients with AIDS. *Ophthalmology.* 2007;114(3):591-598.
 14. Deayton JR, Wilson P, Sabin CA, Davey CC, Johnson MA, Emery VC, et al. Changes in the natural history of cytomegalovirus retinitis following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000;14(9):1163-1170.
 15. Mao F, Wu J, Sun H, You Q, Li D. Frosted branch angiitis in an AIDS patient with cytomegalovirus retinitis. *Int J Infect Dis.* 2016;52:9-11.
 16. Rodríguez-Ramírez JM. Agentes infecciosos y parasitarios prenatales TORCHS como causa directa o asociada de parálisis cerebral infantil. Estudio en 240 niños. *Gac Méd Caracas.* 2018;126(4):326-333.
 17. Estrada-Martínez LE, Reyes-Reyes N, Chapuli-Azcatl FJ. Miocarditis aguda por citomegalovirus. *Med Int Méx.* 2017;33(5):690-695.
 18. Lim TH, Wai YZ, Chong JC. Unilateral frosted branch angiitis in a human immunodeficiency virus-infected patient with concurrent COVID-19 infection: a case report. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):267.
 19. Roig-Marín N, Roig-Rico P. Síndrome de Cushing iatrogénico en un paciente VIH por una dosis de triamcinolona. *Gac Méd Carac.* 2021;129(2):443-446.

Leiomioma vulvar. Una patología inusual

Vulvar leiomyosarcoma. An unusual pathology

Franco Calderaro Di Ruggiero^{1*}, Viviana García^{2**}, Johatson Freytez^{3**}, Carmen Silva^{4***},
Lorenzo J Calderaro Fernández^{5****}

RESUMEN

Dentro de las neoplasias vulvares malignas, los sarcomas representan solo del 1 % al 3 % de estas. El leiomioma es un tumor maligno raro de la vulva, es el más frecuente dentro de los sarcomas, que puede confundirse con un tumor benigno, como quistes o abscesos de la glándula de Bartholin, lo que puede dar lugar a un diagnóstico erróneo.

Se reporta el caso de una paciente posmenopáusica, sin antecedentes patológicos de relevancia, quien es evaluada en el Servicio de Ginecológica Oncológica (SGO), del Servicio Oncológico Hospitalario (SOH), del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), por referir aumento de volumen de la región vulvar izquierda, de un año de evolución, que mide 10 cm, que al examen clínico se extiende desde tercio inferior de labio mayor izquierdo hacia fosa isquiorrectal. Se toma biopsia por trucút y se indica la realización de estudio inmunohistoquímico, el cual muestra positividad para marcadores de músculo

liso, por lo que se concluye como Sarcoma de Vulva. Previa evaluación con estudios paraclínicos, se decide realizar escisión quirúrgica radical de la lesión. El reporte anatomopatológico del espécimen quirúrgico reportó: Leiomioma de Vulva, y se estadificó como Estadio II, según la clasificación FIGO para Cáncer de Vulva, y se refiere a tratamiento adyuvante con Radioterapia y Quimioterapia.

Palabras clave: Leiomioma, sarcoma de vulva, cáncer de vulva.

SUMMARY

Among malignant vulvar neoplasms, sarcomas represent only 1 % to 3 % of these. Leiomyosarcoma is a rare malignant tumor of the vulva, it is the most common among sarcomas, which can be confused with a benign tumor, such as cysts or abscesses of the

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.15>

ORCID: 0000-0002-7101-8481¹

ORCID: 0000-0003-4418-8327²

ORCID: 0000-0002-6643-3146³

ORCID: 0000-0003-3333-0973⁴

ORCID: 0000-0001-5700-7500⁵

Servicio de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario. Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS). Caracas, Venezuela.

Recibido: 25 de octubre 2021

Aceptado: 27 de octubre 2021

^{*}Doctor en Ciencias de la Salud, Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo. Jefe del Servicio y Director de los Postgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica (UCV), SOH – IVSS. Miembro Correspondiente Nacional (ANM), Puesto 41. Caracas, Venezuela.

^{**}Residente del Posgrado de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario – IVSS. Caracas, Venezuela.

^{***}Adjunto del Servicio de Anatomía Patológica. SOH – IVSS, Caracas, Venezuela.

^{****}Estudiante de Medicina. Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela (UCV). Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dr. Sc. Franco Calderaro Di Ruggiero. Servicio Oncológico Hospitalario -IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Laret, Piso 4, El Cementerio, Caracas, Venezuela. Teléfono: 0414-262.00.56.

E-mail: francocalderarod@hotmail.com

Bartholin gland, which can lead to a misdiagnosis. The case of a postmenopausal patient with no relevant pathological history is reported, who is evaluated in the Gynecological Oncology Service (SGO), the Hospital Oncology Service (SOH), the Venezuelan Institute of Social Security (IVSS), for referring increase volume of the left vulvar region, of a year of evolution, that measures 10 cm, which on clinical examination extends from the lower third of the left labia majora to the ischiorectal fossa. A trucut biopsy is taken and an immunohistochemical study is indicated, which shows positivity for smooth muscle markers, which is why it is concluded as Vulva Sarcoma. After evaluation with paraclinical studies, it was decided to perform radical surgical excision of the lesion. The pathological report of the surgical specimen reported: Leiomyosarcoma of the Vulva, and it was staged as Stage II, according to the FIGO classification for Vulvar Cancer, and refers to adjuvant treatment with Radiotherapy and Chemotherapy.

Keywords: *Leiomyosarcoma, vulvar sarcoma, vulvar cancer.*

INTRODUCCIÓN

Dentro de las neoplasias malignas ginecológicas, las patologías vulvares son raras y representan el 5 % de estas (1). La gran mayoría de los cánceres de vulva son carcinomas de células escamosas. Los sarcomas primarios de la vulva son extremadamente raros y representan sólo el 1 %-3 % de todas las neoplasias malignas vulvares (2).

Las variantes histológicas incluyen: leiomio. sarcoma, este es el más frecuente; asimismo, existen otros tipos como: rabdomiosarcoma, liposarcoma, angiosarcoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, histiocitoma fibroso maligno y sarcoma epitelioide, en menor frecuencia (3).

Los sarcomas vulvares se caracterizan por manifestaciones clínicas inespecíficas, que a menudo conducen a un diagnóstico erróneo, más comúnmente como quistes o abscesos de Bartholin, especialmente por su ubicación.

Se observa en mujeres con una edad promedio de 50 años, pero en más jóvenes a lo que frecuentemente aparecen los cánceres de vulva. Su presentación clínica generalmente puede ser

asintomáticas, con presencia de masa vulvar o prurito vulvar crónico de larga data, mientras que el dolor, sangrado o ulceración, son síntomas tardíos asociados con mal pronóstico (4).

A pesar de lo poco frecuente de este tumor, parece claro que el tratamiento inicial debe ser la escisión quirúrgica radical (5).

A continuación, se presenta un caso diagnosticado y tratado en el Servicio de Ginecología Oncológica (SGO), del Servicio Oncológico Hospitalario (SOH), del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS).

Caso clínico

Paciente de 56 años de edad, posmenopáusica, V gestas, III Abortos, I Para, I Cesárea, sin antecedentes patológicos de relevancia, quien es evaluada en el SGO del SOH - IVSS, por referir enfermedad de 1 año de evolución, caracterizada por aumento de volumen en la región vulvar izquierda, no dolorosa. Al examen clínico, se evidencia lesión de aproximadamente 10 cm, de consistencia sólida, móvil, pero adherida a planos profundos, que se extiende desde tercio inferior de labio mayor izquierdo hacia fosa isquiorrectal de ese lado (Figura 1), no se palpan adenopatías inguinofemorales, ni otras alteraciones.

Se tomó biopsia de la lesión con aguja de trucút, que reporta tumor maligno poco diferenciado de patrón fusocelular y epitelioide. El estudio de inmunohistoquímica muestra positividad para Actina músculo liso específica, Desmina, Vimentina, KI67 positivo en el 48 % de las células tumorales, CD31 Negativo, Citoqueratina AE1/AE3 negativa y S-100 negativo, por lo que se concluye como: Sarcoma de Vulva. En el estudio de imagen, en la Tomografía computarizada con doble contraste de tórax, abdomen y pelvis, se evidencia lesión hipodensa redondeada, delimitada en área vulvar izquierda de 8,23 cm x 6,73 cm, en el corte axial (Figura 2). En tórax y abdomen, no se observó enfermedad.

Por estos hallazgos, se decide en Reunión del SGO: Escisión Local Radical de la lesión, siendo llevada a mesa operatoria para realizar el procedimiento indicado, sin complicaciones (Figuras 3, 4 y 5).

LEIOMIOSARCOMA VULVAR



Figura 1. Evaluación de la lesión al momento del examen físico.

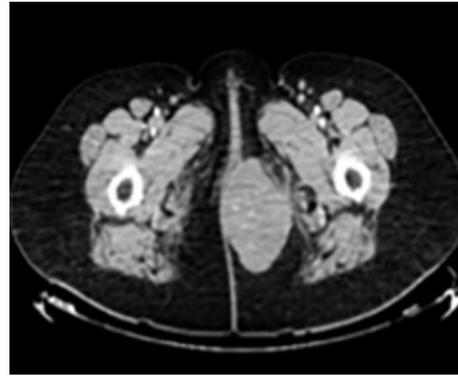


Figura 2. Corte axial de TC de pelvis.

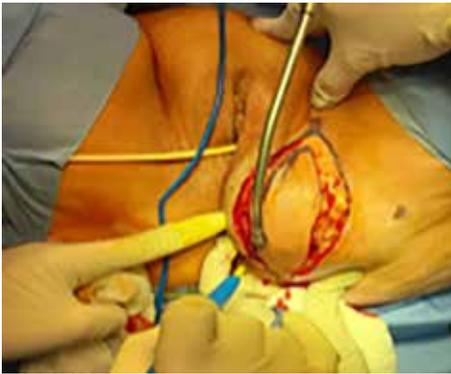


Figura 3. Delimitación del tumor durante acto quirúrgico.



Figura 5. Pieza operatoria.



Figura 4. Escisión local radical de la lesión Vulvar.

El reporte de anatomía patológica describió espécimen quirúrgico de forma irregular que pesa en su totalidad: 613 g. Medidas: 15x10x7 cm, referido en sus márgenes. La lesión tumoral presenta una cápsula de color amarillo claro con áreas de hemorragia (Figura 6).



Figura 6. Espécimen fijado, con márgenes referidos. Pieza para estudio de anatomía patológica.

El examen microscópico posoperatorio del tumor reveló: patrón histológico de células fusiformes 60 %, redondas 20 % y pleomórficas 20 %. Índice mitótico: 23 en 10 campos de 400x, y presencia de necrosis tumoral (Figuras 7, A y

B), por lo que se concluye como, Leiomiosarcoma de Vulva. Se estadifica como Estadio II, según la clasificación FIGO para Cáncer de Vulva, y se refiere a tratamiento adyuvante con Radioterapia y Quimioterapia.

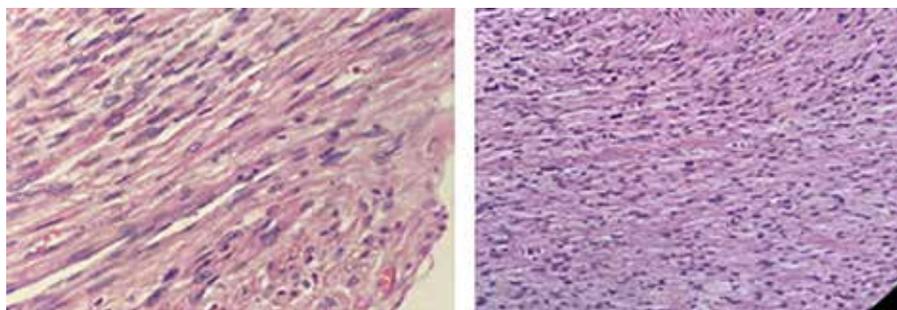


Figura 7 (A y B). Corte microscópico, proliferación mesenquimatosa de células musculares lisas fusiformes de alta densidad, que contienen atipia nuclear, pleomorfismo y figuras mitóticas.

DISCUSIÓN

El leiomiosarcoma de vulva es la variante histológica más común de los sarcomas con localización vulvar y representa aproximadamente el 1 % de todos los tumores en esta área. El leiomiosarcoma puede surgir de músculos lisos, vasos sanguíneos, ligamentos rugosos y músculos

pilo-erectores (6). Se presentan en los labios mayores, el clítoris o en los labios menores, pero con más frecuencia en el área de la glándula de Bartholin, dando lugar a dificultades en el diagnóstico, muchas veces confundiendo con entidades benignas como quiste de la glándula de Bartholin, incluso como leiomioma, fibroma, lipoma (7).

La edad de presentación, con mayor frecuencia es en mujeres peri menopáusicas. Se ha descrito un caso de una joven de 14 años (8), y también algunos casos de presentación durante el embarazo (9).

Se ha propuesto la probable implicación de la inflamación crónica en la patogenia del Leiomiosarcoma de vulva. Se han reportado casos asociados a liquen escleroso (10).

Estos tumores se manifiestan como una masa tumoral sólida, con diámetros que varían desde 1,5 a 16 cm (tamaño medio, 5 cm) (11). Suelen ser indoloras y asintomáticas, pero en estadios avanzados, pueden asociarse a disfunción miccional o hemorragia (12).

El diagnóstico preciso se realiza por medio de la confirmación histológica. Se ha propuesto un grupo de criterios diagnósticos útiles para diferenciar los leiomiosarcomas vulvares de los leiomiomas vulvares o los leiomiomas vulvares atípicos. Tres o más de las siguientes características histológicas y patológicas, son importantes para el diagnóstico de leiomiosarcomas vulvares: 1) El tumor tiene un tamaño superior a 5 cm de diámetro; 2) se observa infiltración en los márgenes del tumor; 3) el fondo tumoral consta de más de cinco figuras mitóticas por cada 10 campos de gran aumento y 4) las células tumorales muestran atipia de moderada a grave. Los leiomiomas exhiben solo una de las características anteriores. Los leiomiomas atípicos exhiben solo dos de estas características (13).

La actividad mitótica se define como un marcador pronóstico importante asociado a un mayor riesgo de recaída, así como este riesgo también está estrechamente relacionado con la resección inadecuada de los márgenes (14).

Tanto los leiomiomas como los leiomiosarcomas exhiben inmunopositividad para marcadores musculares que incluyen actina de músculo liso, actina específica de músculo y desmina, y pueden en algunos casos presentar positividad focal para S-100 y citoqueratina (15). Las pruebas inmunohistoquímicas son importantes en el diagnóstico, ya que la naturaleza del músculo liso del tumor no siempre es obvia.

La terapia primaria para el leiomiosarcoma es la cirugía, pero no hay consenso sobre el tipo de

cirugía. Lo recomendado es la escisión quirúrgica local amplia y radical (es decir, márgenes negativos confirmados por patología) (16). El papel de la linfadenectomía inguinofemoral es controversial. Se describe que requiere más investigación, considerando la rareza de las metástasis a los ganglios linfáticos en los leiomiosarcomas. Este conjunto de datos sugiere que la linfadenectomía regional puede omitirse de manera segura (17).

Con respecto al tratamiento adyuvante, los datos disponibles son limitados e inciertos en relación con la radiosensibilidad y quimiosensibilidad en el tratamiento de los leiomiosarcomas vulvares. Sin embargo, en presencia de factores pronósticos desfavorables, se debe administrar radioterapia y quimioterapia (18). El papel de la quimioterapia aún no está del todo claro; se considera que puede reducir el riesgo de recurrencia o metástasis. Los factores pronósticos importantes son el tamaño y el grado histológico del tumor.

El beneficio de estas modalidades de tratamiento ha sido descrito en pequeñas series de casos; sin embargo, es muy difícil comparar los regímenes de tratamiento en diferentes instituciones, ya que no existen pautas estandarizadas (19).

Se aconseja un seguimiento estrecho de la paciente, ya que estas entidades tienen una tasa de recurrencia de casi el 50 %.

CONCLUSIÓN

La evaluación de las lesiones vulvares debe realizarse cuidadosamente, especialmente aquellas que se ubican en los labios mayores y en el área de la glándula de Bartholin, debido a que los leiomiosarcomas vulvares localizados en esta zona, podrían enmascarse como un absceso de la glándula o como una lesión benigna.

El diagnóstico definitivo es por estudio histológico; sin embargo, la inmunohistoquímica, ayuda a una identificación certera.

El control quirúrgico primario con una escisión local amplia y radical de la masa con márgenes quirúrgicos libres, es la conducta adecuada, ya que mejora el pronóstico; sin embargo, no

elimina el riesgo de recurrencia local o de metástasis a distancia.

Para el tratamiento adyuvante, se puede considerar la posibilidad de aplicar radioterapia y quimioterapia, especialmente si hay factores pronósticos desfavorables.

REFERENCIAS

- Magné N, Pacaut C, Auberdic P, Jacquin JP, Chargari C, Chaleur C, et al. Sarcoma of vulva, vagina, and ovary. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(6):797-801.
- Nirenberg A, Ostör AG, Slavin J, Riley CB, Rome RM. Primary vulvar sarcomas. *Int J Gynecol Pathol.* 1995;14(1):55-62.
- Smith SA, Bou Zgheib N, Vallejos AM, Cuda JD. Case Report on Leiomyosarcoma of the Vulva: A Rare Pathology. *Marshall J Med.* 2020;6(3):6.
- Shankar S, Todd PM, Rytina E, Crawford RA. Leiomyosarcoma of the vulva. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(1):116-117.
- Aartsen EJ, Albus-Lutter CE. Vulvar sarcoma: Clinical implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994;56(3):181-189.
- Salehin D, Haugk C, William M, Hemmerlein B, Thill M, Diedrich K, et al. Leiomyosarcoma of the vulva. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33(3):306-308.
- Yordanov A, Slavchev S, Kostov S, Strashilov S, Ivanov I, Nikolova M. Leiomyosarcoma of the vulva: a case report. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny.* 2020;19(4):184-187.
- Torres Lobatón A, Cruz Ortiz H, Rojo Herrera G, Avila Medrano L. Sarcomas de la vulva. Informe de dos casos [Sarcomas of the vulva. Report of 2 cases]. *Ginecol Obstet Mex.* 2000;68:429-434.
- Kuller JA, Zucker PK, Peng TC. Vulvar leiomyosarcoma in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(1):164-166.
- Rawal N, Saridogan E, Khan N, Weekes A. Leiomyosarcoma of the vulva in association with lichen sclerosis. *J Obstet Gynaecol.* 2005;25:87-88.
- González-Bugatto F, Añón-Requena MJ, López-Guerrero MA, Báez-Perea JM, Bartha JL, Hervías-Vivancos B. Vulvar leiomyosarcoma in Bartholin's gland area: A case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;279(2):171-174.
- Dewdney S, Kennedy CM, Galask RP. Leiomyosarcoma of the vulva: A case report. *J Reprod Med.* 2005;50(8):630-632.
- Nielsen GP, Rosenberg AE, Koerner FC, Young RH, Scully RE. Smooth-muscle tumors of the vulva. A clinicopathological study of 25 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(7):779-793.
- Levy RA, Winham WM, Bryant CS, Quick CM. Smooth muscle neoplasms of the vulva masquerading as Bartholin gland duct cysts. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2014;27(1):25-27.
- Chokoeva AA, Tchernev G, Cardoso JC, Patterson JW, Dechev I, Valkanov S, et al. Vulvar sarcomas: Short guideline for histopathological recognition and clinical management. Part 1. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2015;28(2):168-177.
- Williams NP, Williams E, Fletcher H. Smooth muscle tumours of the vulva in Jamaica. *West Indian Med J.* 2002 Dec;51(4):228-31. Erratum in: *West Indian Med J.* 2003;52(1):82.
- Johnson S, Renz M, Wheeler L, Diver E, Dorigo O, Litkouhi B, et al. Vulvar sarcoma outcomes by histologic subtype: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database review. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(8):1118-1123.
- Akrivi S, Varras M, Anastasiadi Z, Pappa C, Vlachioti A, Varra VK, et al. Primary vulvar leiomyosarcoma localized in the Bartholin's gland area: A case report and review. *Mol Clin Oncol.* 2021;14(4):69.
- Curtin JP, Saigo P, Slucher B, Venkatraman ES, Mychalczak B, Hoskins WJ. Soft-tissue sarcoma of the vagina and vulva: A clinicopathologic study. *Obstet Gynecol.* 1995;86(2):269-272.

Lipoleiomioma uterino. Reporte de un caso

Uterine lipoleiomioma. Case report

Viviana García^{1*}, Franco Calderaro Di Ruggiero^{2**}, Johatson Freytez^{3*}

RESUMEN

Los lipoleiomiomas son neoplasias benignas poco frecuentes del útero, de patogenia incierta, con una incidencia que varía de 0,03 % a 0,2%. El manejo puede ser conservador o quirúrgico, dependiendo del tamaño y sintomatología de la paciente.

Se reporta el caso de una paciente posmenopáusica, obesa, asintomática, con hallazgo en control ginecológico de masa pélvica, por lo que es referida Servicio Oncológico Hospitalario (SOH-IVSS). Luego de su evaluación, y de haber completado sus estudios preoperatorios, se decidió realizar, histerectomía abdominal total con salpingooferectomía bilateral. El estudio histopatológico definitivo, reportó: Lipoleiomioma.

Palabras clave: Lipoleiomioma, músculo liso, útero, menopausia.

SUMMARY

Lipoleiomyomas are rare benign neoplasms of the uterus of uncertain pathogenesis, with an incidence ranging from 0.03 % to 0.2%. Management can be conservative or surgical, depending on the size and symptoms of the patient. The case of a postmenopausal, obese, asymptomatic patient is reported, with a finding in gynecological control of a pelvic mass, for which she is referred to the Hospital Oncology Service (SOH-IVSS). After his evaluation, and having completed his preoperative studies, it was decided to perform a total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. The definitive histopathological study reported: Lipoleiomyoma.

Keywords: Lipoleiomyoma, smooth muscle, uterus, menopause.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.16>

ORCID: 0000-0003-4418-8327¹

ORCID: 0000-0002-7101-8481²

ORCID: 0000-0002-6643-3146³

Servicio de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario.

Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS). Caracas, Venezuela.

Recibido: 29 de septiembre 2021

Aceptado: 27 de octubre 2021

*Residente del Posgrado de Ginecología Oncológica.

Servicio Oncológico Hospitalario – IVSS. Caracas, Venezuela.

**Doctor en Ciencias de la Salud, Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo. Jefe del Servicio y Director de los Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica (UCV), SOH – IVSS. Miembro Correspondiente Nacional (ANM), Puesto 41. Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dra. Viviana García. Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairat, Piso 4, El Cementerio, Caracas, Venezuela. Teléfono: 0414-688.45.75.

E-mail: vivielisa25@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El lipoleiomioma es un tumor graso del útero poco frecuente, de carácter benigno. Generalmente se presenta en mujeres peri menopáusicas o menopáusicas obesas (1). Inicialmente llamado lipoma del útero, que fue descrito por primera vez por Lobstein en 1916 (2). La incidencia de esta entidad varía del 0,03% al 0,2%.

Los tumores lipomatosos del útero se clasifican en tres grupos, en primer lugar, el lipoma puro compuesto solo por células grasas maduras y está encapsulado, el segundo grupo de lipoleiomioma, angiomiolipoma, fibromiolipoma, junto con varios componentes del tejido mesodérmico como tejido adiposo, músculo liso, componente fibroso y tejido conectivo, y en tercer lugar, el grupo más raro incluye neoplasias malignas como el liposarcoma, que consiste en células grasas menos diferenciadas que han sufrido cambios sarcomatosos (3).

El diagnóstico de esta entidad se puede realizar por estudios de imagen, como son: la ecografía o resonancia magnética con buena precisión, o tomografía computarizada, aunque esto puede ser difícil en algunos casos. Las opciones de tratamiento varían desde el manejo expectante

hasta la terapia quirúrgica (4).

A continuación, presentamos un caso de un lipoleiomioma uterino.

Caso clínico

Paciente postmenopáusica, de 76 años, obesa, sin antecedentes patológicos de relevancia, IV Gestas, III Partos, I Cesárea, quien acudió a control ginecológico por presentar masa pélvica de crecimiento progresivo. Es evaluada por especialista quien la refiere al Servicio de Ginecología Oncológica, del Servicio Oncológico Hospitalario (SOH-IVSS). La paciente niega sangrado posmenopáusico, o algún síntoma. El examen físico se evidencia masa palpable, consistencia aumentada (dura), móvil, no dolorosa, que impresiona corresponder a útero, de aproximadamente 15 cm que se extiende hasta la cicatriz umbilical. En el ultrasonido transvaginal, se evidencia útero aumentado de tamaño de aproximadamente 15 cm de longitud, contorno irregular, miometrio heterogéneo, endometrio de difícil precisión, anexos sin alteraciones. La resonancia magnética reportó una masa heterogénea que corresponde a útero, con medidas 18 cm x 16 cm x 15 cm (Figura 1, A y B).

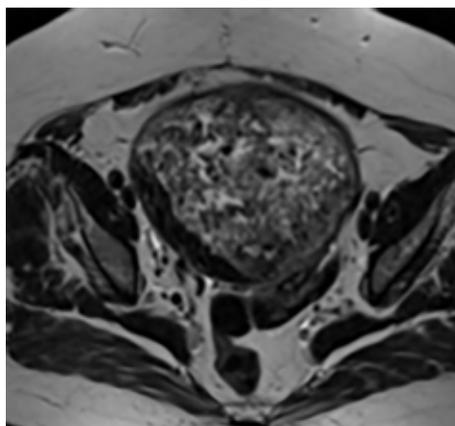


Figura 1 (A). Corte Axial de RM con gadolinio, que muestra masa pélvica heterogénea con áreas de densidad grasa.

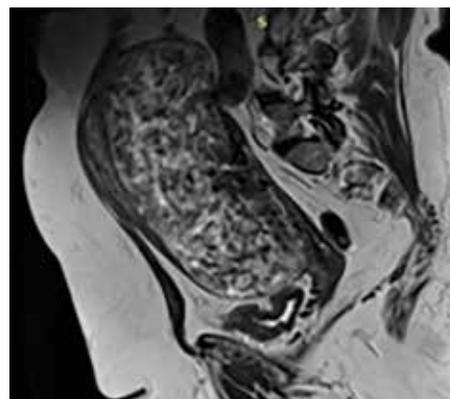


Figura 1 (B). Corte Sagital de RM codogadolin cuerpo uterino aumentado de tamaño, heterogéneo.

LIPOLEIOMIOMA UTERINO

Se discute el caso en Reunión de Servicio de Ginecología Oncológica, y se plantea realizar: Histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral, la cual es llevada

a cabo, encontrándose útero aumentado de tamaño, de superficie lisa, que al corte se aprecia de superficie irregular, color pardo amarillo. Figura 2 (A y B).



Figura 2 (A). Pieza quirúrgica extirpada.



Figura 2 (B). Pieza quirúrgica extirpada, seccionada.

El examen macroscópico reportó: pieza quirúrgica de histerectomía con salpingooforectomía bilateral, que pesó 1 830 g, mide 14 x 14 x 12.7 cm. La superficie externa

es regular, pardo claro con áreas de hemorragia reciente. El exocérvix es blanquecino, mide 3 x 2 cm de diámetro. Anexos de tamaño y configuración normales. Figura 3 (A y B).

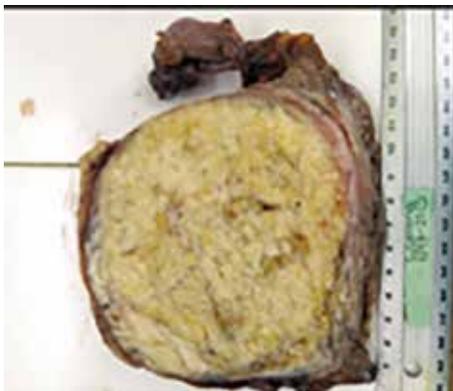


Figura 3 (A). Corte Macroscópico del útero.



Figura 3 (B). Corte Macroscópico del útero.

El examen microscópico de la masa uterina (Figura 4, A, B, C), mostró una mezcla de tejido fibroso y adipocitos maduros, compatible

con un lipoleiomioma. No hubo evidencia de malignidad.

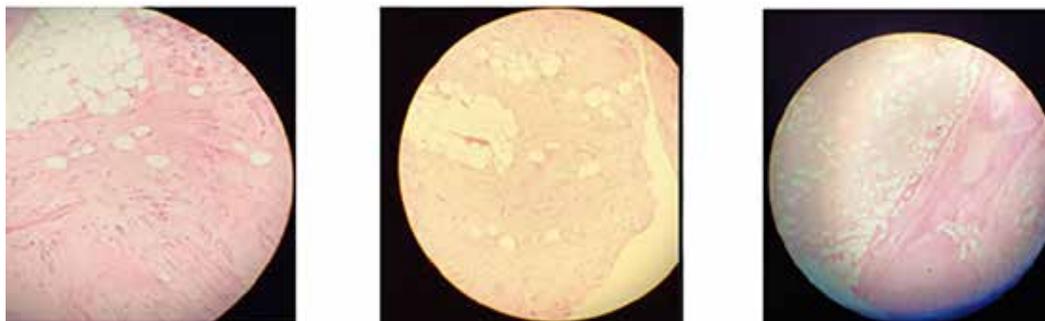


Figura 4 (A, B, C). Corte microscópico, haces musculares entremezclados con adipocitos maduros.

DISCUSIÓN

Los tumores lipomatosos del útero se pueden clasificar en tres tipos: 1) Lipomas puros, compuestos de células grasas maduras encapsuladas. 2) Lipomas con componentes mesodérmicos: Lipoleiomioma, Angiomiolipoma, Fibromiolipoma. 3) Liposarcoma (extremadamente raro y maligno) (5). El lipoleiomioma uterino es un tumor benigno poco frecuente con una incidencia del 0,03% al 0,2% (6). Se describe como un tumor caracterizado por un número variable de adipocitos maduros mezclados con las células del músculo liso. Las células no tienen atipia significativa y solo mitosis raras (7). Los lipoleiomiomas ocurren con mayor frecuencia en el cuerpo uterino en una ubicación intramural. También se han descrito en el cuello uterino, el retroperitoneo y el ligamento ancho (8).

La patogenia de esta entidad no está clara. El origen de los adipocitos en los lipoleiomiomas es impreciso, porque el útero normalmente no contiene tejido graso inherente. Este fenómeno es probablemente multifactorial, y los mecanismos son diversos, hasta ahora, dos teorías principales son sugeridas, un origen de células mullerianas multipotenciales y una metamorfosis adiposa de las células del músculo liso uterino (9).

El lipoleiomioma uterino suele presentarse en mujeres posmenopáusicas obesas y suelen ser asintomáticos, como en este caso presentado. Cuando son sintomáticos, estos son similares a los que se observan en los leiomiomas, como sangrado uterino anormal, malestar pélvico, masa palpable, frecuencia urinaria aumentada e incontinencia. La incidencia de leiomiomas sintomáticos alcanza su punto máximo durante la perimenopausia y disminuye después de la menopausia. Los lipoleiomiomas uterinos se caracterizan por un agrandamiento progresivo incluso después de la menopausia (10). Por lo general, se presentan como una masa solitaria que varía de 0,5 a 55 cm, con un tamaño promedio de 5,50 cm.

Para realizar el diagnóstico, las imágenes radiológicas son cruciales para detectar un lipoleiomioma. La ecografía, muestra una masa hiperecótica heterogénea, circunscrita, similar a un mioma. Generalmente sin vascularización evidente (11). Con la tomografía computarizada (TC), en la mayoría de los casos, se pueden apreciar los componentes grasos heterogéneos y las lesiones de tejidos blandos bien definidos; sin embargo, la desventaja sería su incapacidad para representar la anatomía uterina precisa e identificar el origen de la lesión, lo que puede confundir una masa anexial con una lesión uterina (12). La resonancia magnética (RM), es

más sensible para distinguir la grasa microscópica en comparación con la tomografía computarizada, por lo que se puede utilizar para identificar la arquitectura detallada del tumor graso. Se podría considerar la modalidad imagenológica más útil en el diagnóstico de un tumor lipomatoso y la evaluación de la ubicación y el origen de la lesión. En la RM, la lesión muestra una alta intensidad de señal en T1 y las imágenes potenciadas en T2, y ligeramente superior de intensidad en los músculos esqueléticos en la misma sección. La composición de la grasa se puede detectar de manera efectiva mediante el uso de técnicas de supresión de grasa (13). La demostración de los componentes grasos del tumor, también puede diferenciar los lipoleiomiomas de los leiomiomas.

Sin embargo, una masa grande que ocupa toda la cavidad abdominal sigue siendo difícil de diagnosticar utilizando estas diversas técnicas. Se requiere un examen histopatológico para el diagnóstico definitivo.

El tratamiento del lipoleiomioma se debe individualizar, solo requieren tratamiento si son sintomáticos o si la presunción diagnóstica preoperatoria es dudosa. Sin embargo, es crucial establecer diagnósticos diferenciales que ameriten un enfoque de manejo diferente y una posible intervención quirúrgica. Entre los diagnósticos diferenciales, suele confundirse erróneamente en el preoperatorio como un teratoma ovárico maduro. Otros diagnósticos diferenciales incluyen lipomas benignos y liposarcomas (14). Cuando es sintomático, generalmente se maneja quirúrgicamente mediante histerectomía. Otras opciones de tratamiento incluyen la embolización de la arteria uterina o la miomectomía, según la extensión y la gravedad de los síntomas de la paciente, la edad, los antecedentes quirúrgicos, la presencia de otros leiomiomas, el deseo de fertilidad y la ubicación de la masa.

En la evaluación macroscópica de la pieza quirúrgica, estos tumores suelen ser redondos u ovalados, así como multilobulados y sólidos, bien delimitados y moderadamente firmes con una superficie cortada de grasa amarilla localizada, o que se difunde en el tejido muscular liso gris (15). Microscópicamente, los tumores se caracterizaron por células de músculo liso y tejido fibroso dispuestos en fascículos entrelazados en

medio de adipocitos maduros y rodeados por una fina capa de miometrio.

CONCLUSIÓN

- El Lipoleiomioma uterino, es un tumor benigno poco común y específico, con una cantidad considerable de adipocitos maduros.
- Se presenta generalmente en pacientes posmenopáusicas, obesas, y de curso asintomático.
- Los estudios de imagen juegan un papel importante, especialmente en la demostración preoperatoria de la naturaleza grasa y la ubicación exacta.
- Diagnóstico final se establece en base a una prueba histopatológica que involucra la muestra de tejido.

REFERENCIAS

1. Lin KC, Sheu BC, Huang SC. Lipoleiomyoma of the uterus. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;67(1):47-49.
2. Willén R, Gad A, Willén H. Lipomatous lesions of the uterus. *Virchows Arch a Pathol Anat Histol.* 1978;377(4):351-361.
3. Kumar S, Garg S, Rana P, Hasija S, Kataria SP, Sen R. Lipoleiomyoma of uterus: Uncommon incidental finding. *Gynecol Obstet.* 2013;3(2):145.
4. Karaman E, Çim N, Bulut G, Elçi G, Andıç E, Tekin M, et al. A Case of Giant Uterine Lipoleiomyoma Simulating Malignancy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:926961.
5. Nazir HM, Mehta S, Seena CR, Kulasekaran N. Uterine Lipoleiomyoma: A Report of Two Cases. *J Clin Imaging Sci.* 2017;7:26
6. Avritscher R, Iyer BB, Ro J, Whitman G. Lipoleiomyoma of the uterus. *Am J Roentgenol.* 2001;177(4):856.
7. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours. 5th edition. Lyon: IARC Press; 2020.
8. Chu CY, Tang YK, Chan TS, Wan YH, Fung KH. Diagnostic challenge of lipomatous uterine tumors in three patients. *World J Radiol.* 2012;4:58-62.
9. Wahal SP, Mardi K. Lipoleiomyoma of uterus and lipoma of broad ligament--a rare entity. *J Cancer Res Ther.* 2014;10:434-436.

10. Akbulut M, Gündogan M, Yörükoglu A. Clinical and pathological features of lipoleiomyoma of the uterine corpus: A review of 76 cases. *Balkan Med J.* 2014;31:224-229.
11. Tyagi N, Tyagi R, Griffin Y. Uterine lipoleiomyoma. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014207763.
12. Aizenstein R, Wilbur AC, Aizenstein S. CT and MRI of uterine lipoleiomyoma. *Gynecol Oncol.* 1991;40(3):274-276.
13. Batur A, Alpaslan M, Dundar I, Ozgokce M, Yavuz A. Uterin Lipoleiomyoma: MR Findings. *Pol J Radiol.* 2015;80:433-434.
14. Manjunatha HK, Ramaswamy AS, Kumar BS, Kumar SP, Krishna L. Lipoleiomyoma of uterus in a postmenopausal woman. *J Midlife Health.* 2010;1(2):86-88.
15. Bolat F, Kayaselcuk F, Canpolat T, Erkanli S, Tuncer I. Histogenesis of lipomatous component in uterine lipoleiomyomas. *Turk J Pathol.* 2007;23:82-86.

¿Cómo terminan las pandemias? El futuro de la COVID-19*

How do pandemics end? The future of COVID-19*

José Esparza¹, Gilberto Vizcaíno²

RESUMEN

La COVID-19 no es la primera pandemia que la humanidad ha sufrido, ni será la última. La historia natural de cada pandemia, incluyendo cómo se inicia, cómo evoluciona con el tiempo y cómo termina, depende del agente infeccioso específico. Mucho podemos aprender del estudio de esas epidemias del pasado. Se espera que la inmunidad de rebaño, tanto la inducida por la infección natural, como la inducida por la vacunación, determinen en parte el futuro de la presente pandemia. Sin embargo, hay que aceptar que el futuro desenlace de la pandemia de la COVID-19 dependerá tanto del comportamiento del virus, como del comportamiento de la sociedad. La viruela es la única enfermedad humana que ha sido erradicada y la COVID-19 no cumple con las condiciones requeridas para este escenario, incluyendo la variabilidad genética del virus SARS-CoV-2 y la alta frecuencia de casos asintomáticos. Sin embargo, es posible que la COVID-19 logre eliminarse en ciertos

países o en ciertas áreas geográficas, pero no a nivel global. Un escenario que considerar es que la pandemia experimente una transición a una endemo-epidemia, probablemente con una gravedad reducida, concentrándose en grupos específicos no inmunes de la población. Entre esos grupos podrían estar niños pertenecientes a las nuevas cohortes, que podrían requerir vacunación rutinaria como hoy hacemos para prevenir otras enfermedades de la infancia. Otra posibilidad a considerar es un posible “fin social” de la pandemia, que aunque el virus continúe circulando, la población acepta la nueva enfermedad y adopta cambios sociales para mitigar sus consecuencias.

Palabras clave: COVID-19, erradicación, evolución futura, Inmunidad de rebaño, pandemia.

SUMMARY

COVID-19 is not the first pandemic that humanity has suffered, nor will it be the last. The natural history of each pandemic, including how it starts, how it evolves over time, and how it ends, depends on the specific infectious agent. We can learn a lot from studying these epidemics of the past. Herd immunity, both

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.17>

ORCID: 0000-0002-/2305/6264¹

ORCID 0000-0003-2785-1879²

*Presentado por JE en el XIX Congreso Venezolano de Ciencia Médicas, 17 septiembre del 2021.

¹Profesor Adjunto de Medicina del Instituto de Virología Humana de la Escuela de Medicina de la Universidad de Maryland, Baltimore, Maryland, Estados Unidos de América; Robert Koch Fellow del Instituto Robert Koch, Berlín, Alemania;

Recibido: 27 de agosto 2021

Aceptado: 2 de septiembre 2021

Miembro Correspondiente Extranjero de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela (Puesto #25); Miembro Correspondiente Extranjero de la Academia de Ciencias de América Latina.

E-mail: jose.esparza5@live.com

²Profesor adscrito al Instituto de Investigaciones Científicas, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador; Profesor Emérito del Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

E-mail: gilvizcaino@gmail.com

that induced by natural infection and that induced by vaccination, is expected to determine in part the future of the present pandemic. However, it must be accepted that the future behavior of the COVID-19 pandemic will depend on both the behavior of the virus and the behavior of society. Smallpox is the only human disease that has been eradicated and COVID-19 does not meet the conditions required for eradication, including the genetic variability of the virus SARS-CoV-2 and the high frequency of asymptomatic cases. However, it is possible that COVID-19 could be eliminated in certain countries or certain geographic areas, but not globally. One scenario to consider is that the pandemic undergoes a transition to an endemo-epidemic, probably with reduced severity, concentrating on specific non-immune population groups. Among those groups could be children belonging to the new cohorts, who may require routine vaccination as we do today to prevent other childhood diseases. Another possibility to consider is a possible “social end” of the pandemic, which, although the virus continues to circulate, the population accepts the new disease and adopts social changes to mitigate its consequences.

Keywords: COVID-19, eradication, future evolution, herd immunity, pandemic

INTRODUCCIÓN

La pandemia actual de la COVID-19, causada por el virus SARS-Cov-2, que se inició a finales de 2019 (1) continúa expandiéndose globalmente, con la OMS reportando cerca de 250 millones de casos y más de 5 millones de muertes hasta ahora. Ante esta situación, las preguntas obligadas que surgen son: ¿cuándo terminará esta pandemia? y ¿cuál será su probable escenario final? Para tratar de responder estas preguntas es útil conocer como fue el comportamiento natural de las anteriores grandes epidemias y pandemias. No obstante, es de destacar que el curso de la pandemia de la COVID-19 es hasta ahora impredecible y que su futuro depende tanto del comportamiento del virus como del comportamiento de la sociedad.

LECCIONES APRENDIDAS DE ALGUNAS PANDEMIAS HISTÓRICAS

Las epidemias han sido un constante flagelo de la humanidad desde que las primeras ciudades se comenzaron a establecer alrededor de 5 000 años antes de Cristo. Los nuevos

patógenos introducidos de la naturaleza, la mayoría provenientes de animales (zoonosis), lograron establecerse permanentemente en las poblaciones humanas cuando estas alcanzaban una densidad poblacional apropiada que variaba dependiendo del patógeno, pero que se ha estimado en un mínimo de 200 000 personas (2). Estos patógenos encontraban poblaciones sin inmunidad previa, pero con el tiempo establecieron un equilibrio entre su patogenicidad y la posibilidad de seguir circulando en la población humana. Cuando las ciudades crecieron en número y en tamaño, y se establecieron comunicaciones entre ellas, los patógenos se diseminaron más ampliamente y llevaron a producir las primeras grandes pandemias (3). Con el aumento de la población mundial y su exposición a nuevos patógenos, el peligro de nuevas pandemias es real (4), y lo estamos viviendo con la COVID-19, causada por un virus recientemente introducido en la población humana a partir de los murciélagos (5). Un análisis rápido de algunas epidemias y pandemias del pasado podrían informar el futuro.

La llamada Plaga de Atenas, que ocurrió en esa ciudad en el año 430 antes de Cristo, fue descrita por Tucídides en su obra “Historia de la Guerra del Peloponeso” (6). La epidemia ocurrió en tres olas y duro tres años, infectando a la mayoría de la población de Atenas, estimada para ese momento en 155 000 personas, matando cerca del 25 % de la población, incluyendo al General Pericles (7). Sin embargo, hasta ahora no hay certeza de cuál fue la causa de la epidemia. Con referencia a esa plaga Tucídides hizo el comentario que “ninguna persona sufre la enfermedad dos veces, o si alguno lo hace, el segundo ataque nunca es mortal”, descripción que podría ser la primera referencia al concepto de inmunidad post-infecciosa.

Las pandemias históricas que más han marcado la historia de la humanidad fueron las de peste bubónica. Aunque la mayoría recuerda la llamada Peste Negra, que entre 1343 y 1351 azotó Europa matando a más de la tercera parte de su población, pocos parecen recordar que esta segunda plaga de peste bubónica se prolongó hasta el siglo XIX. La primera pandemia atribuida a la peste bubónica fue la Plaga de Justiniano que, comenzando en el año 543 después de Cristo, duro hasta el siglo VIII. La tercera y última pandemia de peste bubónica se originó en China a mediados

del siglo XIX, alcanzando a las Américas, y durando hasta principios del siglo XX (8). La Peste Negra impuso cambios significativos en la sociedad medieval, incluyendo el debilitamiento del sistema feudal, el estímulo a la innovación tecnológica, y la diseminación de la cultura vernácula (9). Ya anteriormente habíamos especulado que la pandemia de COVID-19 también pudiera resultar en cambios importantes en el comportamiento de la sociedad (1).

La viruela es la única enfermedad humana que ha sido erradicada gracias a una vacuna, la cual fue desarrollada por Edward Jenner en 1798. Pero cabe recordar que la erradicación solo se logró en 1980, 182 años después del desarrollo de la vacuna. Gracias al uso de la vacuna, la viruela ya había sido eliminada en Europa y Norte América a principios del siglo XX, concentrándose entonces en Asia y África. Se necesitó la campaña intensificada de erradicación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (desarrollada entre 1967 y 1980) para completar el trabajo (10).

La poliomielitis es la próxima enfermedad identificada para su erradicación. Aunque la polio es una enfermedad muy antigua, las grandes epidemias de parálisis infantil solo comenzaron a presentarse a finales del siglo XIX y principios del XX. Gracias a dos vacunas altamente efectivas: la inyectada inactivada desarrollada por Jonás Salk en 1954, y la oral atenuada de Albert Sabin, desarrollada en 1961, la poliomielitis ha sido eliminada en gran parte del mundo (11). En 1988 la OMS lanzó su programa para la erradicación de la poliomielitis. Y ya para 1994 la polio fue eliminada de las Américas, lo cual también se logró en la India en el 2004. La etapa final de la erradicación de la polio ha sido muy difícil. Pero es reconfortante saber que el número de casos ha disminuido de 400 000 en 1985 a tan solo 56 en el 2020.

Las pandemias de influenza podrían ser un mejor modelo para la COVID-19 ya que ambas son enfermedades de transmisión respiratoria. En los últimos 300 años la influenza ha causado tres pandemias cada siglo, causadas por variantes antigénicas diferentes del virus de la influenza. Normalmente las pandemias han durado 2 años y han progresado a través de dos o tres olas (12-14). La pandemia conocida como la Gripe Española,

que recorrió al mundo en tres olas entre 1918 y 1919, llegó a Venezuela a finales de 1918, causando entre 25 000 y 75 000 muertes (15). En el pasado dichas pandemias de influenza terminaban debido en gran parte a la inmunidad de rebaño post-infección. Hoy en día se controlan con vacunas.

De estas pandemias hemos aprendido varias lecciones. Las mismas ocurren cuando un agente infeccioso altamente transmisible se introduce en una población sin inmunidad previa. Los agentes infecciosos que originan pandemias a menudo vienen para quedarse y a veces se quedan por varios siglos. La inmunidad de rebaño (ya sea post-infecciosa o por vacunación) es crítica para el control de las epidemias y pandemias. Pero hay muchos otros factores biológicos, ecológicos y antropológicos que definen el curso de las pandemias.

ALGUNOS CONCEPTOS BÁSICOS EN LA EVOLUCIÓN DE LAS EPIDEMIAS

Ahora pasamos a discutir algunos conceptos básicos sobre la evolución de las pandemias, incluyendo el de la inmunidad de rebaño o inmunidad colectiva.

Hace casi doscientos años, en 1840, cuando no se había formalizado la teoría microbiana de las enfermedades, William Farr (1807-1883), un epidemiólogo inglés, propuso que, aunque uno no conociese las causas de las epidemias, si podía intentar definir su comportamiento (16). La Ley de Farr estipula que “los eventos epidémicos aumentan y disminuyen siguiendo un patrón simétrico”. Esa trayectoria está condicionada por la intensidad de la transmisibilidad del agente patógeno en humanos o número reproductivo básico.

La Figura 1 muestra una campana de Gauss que describe la evolución teórica de una epidemia, basada en el número reproductivo básico, el cual se define como el promedio de infecciones secundarias que son transmitidas de una persona infectada a las que la rodean. El R_0 (R sub-cero) se refiere al número reproductivo al comienzo de la epidemia, cuando prácticamente toda la población es susceptible. El R_t (R sub t) es el número reproductivo a un tiempo particular de

la pandemia, el cual está influenciado por varios factores, tales como la presencia en la población de individuos inmunes (inmunidad comunitaria o de rebaño) y otras variables tales como un cambio en la capacidad intrínseca del agente infeccioso para ser transmitido. Como muestra la Figura 1, la epidemia aumenta cuando el R_0 es mayor de 1, se estabiliza cuando el R_t es igual a 1, y comienza a declinar cuando el R_t es menor de 1. Aunque Farr no podía saberlo, la caída en la curva epidémica podría ser debida en gran parte al desarrollo de inmunidad de rebaño en la población (17,18).

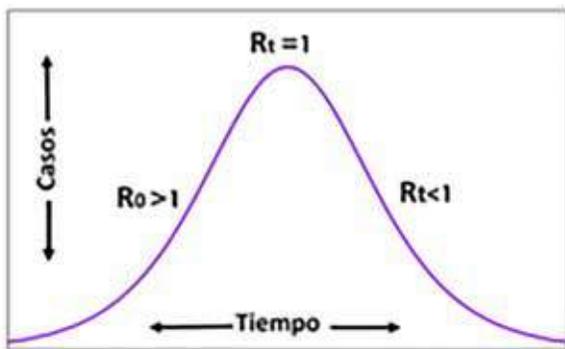


Figura 1. Evolución de una epidemia siguiendo la Ley de Farr y el numero reproductivo.

La Figura 2 muestra las tres olas de la pandemia de la Gripe Española, donde cada una de ellas parece seguir la Ley de Farr (12). La presente pandemia de la COVID-19 está evolucionando a través de varias olas causadas por epidemias independientes y asincrónicas en varias partes del mundo. Muchas de esas olas son debidas a la emergencia de variantes, cuya circulación aumenta y disminuye con el tiempo, lo cual probablemente también pasará con las variantes Delta y Omicrón que actualmente nos preocupan. Cada curva podría ser explicada en base a la Ley de Farr, pero complicada porque las olas, sobre todo a nivel global, describen la sumatoria de una multitud de epidemias con dinámicas diferentes.

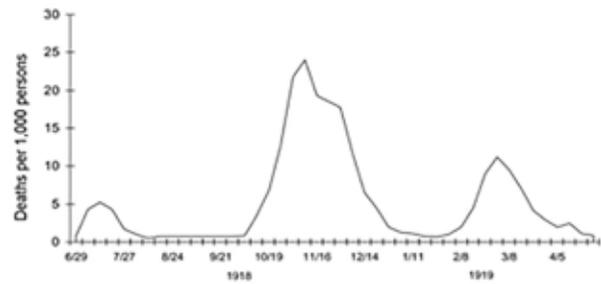


Figura 2. Las tres olas pandémicas de la Gripe Española en Estados Unidos e Inglaterra. Tomado de Taubenberger y Morens, 2006 (12).

El nivel de inmunidad de rebaño que se necesita para controlar la diseminación del agente infeccioso puede calcularse matemáticamente y está básicamente dictado por el R_0 de la infección (Figura 3) (17). A mayor R_0 , mayor será el nivel de inmunidad poblacional requerido para controlar la epidemia, el cual puede alcanzarse con la sumatoria de la inmunidad pos-infecciosa más la inmunidad inducida por vacunas. En el caso del sarampión, por ejemplo, con un R_0 estimado entre 12 y 18, la inmunidad de rebaño se consigue cuando más del 95 % de la población es inmune. Con un R_0 estimado entre 2 y 4 para la COVID-19, se necesitaría inmunizar a cerca del 70 % de la población. Esa proporción sería mayor, cerca del 80 % o más, en el caso de la variante Delta que tiene un R_0 estimado entre 5 y 9.

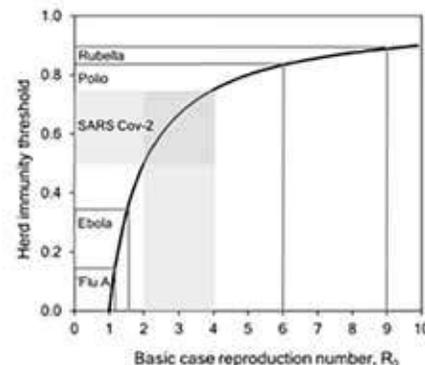


Figura 3. Relación entre el umbral de inmunidad de rebaño, $(R_0 - 1)/R_0 = 1 - 1/R_0$, y el numero reproductivo básico, R_0 . Modificado de Fine, Earnes y Heymann, 2011 (17).

VISUALIZANDO EL ESCENARIO FINAL

Desde el comienzo de la pandemia se han propuesto numerosos escenarios epidemiológicos y modelos matemáticos para tratar de predecir la futura evolución de la pandemia, sobre todo a nivel local. Dichos modelos se han tenido que modificar frecuentemente, a medida que se obtiene mejor información sobre las variables.

Basados en la experiencia con las pandemias históricas de influenza se han visualizado tres posibles escenarios para la evolución de la COVID-19 (19). Una posibilidad es que la pandemia proceda a través de picos y valles, aunque los mismos tenderían a solaparse, haciendo difícil definir cuando pasamos de una ola a la siguiente. Un segundo escenario es el de un recrudescimiento de la pandemia durante los meses de invierno, que favorecen la transmisión de los virus respiratorios. Y un tercer escenario sería el decaimiento gradual, que probablemente llevara a la posibilidad de que la COVID-19 pueda establecerse en la población como una endemia.

El esfuerzo para controlar las enfermedades epidémicas o pandémicas se enfoca en tres posibles estrategias: erradicación, eliminación o control (20). Erradicación se refiere a la reducción permanente a cero de la incidencia global de una determinada infección, como resultado de esfuerzos deliberados. Una vez que una enfermedad es erradicada no se necesita continuar implementando medidas para su contención, como es el caso de la viruela, la única enfermedad humana que ha sido erradicada. Eliminación se refiere a la reducción a cero de la incidencia de una determinada infección o enfermedad en un área geográfica definida, sirviendo el polio como un ejemplo de una enfermedad que ya no existe en muchas partes del mundo, pero que continua activa en otras. Y control se refiere a la reducción de la incidencia, prevalencia, morbilidad o mortalidad a un nivel aceptable para la comunidad, como resultado de esfuerzos deliberados. Una enfermedad en esta categoría necesitaría de la implementación continua de medidas preventivas y terapéuticas. Posibles ejemplos de esto serían la malaria o incluso el VIH/SIDA, aunque en algunos grupos de población no se puede considerar que están bajo control.

¿La pregunta importante es cual podría ser la estrategia con la COVID-19? Con el tiempo hemos aprendido cuales son las características de una enfermedad epidémica para ser susceptible de erradicación. Esas condiciones son: (a) Que la enfermedad solo afecte a humanos (sin reservorios u hospederos animales), (b) Que el virus sea genéticamente estable (sin mutaciones que favorezcan el escape a las vacunas), (c) Que la enfermedad no tenga una alta frecuencia de asintomáticos transmisores (lo que haría muy difícil el seguimiento de contactos), (d) Que dispongamos de buenos métodos diagnósticos, (e) Que dispongamos de un método eficiente de prevención, sobre todo vacunas, y (f) Que exista un compromiso político para la implementación de una estrategia global. Desafortunadamente, la COVID-19 no cumple con al menos tres de esas condiciones (a, b, c). Más aun, la presente generación de vacunas ha mostrado eficacia protectora contra la enfermedad grave u hospitalización, pero no parece ser lo suficientemente buena para prevenir la infección y cortar la cadena de transmisión del virus (21,22).

El caso de la pandemia de COVID-19 en Manaus, en Brasil, es un ejemplo de los problemas que tendremos que confrontar. En esa ciudad ocurrió un primer brote en mayo del 2020, cuando un estimado del 76 % de la población se infectó y uno podría pensar que la población ya había alcanzado la inmunidad de rebaño. Sin embargo, un segundo brote, más grave, se inició a principios de 2021 y este segundo brote fue causado por la variante Gamma o P1, lo cual nos dio una señal de alarma: la inmunidad a la cepa original no protegió contra la variante gamma (23). Esta es una situación que nos debe mantener atentos en frente a la emergencia de nuevas variantes de escape o con mayor capacidad de transmisión, como podría ser el caso de la variante Delta (24), lo que dificultará el establecimiento de inmunidad de rebaño.

Otro comentario relevante en cuanto al posible futuro de la pandemia de la COVID-19 es en relación con el origen de los coronavirus humanos. Es ampliamente conocido que los coronavirus humanos altamente patógenos que emergieron este siglo (el SARS-1, el MERS y el SARS-CoV-2) provienen de virus de murciélagos (5,25). Esas epidemias son muy diferentes epidemiológicamente. El Ro del SARS-1 ha sido

estimado en menos de 1 a 3, la transmisión fue prácticamente limitada a personas sintomáticas, y no se describieron variantes genéticas, lo cual permitió su contención temprana y su eventual erradicación. El virus del MERS tiene poca capacidad de transmisión interhumana, con un R_0 cercano a 1 y con la característica que el virus se reintroduce repetidamente de los reservorios zoonóticos, por lo cual puede considerarse una enfermedad controlable pero no erradicable.

Sin embargo, el origen de los más antiguos cuatro coronavirus humanos benignos que son una causa común de enfermedades respiratorias en los niños es menos conocido. En este sentido es muy interesante que el coronavirus benigno OC43 parece haberse originado a finales del siglo XIX de un salto a humanos de bovinos afectados en una severa epizootia identificada como pleuro-neumonía bovina contagiosa, que probablemente fue causada por un coronavirus bovino, que se especula pudo haber sido la verdadera causa de la supuesta pandemia de influenza de 1889-1891, que luego evolucionó hasta establecerse como una endemia de poca gravedad que persiste hasta nuestros días (26,27).

Es así como el caso de la epidemia en Manaus nos da una indicación de que la erradicación de la COVID-19 es poco probable, ya que, entre otras cosas, tendremos que confrontar la emergencia de variantes virales que escapan a la inmunidad preexistente. El caso del coronavirus humano OC43 sugiere la posibilidad de que, con el tiempo, la COVID-19 evolucione para convertirse en una enfermedad endémica o endemo-epidémica, quizás con una letalidad reducida, concentrándose en grupos específicos no inmunes de la población. Entre esos grupos podrían estar niños pertenecientes a las nuevas cohortes, que podrían requerir vacunación rutinaria como hoy lo hacemos para prevenir otras enfermedades de la infancia (28). La vacunación continuará siendo nuestra mejor arma para enfrentar a la COVID-19 (22).

CONCLUSIONES

La pandemia llegará a su fin cuando se logre interrumpir la cadena de transmisión del virus, con el establecimiento de inmunidad de rebaño

debido a la recuperación de la enfermedad o por vacunación, en conjunto con medidas no farmacológicas (como el uso de mascarillas y distanciamiento social). Sin embargo, ya hemos dicho que lograr la erradicación de la COVID-19 es altamente improbable.

Más factible es la eliminación gradual en diferentes países y continentes. Y, como hemos mencionado antes, quizás la pandemia haga una transición hacia una enfermedad endemo-epidémica controlable, de menor gravedad.

También tenemos que considerar la posibilidad del llamado “fin social” de la pandemia. Eso pasa cuando la sociedad desarrolla fatiga a las medidas preventivas y acepta “cohabitar” con la nueva enfermedad (29), implementando cambios en el comportamiento de la sociedad, como sucedió después de la Peste Negra del medioevo, o como con la pandemia del VIH/SIDA, que muchas personas piensan que ya se acabó, cuando en realidad todavía causa la muerte de casi un millón de personas todos los años.

REFERENCIAS

1. Esparza J. COVID-19: una epidemia en pleno desarrollo. *Gac Méd Caracas*. 2020;128:5-11.
2. Dobson AP, Carper ER. Infectious diseases and human population history. *Bioscience*. 1996;46:115-126.
3. McNeil WH. *Plagues and people*. New York: Anchor Press/Doubleday; 1976.
4. Esparza J. Epidemias y pandemias virales emergentes: ¿Cuál será la próxima? *Invest Clín*. 2016;57(3):232-236.
5. Pujol FH, Esparza J. COVID-19: virus, variantes y vacunas. *Bol Acad Cien Fis Mat Natur*. 2021;71:1-10.
6. Tucídides. *History of the Peloponesian War*. London: Penguin Classics; 1954.
7. Littman RJ. The plague of Athens: epidemiology and paleontology. *Mt Sinai J Med*. 2009;76(5):456-467.
8. Glatter KA, Finkelman P. History of the plague: An ancient pandemic for the age of COVID-19. *Am J Med*. 2021;134(2):176-181.
9. Herlihy D. *The Black Death and the transformation of the west*. Cambridge: Harvard University Press; 1977.
10. Weiss RA, Esparza J. The prevention and eradication of smallpox: A commentary on Sloan (1755) “An account on Inoculation”. *Philos Trans R Soc London*

¿CÓMO TERMINAN LAS PANDEMIAS?

- B. 2015;370(1666):20140378.
11. Esparza J. A tale of two vaccines: Lessons from polio that could inform the development of an HIV vaccine. *AIDS*. 2013;27:1-5.
 12. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: The mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:78-80.
 13. Esparza J. Breve historia de las pandemias de influenza, su impacto en Venezuela, y su relevancia para entender la presente pandemia de la COVID-19. *Gac Méd Caracas*. 2020;128(2):1-13.
 14. Esparza J. Lessons from History: What Can We Learn from 300 Years of Pandemic Flu That Could Inform the Response to COVID-19? *Am J Public Health*. 2020;110:1160-1161.
 15. Soyano A, Esparza J. La epidemia de Gripe Española en Venezuela (1918-1919). *Gac Méd Caracas*. 2020;128:1-14.
 16. Farr W. Letter to the Annual Report of the Registrar-General of births, deaths, and marriages in England, 1840.
 17. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):911-916.
 18. Pacheco-Barrios K, Cardenas-Rojas A, Giannoni-Luza S, Fregni F. COVID-19 pandemic and Farr's law: A global comparison and prediction of outbreak acceleration and deceleration rates. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239175.
 19. Moore KA, Lipsitch M, Osterholm MT. COVID-19: The CIDRAP Report. Part 1: The future of the COVID-19 pandemic: Lessons learned from pandemic influenza. University of Minnesota, Abril 30, 2020. https://www.cidrap.umn.edu/sites/default/files/public/downloads/cidrap-covid19-viewpoint-part1_0.pdf.
 20. Dowdle WR. The principles of disease elimination. *Bull WHO*. 1998;76(Suppl 2):22-25.
 21. Esparza J. Vacunas contra la COVID-19: Progresos y expectativas. *Rev Soc Venez Microbiol*. 2020;40:109-121.
 22. Esparza J. El futuro de la pandemia de la COVID-19 y la esperanza de una vacuna. *Invest Clin*. 2020;61(4):295-299.
 23. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet*. 2021;397(10273):452-455.
 24. Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Briand S, Heymann DL, et al. SARS-CoV-2 variants and vaccines. *New Engl J Med*. 2021;384:1866-1868.
 25. Dzieciatkowski T, Szarpak L, Filipiac KJ, Jaguszewski M, Ladny JR, Smereka J. COVID-19 challenge for modern medicine. *Cardiol J*. 2020;27(2):175-183.
 26. Vijge L, Keyaerys E, MoësE, Thoelen I, Wollants E, Lemey P, et al. Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: Molecular clocl analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *J Virol*. 2005;79(3):1595-1604.
 27. Brüßow H, Brüßow L. Clinical evidence that the pandemic from 1889 to 1891 commonly called the Russian flu might have been an earlier coronavirus pandemic. *Microbial Biotechnol*. 2021;0(0):1-11. <http://doi.org/10.1111/1751-7915.13889>.
 28. Levine JS, Bjornstad ON, Antia R. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. *Science*. 2021;371(6530):741-745.
 29. Kofman A, Kantor R, Afashi EY. Potential COVID-19 endgame scenarios. Eradication, elimination, cohabitation, or conflagration. *J Am Med Ass*. 2021;326(4):303-304.

Manejo del “*mal de costado*”, una receta médica en el Nuevo Reino de Granada

Management of “*backache*”, a medical prescription in the New Kingdom of Granada

Eduardo Tuta-Quintero^{1*}, Julio César Martínez-Lozano^{2*}, Ignacio Briceño-Balcázar^{3*},

Diego Sierra-Barbosa^{4**}, Alberto Gómez-Gutiérrez^{5***}

RESUMEN

El dolor abdominal es una de las consultas más frecuentes en urgencias, constituyendo un reto para encaminar un adecuado diagnóstico y manejo, incluso en esta época moderna. El estudio de las prácticas medicinales a través de la historia ha posibilitado el entendimiento del avance de la medicina y los archivos históricos como el archivo Cipriano Rodríguez Santamaría de la universidad de la sabana en Chía Colombia, conservar este legado. Se encontró allí una receta médica de la transición entre épocas colonial y republicana para el manejo sintomático del “mal del costado”, común en la población esclava del Nuevo Reino de Granada, y que hoy conocemos como apendicitis aguda.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.18>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7243-2238>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0704-472X>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7300-6401>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0584-3897>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5592-3845>⁵

*Grupo Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

**Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

Recibido: 1 de agosto 2021

Aceptado: 27 de octubre 2021

Palabras clave: *historia, apendicitis, manuscrito médico, medicina de hierbas.*

SUMMARY

Abdominal pain is one of the most frequent consultations in the emergency room, constituting a challenge to direct an adequate diagnosis and management. The study of medicinal practices throughout history has made it possible to understand the advancement of medicine and historical archives such as the Cipriano Rodríguez Santamaría archive of the Universidad de la Sabana in Chia Colombia, sew this legacy. A medical prescription for the transition between colonial and republican times was found there for the symptomatic management of “backache”, common in the slave population of the New Kingdom of Granada, and that today we know as acute appendicitis.

Keywords: *History, appendicitis, manuscript medical, herbal medicine.*

***Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Autor correspondencia: Ignacio Briceño-Balcázar
Dirección: Facultad de Medicina Edificio H Kilómetro 7 autopista norte. Campus Universitario puente del común
Tel: +57 310 8541349
Ciudad y país: Chía, Colombia
E-mail: Ignacio.briceno@unisabana.edu.co

INTRODUCCIÓN

El estudio de la historia de la medicina nos permite comprender el proceso del desarrollo del conocimiento médico. El archivo histórico Cipriano Rodríguez Santa María de la Universidad de La Sabana posee documentos con recetas médicas que proceden de una herencia familiar payanesa de los siglos XVIII y XIX, basadas en prácticas médicas influenciadas por conocimientos traídos del viejo continente tras la llegada del imperio español a América en el siglo XVI. Presentamos dos recetas empleadas para el denominado “mal de costado” (Figuras 1 y 2), hoy conocido como apendicitis aguda, la cual combina una mezcla de agentes fitoterapéuticos en forma de cataplasma o emplastro con el fin de aliviar los síntomas generados por dicha entidad.

El sacerdote Cipriano Rodríguez Santa María, donante de este fondo documental payanés que contiene las recetas médicas aludidas, recibió este legado familiar en razón a que su abuelo materno era bisnieto de Tomás Cipriano de Mosquera, cuatro veces presidente de la República entre 1845 y 1867, y uno de los líderes políticos más influyentes de la nación en el siglo XIX (1,2).

Transcripción del documento fuente

Dolor de Costado

Se machaca lo suficiente para un emplasto de la Parietaria silvestre liza (esto es de la que no es peluda), y se le mezcla un poco de vino sin sal; y entibiandola al fuego se aplica al dolor. El qual medicamento es eficazisimo. El tallito y flor de

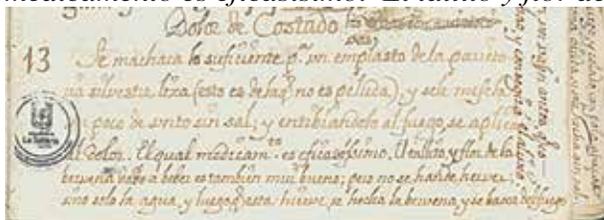


Figura 1. Receta para el dolor de costado. Fuente: Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría. Biblioteca Octavio Arizmendi Posada, Universidad de La Sabana. Fondo Manuel María Mosquera, Caja 10, Carpeta 2, 71 verso. Disponible en: <https://intellectum.unisabana.edu.co/handle/10818/18140>

la berverna dado a beber es también mui bueno; pero no se han de herver; sino de solo la agua y luego que esta hierva se hecha la berverna, y se baxa del fuego (Figura 1).

Para el dolor de costado otro remedio

Ponese en un pañito la clara de un huebo, y espolvoreandole el polbo de pimienta y de

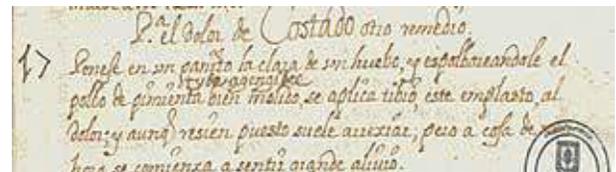


Figura 2. Receta para el dolor de costado otro remedio. Fuente: Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría. Biblioteca Octavio Arizmendi Posada, Universidad de La Sabana. Fondo Manuel María Mosquera, Caja 10, Carpeta 2, 72 verso. Disponible en: <https://intellectum.unisabana.edu.co/handle/10818/18140>

agengibre bien molido, se aplica tibio este emplasto, al dolor; y aunque resien puesto suele arreziaz; pero a cosa de una hora se comienza a sentir grande alivio (Figura 2).

De la anatomía a la apendicectomía

Se cree que Areteo de Capadocia (siglo I d. C.), médico griego, realizó una de las primeras descripciones del apéndice cecal en el año 30 D.C., como resultado de su formación en Alejandría con fácil acceso a las autopsias (3). Leonardo da Vinci, ilustra el aparato digestivo en su totalidad, enfatizando en el apéndice y su relación anatómicamente con el ciego (4). Jacopo Berengario da Carpi (1460-1530) conocido como el anatomista de mayor impacto previo a Andreas Vesalius (1514-1564), describe el apéndice en su capítulo titulado “Anatomia Carpi. Isagoges breves perlucide ac uberime, en Anatomiam humani corporis” en la obra *De Humani Corporis Fabrica* (1543). Pese a que la autoría de sus ilustraciones no está del todo clara, se considera a Andreas Vesalius como uno de los anatomistas más influyentes de la historia. Su obra consta de siete volúmenes siendo el quinto en el que se describe el aparato digestivo (5).

Los primeros informes sobre apendicitis se publicaron en 1544 por Jean Fernel (1497-1558), conocido como el Galeno moderno. Wilhelm Fabry (1560-1634), cirujano alemán y uno de los más importantes exponentes de la iatromecánica, describe procesos inflamatorios del apéndice en 1652. Jean-Baptiste Louyer-Villermay (1776-1837), médico francés, presentó ante la Real Academia de Medicina de París un caso de apendicitis gangrenosa. Despertando en el gremio médico la intriga de un posible tratamiento para esta enfermedad, debido a que en estadios avanzados esta entidad comprometía la vida del paciente. El cirujano parisino François Mélier (1798-1866) propuso la remoción del apéndice como tratamiento, pese a ello fue ignorado por el gremio médico francés (6).

El temor y la desconfianza que generaba abrir la cavidad abdominal para el diagnóstico y manejo de la apendicitis resultaba en cuadros clínicos severos de peritonitis y shock séptico con la consiguiente mortalidad de los pacientes (7). La primera apendicectomía exitosa fue realizada en 1735 por el Dr. Claudius Amyand (1681-1740), en un paciente de 11 años que padecía de una hernia inguino-crural encarcelada y un apéndice inflamado dentro del saco herniario, posteriormente se le otorgaría el epónimo de hernia de Amyand (8).

Kurt Karl Stephan Semm médico alemán especialista en ginecología y obstetricia inclinó su carrera a la técnica mínimamente invasiva por medio de laparoscopia. Sin embargo, Semm recibió fuertes críticas por sus colegas ginecólogos. Intentó llevar su innovadora técnica a los cirujanos generales al realizar una colecistectomía, recibiendo de nuevo el mismo rechazo. En 1981 realiza la primera apendicectomía laparoscópica, presentando el procedimiento y técnica al American Journal of Obstetrics and Gynecology. Pese a los obstáculos impuesto por el gremio médico a Semm la cirugía laparoscópica revolucionó las intervenciones quirúrgicas y sus desenlaces en morbimortalidad (9).

Medicina herbaria en el Nuevo Reino de Granada

Durante los siglos XVIII y XIX, la medicina estaba limitada principalmente a conocimientos

empíricos y herbarios. Las plantas poseen una larga historia de usos culinarios y médicos, este último como medicamentos debido a su amplio reservorio de agentes fitoterapéuticos y por ser materias primas autorenovables (10). Los agentes fitoterapéuticos en su gran mayoría son sustancias fácilmente absorbidas sin efectos adversos. Sin embargo, la poca evidencia existente en algunos agentes herbarios limita su uso debido a su potencial efecto alergénico, carcinogénico, mutagénico, abortivo y tóxico (11).

Se presenta una revisión de la literatura científica actual acerca de diversas características fitoquímicas de cada ingrediente utilizado en la receta colonial, explicando cómo este podría ser útil para el manejo del mal de costado (apendicitis aguda) de forma directa o indirecta.

La pimienta negra en la actualidad es uno de los condimentos más utilizados en la cocina, fruto de sus cualidades gustativas y efecto benévolo para la salud. La piperina se reconoce como el principal agente fitoterapéutico de la pimienta negra, se encuentra en la capa externa de este fruto, confiriéndole un sabor picante, penetrante y amargo. Se le han demostrado numerosas propiedades fitoterapéuticas, entre estas, su actividad antibacteriana sobre microorganismos del tracto gastrointestinal (*Salmonella spp*, *Escherichia coli* y *Proteus spp*). También, es importante resaltar su propiedad antioxidante disminuyendo la peroxidación lipídica y su actividad anti-apoptótica. Sin embargo, su capacidad de desarrollo farmacéutico se ha visto limitada por su baja solubilidad acuosa (12,13).

El jengibre (*Zingiber officinale*) proveniente de Asia, ha sido utilizado a lo largo de la historia como condimento por su fragancia intensa y como parte de elixires medicinales en el tratamiento de la tos y la gripe (14). Se han identificado dentro de sus principales componentes el almidón, los lípidos, las proteínas y otros compuestos inorgánicos. A la luz de la evidencia actual, se ha descrito su utilidad en náuseas y vómito inducido por agentes quimioterapéuticos, posoperatorio o la gestación. Así mismo, tiene un gran impacto en el síndrome metabólico al disminuir el índice de masa corporal, la relación cintura/cadera, el índice de resistencia a la insulina, los niveles de glucosa y el perfil lipídico. También, se describe su utilidad en el tratamiento del dolor generado

por la osteoartritis y el dolor menstrual (15).

La clara de huevo o albumen es el líquido transparente que se encuentra rodeando la yema, de consistencia gelatinosa. Está compuesta en su mayoría por agua y contiene más de la mitad de las proteínas del huevo, dentro de las cuales, la principal es la ovoalbúmina. Carece de lípidos y es rica en vitamina B2 y B3 (16). Últimamente se ha venido estudiando como factor antiinflamatorio inhibiendo el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6. Pese a ello, no hay suficiente evidencia que lo soporte. La lisozima de la clara de huevo es una proteína antibacteriana con amplia distribución en fluidos corporales como lágrimas, saliva y secreciones respiratorias. Esta promueve la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos, inhibe la producción de citocinas por los macrófagos peritoneales y la expresión de los genes IL-6 y TNF- α (17).

Verbena officinalis, planta herbácea nativa del sudeste de Europa, compuesta por agentes fitoterapéuticos como glucósidos iridoides, verbascósido y flavonoides. Se describen efectos antiinflamatorios, antipiréticos, sedantes y anticancerígenos. La verbena es reconocida como segura por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. En un estudio se mostró que sus metabolitos tienen actividad antidiarreica con un alto margen de seguridad, incluida en diarreas de origen infeccioso (18). Durante el embarazo posee propiedades teratogénicas dosis dependiente en murinos, sin embargo, estos no son del todo extrapolables a humanos (19). En cuanto a enfermedades neurológicas, posee actividad anticonvulsiva, ansiolítica y sedante (20). Por último, el extracto de hoja de *Verbena officinalis* tienen actividad antimicrobiana contra bacterias Gram positivas y Gram negativas (Ej. *Yersinia ruckeri*, *Vibrio cholerae* y *Listeria monocytogenes*) (21).

El vino a través de la historia se le ha otorgado también un uso medicinal como jugo de uvas fermentado, confiriéndole el valor de bebida alcohólica. En la antigua Mesopotamia se combinaba con miel para tratar la tos. Los egipcios lo usaban para tratar la debilidad e Hipócrates defendió su uso como desinfectante y sedante. Sus compuestos principales son agua, azúcares, etanol, fenoles, ácido acético

y carboxílico. Se ha demostrado que con un consumo leve a moderado, gracias a los fenoles, se disminuye la agregación plaquetaria, impulsa la fibrinólisis, aumenta el colesterol HDL y previene la disfunción endotelial. Así mismo, el etanol unido a los fenoles confiere actividad tanto antioxidante como antiinflamatoria a esta bebida. (22).

Discusión del documento fuente

El uso de plantas medicinales para las enfermedades humanas es una de las formas más antiguas de manejo médico. La OMS mostró que entre el 65 % y el 80 % de la población mundial usa hierbas medicinales (23). La llegada de la Corona Española al continente americano a finales del siglo XV trajo consigo un intercambio cultural, socio político y medicinal. En cuanto a la receta médica colonial analizada en el presente artículo, la combinación de estos agentes fitoterapéuticos disponibles en el Virreinato de la Nueva Granada era aparentemente útil para calmar el dolor e inflamación como un efectivo emplasto de uso externo. Sin embargo, por las características fisiopatológicas y anatómicas, este no tenía utilidad alguna para el manejo sintomático de esta enfermedad, aún menos su cura. Deben resaltarse los usos empíricos de las plantas medicinales y la capacidad de fundamentar adecuadamente los cuidados requeridos en el tratamiento de los síntomas en un contexto histórico sin bases científicas.

En la actualidad el tratamiento de la apendicitis aguda es quirúrgico, algo nunca imaginado por barberos y boticarios en la Nueva Granada. En la última década se han presentado estudios que proponen manejo con antibióticos como único tratamiento exclusivo en esta patología, los cuales han demostrado una disminución de la tasa de complicaciones, mejor control del dolor y disminución en la estancia hospitalaria (24,25). En la época colonial no se disponía de antibióticos ni de tratamientos quirúrgicos, sin embargo, desconocemos la tasa de éxito de este manejo en la época. Esta tendencia del manejo no operatorio de la apendicitis se desaconseja dado que las tasas de éxito terapéutico en estudios más recientes son del 62 % (28).

CONCLUSIÓN

Desde el virreinato neogranadino se desarrollaron recetas por parte de médicos licenciados y terapeutas empíricos con el fin de tratar la sintomatología o bien curar decenas de enfermedades, siendo una de ellas el mal de costado. A la luz de la literatura médica actual, las características antiinflamatorias, analgésicas y anti-bacterianas determinadas en componentes como la piperina, el jengibre, la lisozima de la clara de huevo, los glucósidos iridoides, verbascósidos y flavonoides, pudiesen explicar la reducción del dolor y de la inflamación por parte de este emplasto de uso externo. Sin embargo, por las características fisiopatológicas y anatómicas de este dolor abdominal, estos no presentan fundamentos para el manejo de esta enfermedad, aún menos su cura. En aquella época se desconocían innumerables fundamentos científicos, hoy establecidos y respaldados por la ciencia para diagnosticar y tratar enfermedades quirúrgicas. Esta tradición cultural, en consecuencia, carece hoy de sustento propiamente científico para el tratamiento médico de patologías digestivas quirúrgicas. Sin embargo, se reconoce que haber podido establecer un tratamiento sintomático que adquirió alguna tradición es un gran logro, así este tenga que ver, eventualmente, con un efecto placebo más psíquico que molecular.

Conflicto de intereses: Ninguno

Financiación: El proceso de investigación y publicación fue financiado por las universidades a las cuales están afiliados los autores.

REFERENCIAS

- Histórico A, María A. Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santa María [Internet]. Unisabana.edu.co. 2020 [cited 16 March 2020]. Available from: <https://www.unisabana.edu.co/unisabana/congresos-varios/archivo-historico/archivo-historico-cipriano-rodriguez-santa-maria/>
- Escobar-Robledo M, et al. Manejo médico de apóstemas mamarios durante el siglo xviii en el Nuevo Reino de Granada. *Rev Senol Patol Mamar*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2020.11.003>
- Lukáš K. The story of Appendix. *Cas Lek Cesk*. 2015;154(4):189-93.
- Seal A. Appendicitis: A historical review. *Can J Surg*. 1981;24(4):427-433.
- Williams GR. Presidential address: A history of appendicitis. With anecdotes illustrating its importance. *Ann Surg*. 1983;197:495-506.
- Young P. La apendicitis y su historia. *Rev Med Chile*. 2014;142:667-672.
- Barcat JA. Sobre la apendicitis aguda: Amyand, Fitz, y unos pocos más. *Medicina (B Aires)*. 2010;70:576-578.
- Amyand C. Of an Inguinal Rupture, with a Pin in the Appendix Coeci, Incrusted with Stone; And Some Observations on wounds in the guts. *Philos Trans R Soc Lond*. 1736;9:329-432.
- Bhattacharya K. Kurt Semm: A laparoscopic crusader. *J Minim Access Surg*. 2007;3:35-36.
- Draughon FA. *Food Technology*. 2004;58:20-28.
- Cowan MM. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12:564-582.
- Gorgani L, Mohammadi M, Najafpour GD, Nikzad M. Piperine - The Bioactive Compound of Black Pepper: From Isolation to Medicinal Formulations. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2017;16(1):124-140.
- P. Ganesh R, Kumar S, Saranraj P. Phytochemical analysis and antibacterial activity of Pepper (*Piper nigrum* L.) against some human pathogens. *Cent Euro J Exp Bio*. 2014;3(2):36-41.
- Semwal RB, Semwal DK, Combrinck S, Viljoen A. Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles from ginger. *Phytochemistry*. 2015;117:554-568.
- Li H, Liu Y, Luo D, Ma Y, Zhang J, Li M, et al. Ginger for health care: An overview of systematic reviews. *Complement Ther Med*. 2019;45:114-123.
- Instituto de estudios del huevo. *El gran libro del huevo*. Madrid: Editorial Everest, S. A.; 2009:34.
- Tagashira A, Nishi K, Matsumoto S, Sugahara T. Anti-inflammatory effect of lysozyme from hen egg white on mouse peritoneal macrophages *Cytotechnology*. 2018;70(3):929-938.
- Sisay M, Bussa N, Gashaw T. Evaluation of the Antispasmodic and Anti Secretory Activities of the 80 % Methanol Extracts of *Verbena Officinalis* L: Evidence From In Vivo Antidiarrheal Study. *J Evid Based Integr Med*. 2019;24:25.
- Fateh AH, Mohamed Z, Chik Z, Alsalahi A, Md Zin SR, Alshawsh MA. Prenatal developmental toxicity evaluation of *Verbena officinalis* during gestation period in female Sprague-Dawley rats. *Chem Biol Interact*. 2019;304:28-42.
- Khan AW, Khan AU, Ahmed T. Anticonvulsant, Anxiolytic, and Sedative Activities of *Verbena*

MANEJO DEL “MAL DE COSTADO”

- officinalis. *Front Pharmacol.* 2016;7:499.
21. Sanchooli N, Saeidi S, Barani HK, Sanchooli E. In vitro antibacterial effects of silver nanoparticles synthesized using *Verbena officinalis* leaf extract on *Yersinia ruckeri*, *Vibrio cholera* and *Listeria monocytogenes*. *Iran J Microbiol.* 2018;10(6):400-408.
 22. Haseeb S, Alexander B, Santi RL, Liprandi AS, Baranchuk A. What's in wine? A clinician's perspective. *Trends Cardiovas Med.* 2019;29(2):97-106.
 23. Fakeye TO, Adisa R, Musa IE. Attitude and use of herbal medicines among pregnant women in Nigeria, *BMC Complem Altern Med.* 2009; 9:53.
 24. Mason RJ, Moazzez A, Sohn H, Katkhouda N. Meta-analysis of randomized trials comparing antibiotic therapy with appendectomy for acute uncomplicated (no abscess or phlegmon) appendicitis. *Surg Infect.* 2012;13(2):74-84.
 25. Simillis C, Symeonides P, Shorthouse AJ, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conservative treatment versus acute appendectomy for complicated appendicitis (abscess or phlegmon). *Surg.* 2010;147(6):818-829.
 26. Salminen P, Tuominen R, Paaajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, et al. Five-Year Follow-up of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Acute Appendicitis in the APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(12):1259-1265.
 27. Collard M, Lakkis Z, Loriau J, Mege D, Sabbagh C, Lefevre JH, et al. Antibiotics alone as an alternative to appendectomy for uncomplicated acute appendicitis in adults: Changes in treatment modalities related to the COVID-19 health crisis. *J Visceral Surg.* 2020;157(3S1):S33-S42.
 28. Prechal D, Damirov F, Grilli M, Ronellenfitch U. Antibiotic therapy for acute uncomplicated appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(6):963-971.

Serpentes, Insecta et Rabiem: manejo de las mordeduras de serpiente, una emergencia médica durante el período colonial

Serpentes, Insecta et Rabiem: management of snake bites, a medical emergency during the colonial period

Juan Coronado-Sarmiento^{1*}, Ignacio Briceño-Balcázar^{2*}, Julio César Martínez-Lozano^{3*}, Eduardo Tuta-Quintero^{4,*,**}

RESUMEN

Durante siglos el ser humano ha desarrollado técnicas y métodos terapéuticos para múltiples enfermedades. Médicos y boticarios en el Nuevo Reino de Granada emplearon procedimientos que empleaban el uso de agentes herbarios y procedimientos como el uso de torniquetes y ventosas con el fin de retrasar o aliviar los síntomas causados por las mordeduras de animales. El virreinato en la Nueva Granada fue un período significativo para el desarrollo de la cultura y la ciencia durante los siglos XVI al XVIII. Al tiempo que avanzaban las expediciones, aumentó la población afectada por la mordedura de animales, por lo que se hizo necesario idear un manejo médico para dicha condición, donde destacaron las descripciones de José Celestino Mutis, quien buscó un abordaje terapéutico a tal estado. En la presente reseña histórica se expondrá el contenido del archivo histórico Cipriano Rodríguez Santamaría de la Universidad de La Sabana, el cual

cuenta con múltiples manuscritos del manejo médico empleada durante el periodo colonial, entre ellos la «Receta contra la mordedura de las víboras, picadura de insectos y mal de rabia».

Palabras clave: Historia de la medicina, recetas médicas, accidente ofídico, *Allium sativum*, *Cinnamomum verum*, *Mikania glomerata*.

SUMMARY

For centuries the human being has developed therapeutic techniques and methods for multiple diseases. Physicians and apothecaries in the New Kingdom of Granada employed procedures that employ the use of herbal agents and procedures such as the use of tourniquets and suction cups to delay or alleviate symptoms caused by animal bites. The viceroyalty in New Granada was a significant period for the development of culture and science during the 16th to 18th centuries. As the expeditions progressed, the population affected by animal bites increased, which made it necessary to devise medical management for this condition, where the descriptions of José Celestino

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.19>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0470-9370>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7300-6401>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0704-472X>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7243-2238>⁴

^{**}Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Chía, Colombia.

^{*}Grupo Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

Recibido: 23 de junio 2021

Aceptado: 24 de agosto 2021

Autor correspondencia: Juan Coronado-Sarmiento
Dirección: Facultad de Medicina Edificio H Kilómetro 7 autopista norte. Campus Universitario puente del común
Tel: +57 322 7886220
Ciudad y país: Chía, Colombia
E-mail: Juancosa@unisabana.edu.co

Mutis stood out, who sought a therapeutic approach to that condition. In this historical review the content of the historical archive Cipriano Rodríguez Santamaría of the University of La Sabana will be exposed, which has multiple manuscripts of the medical management used during the colonial period, among them the "Recipe against the bite of vipers, sting of insects and bad of rabies ».

Keywords: *History of medicine, prescriptions, Ophidian accident, Allium sativum, Cinnamomum Verum, Mikania glomerata.*

INTRODUCCIÓN

La humanidad ha trabajado en diversos campos del conocimiento, entre ellos la medicina en busca del entendimiento de las enfermedades, su fisiopatología y sus tratamientos, por consiguiente, su estructuración científica. El desconocimiento en la medicina antigua acerca de las bases fisiopatológicas de las enfermedades permitió el crecimiento exponencial e indiscriminado del uso de sustancias de origen vegetal principalmente indicados para tratamientos de múltiples entidades sin conocer sus bases farmacológicas, posibles efectos adversos o contraindicaciones. Particularmente, las mordeduras de serpientes han llamado la atención a través de la historia puesto a que son consideradas una emergencia médica potencialmente mortal cuya intervención debe ser rápida y efectiva.

Las serpientes son reptiles carnívoros poiquilotermos, que se distribuyen en la totalidad de la superficie terrestre, exceptuando regiones como el Ártico y la Antártida. Se conocen tres principales familias de serpientes venenosas Elapidae, Viperidae e Hydrophidae (Ahmed y col., 2008). A lo largo de la historia su presencia ha representado una importante carga de accidentes ofídicos en áreas rurales de América Latina, impulsando el desarrollo del conocimiento en el tratamiento a base de agentes naturales de origen mineral, animal o vegetal. Hoy día gracias a la incursión en la farmacoterapéutica e inmunología, dichos tratamientos antiguos han sido parcialmente reemplazados, sin embargo, tiene aún importancia en lugares donde la medicina contemporánea no llega o donde predominan los derechos culturales

de ciertas comunidades que no aceptan otro tipo de abordaje terapéutico.

Colombia es el segundo país con mayor biodiversidad en el mundo, en la que destacan 56 343 especies, de las cuales 9 153 son endémicas (Aldana-Domínguez y col., 2017). De dicha riqueza, se destaca que sea el tercer país con más reptiles y el cuarto con más mamíferos en el planeta. Por lo cual, se considera que las patologías por rabia, y accidentes ofídicos son una problemática de salud pública, especialmente en las áreas alejadas y calurosas del país; donde la presencia de animales salvajes, y el limitado acceso a un sistema de salud pueden conllevar a desenlaces fatales.

La Universidad de La Sabana, posee una colección de recetas médicas utilizadas por médicos y boticarios en el Nuevo Reino de Granada durante el siglo XVIII. Estas describen una mezcla de sustancias medicinales de origen natural: vegetal, animal o mineral. En el presente artículo se analiza el manejo del mal de rabia, picadura de serpientes y mosquitos en el periodo colonial a través de una receta médica. Adicionalmente, se revisa el legado histórico, cultural y médico del uso de estos agentes en la medicina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Durante el Virreinato de la Nueva Granada, se elaboraron manuscritos históricos entre los cuales se encuentran tratamientos médicos de origen vegetal y mineral principalmente. Estos se reconocieron como recetas médicas, en las que se describen de manera detallada el conocimiento sobre posibles efectos y beneficios Fito terapéuticos. Se procedió a realizar una búsqueda documental en el archivo histórico de la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada en la Universidad de La Sabana, en la que se encuentra la «*Receta contra la mordedura de las vivoras, picadura de insectos y mal de rabias*», un claro ejemplo, donde se presenta un tratamiento empleado para el accidente ofídico causado por la familia de serpientes Viperidae (víboras), además se describen signos y síntomas característicos (Figuras 1 y 2).

RESULTADOS



Figura 1. Receta contra la mordedura de víboras.

Fuente: Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría. Biblioteca Octavio Arizmendi

Posada, Universidad de La Sabana, caja 10, carpeta 2. Disponible en: <https://intellectum.unisabana.edu.co/handle/10818/18140>.

A continuación, se realiza la transcripción de manera literal del documento fuente

Receta contra la mordedura de las vivoras

Composicion

Hagase una pasta compuesta de iguales partes de los polvos siguientes:

<i>Espinga</i>	<i>Flor de azufre</i>
<i>Canela</i>	<i>Ajos</i>
<i>Clavos de especie</i>	<i>Piñones</i>

dandole consistencia con una corta cantidad de aceite, y avilla si la hubiese. — Se pueden agregar á esta composicion las yerbas siguientes

<i>la vividera,</i>	<i>la chupadora</i>
<i>la cortadura,</i>	<i>el guaco</i>
<i>la capitana,</i>	

y se guardará dicha pasta bien abrigada para administrarla como se dira despues.

Curacion

en el momento en que alguna persona sea mordida por una vivora se le dara una ligadura,

con un vejucos curado, en la parte superior de la mordedura, si fuere posible; como si lo hubiese sido en una pierna ó brazo afin de evitar que suban el veneno y la inchazon; y si hubiese proporcion se le aplicará una ventosa á la misma mordedura — Por falta de vejucos curado se dara la ligadura con una cuerda

untada de ajos.

Ynmediatamente. y sin la menor pérdida de tiempo que sea posible se le hara tomar un poco de la pasta arriba espresada disuelta en aguardiente, y p. su defecto en agua; haciendo uso de ellas segun los casos, en las dosis siguientes:

<i>para un negro</i>	<i>para una mujer</i>	<i>2 granos</i>
<i>para un blanco</i>	<i>preñada</i>	<i>1 grano</i>
<i>para un indio</i>	<i>3 granos</i>	<i>½ grano</i>
	<i>cada grano del</i>	
	<i>tamaño de un</i>	
	<i>garvanzo</i>	

y enseguida se hara tomar al paciente en agua fria.

Estas dosis deben aumentarse o disminuirse segun la calidad del veneno y disposicion del enfermo; y aun repetirse una hora despues en caso

que con la proma toma no hayan desaparecido los sintomas y sobre todo el dolor de cabeza que es el principal.

Para evitar ó hacer decender la inchason si la hubiere le hara al paciente una incision cutania en la parte inferior y opuesta á la mordedura, y se le aplicará sobre esta incision un poco de la pasta ó un tejo de olla nueva, y despues se le dará un baño de agua amarga, o en su defecto de agua comun tibia.

Si se nota que el enfermo arroja mucha sangre p. la boca, narices, etc., por exeso de la docis de la pasta que se le haya administrado; se le hara vever agua tibia y vomitar.

Si le resultase cancer se le bañará con cosimto.de oja de guayaba dulce, mezclado con aguardiente, y despues se le aplicará un tejo de olla nueva, concluyendo la curacion con hecharle en esa parte pedazos de un mate de orozuz raspado, ó de yerba amarga.

Si el paciente padece retencion de la orina se le hara caminar, sin que advierta el objeto.

Para contener el vomito de sangre en un mordido de vivora, es muy bueno hacelre beber agua de amoniaco.

Ultimante. se le pondrán lavatibas de agua de mansanilla con raspadura ó miel de caña, para que evacue la sangre extravasada.

Entendiendo la mordedura de víbora en la medicina Neogranadina

Desde el siglo XVII se han descrito enfermedades cuyo origen era por agresiones de animales, o, que accidentalmente fueron transmitidas por algunas especies al hombre (zoonosis), descritos con términos que perduran hasta nuestros días, por ejemplo, el de rabia, derivado del término “*raviem*”, y que era entendido de dos formas: como locura, y, como el ronco de los animales cuando tienen rabia (Álvarez, 2005).

Corría el año 1804, cuando José Celestino Mutis, con base en sus investigaciones, realizó la estructuración del programa de médicos cirujanos del Virreinato (Alvarez, 2005). Dichos cambios no sólo generaron un cambio en la práctica médica, sino también en la farmacia militar e impulsó la investigación y el desarrollo de la botánica, de ahí, que fuesen ampliamente

conocidos.

La obra de Mutis, descrita en *Diario de observaciones* (Puerto-Sarmiento, 1988), expone principalmente sus hallazgos relacionados con paisaje y flora, pero también describe prácticas médicas *vulgares*, como la asociación del *sereno* (entendido como el período entre las 17:00 y las 20:00), con enfermedades respiratorias.

De igual manera, descrita en *Memoria de la primera época sobre insectos, aves, ofidios, plantas y fósiles del Nuevo Reino de Granada* (Hernández, 1983), se encuentra la alta incidencia de mordeduras por animales, especialmente por serpientes. También se explica en detalle el uso del *guaco* (*Mikania glomerata*, *Mikania guaco* y *Mikania laevigata*.), y las propiedades curativas de esta planta en esta patología, particularmente de la Mikania Guaco, que ha sido descrito en varios textos, incluyendo *El herbario de las misiones* (Arana, 1898), producto del aprendizaje de los exploradores europeos al interactuar con los guaraníes, reportando esta planta como un poderoso antiofídico ante la mordedura de serpientes, dadas sus múltiples componentes, incluyendo actividad bactericida, con efecto *in vitro* contra algunos estreptococos, incluyendo el *S. mutans*, además de tener efectos antimuscarínicos secundario a su alta concentración de cumarina, con uso sobre el manejo de la enfermedad ácido péptica, y la presencia de ácidos diterpénicos, que inhiben el crecimiento de tejidos epiteliales, pero además, limitan la acción de algunas enzimas, incluyendo coagulasas y metaloproteinasas, lo que explica su acción antiofídica (Giovaninni y col., 2017), sin embargo, todas estas pruebas han sido en modelos *in vitro*.

Dicha terapia es descrita con base en la práctica realizada por personas afrodescendientes al borde del río Magdalena (Hernández, 1983), y que Mutis, ratificaría en varias cartas hacia la corona española; validadas a través de un experimento realizado por colaboradores de la expedición botánica, Pedro Fermín de Vargas y Francisco Javier Matis.

De la obra de Adriana María Álzate Echeverri (Hernández, 1983), *Los manuales de salud en la Nueva Granada (1760-1810) ¿El remedio al pie de la letra?*, se extrae el siguiente fragmento descriptivo del experimento realizado por Pedro

Fermín de Vargas y Francisco Javier Matis: “*En una ocasión, Pedro Fermín de Vargas consumió el zumo de las hojas de la planta, sujetándose a la práctica con la cual los negros hacían sus curaciones. La operación se desarrolló de la siguiente manera: Vargas bebió dos cucharadas de dicho zumo preparado por un negro curandero, luego este último le hizo ocho incisiones (una en cada pie, otra en el índice y en el pulgar de cada mano y las dos últimas en el pecho); cuando la sangre ya empezaba a manar por las heridas, el negro derramó encima de ellas un poco del zumo y luego procedió a frotar cada herida con la hoja. Después de realizada esta operación, los negros decían que la persona podía considerarse “curada”, o sea, en capacidad de tomar cualquier serpiente sin correr peligro por su mordedura. Así lo hizo Vargas inmediatamente. Cogió una serpiente entre sus manos, sin que el reptil experimentase gran irritación. Luego se la pasó a Francisco Javier Matis, quien la agitó de tal manera que el animal terminó mordiéndolo y sacándole un poco de sangre. El negro que los acompañaba, dando muestras de gran serenidad, frotó a Matis con las hojas de la planta, asegurándole que no había peligro. En efecto, nada vino después de esa mordedura, “quedando todos convencidos—dice Mutis— de la bondad del remedio y deseosos de su propagación en beneficio de la humanidad”.*

Lo anterior, en referencia al nuevo mundo, donde en otros virreinos como en el Perú, en México, o el virreinato del Río de la plata—región rica en especies de serpientes (Giambelluca, 2015) — no se ha encontrado documentación del manejo de estas patologías; sin embargo, en la Europa Continental, se realizaban múltiples descripciones médicas, donde el uso del *Alkali volátil* estaba ampliamente difundido (Echeverri, 2005). Además, en varios textos, destacando la *Encyclopedia Metódica* el uso descrito del *Alkali* como método curativo de las mordeduras de víbora, y que destaca con los textos locales de finales del siglo XVIII y XIX, donde únicamente mencionaban procesos similares como las mordeduras por otros animales o el desarrollo de rabia, descrita como alteración del *control*, o *locura* (Gómez y col., 2005).



Figura 2. Receta médica frente al manejo de patologías de carácter ofídico.

Fuente: Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría. Biblioteca Octavio Arizmendi. Posada, Universidad de La Sabana, caja 10, carpeta 2. Disponible en: <https://intellectum.unisabana.edu.co/handle/10818/18140>.

A Continuación, se realiza la transcripción de manera literal del documento fuente

Mordedura de víboras: Se colocará en la parte superior de la herida *Álcali volátil*, y se hará tomar al paciente diez gotas del mismo *Álcali* en un vaso de agua. De igual forma se repetirá de tres entre horas el primer día, y más frecuentemente si el paciente se encuentra en peor estado, o si se asocia sudor frío. Si, alrededor de la mordedura, esta se hincha; será de carácter obligatorio la realización de la embrocación, o el lavado de esta área con *Álcali volátil*, continuando su uso interno en cortas dosis, de acuerdo con la indicación de la página 60 y siguiente impreso.

Picaduras de insectos: Se aplicarán gotas de *Álcali volátil* en el área afectada, de acuerdo como se demuestra en la página 64 y 65 del citado impreso.

Mal de rabia: Se pondrá sobre la mordedura compresas o almohadillas con *Álcali volátil*, y tomará el paciente doce gotas de *Álcali* en medio vaso de agua, siguiendo las demás indicaciones de acuerdo con lo dispuesto en la mordedura de víbora, al modo en que se muestra en la página 76 y siguientes de la mencionada obra, que se halla en la *Imprenta Real de la Gazeta*, publicada de orden superior.

Nota: Esta indicación se ha traducido de la segunda edición del original francés, en la que se ha añadido el mismo autor Mr. Sage.

Boticas, boticarios y médicos neogranadinos (Medicina y terapéutica neogranadina)

En el Nuevo Reino de Granada las prácticas médicas eran limitadas principalmente a conocimientos empíricos traídos por la Corona Española al continente americano a finales del siglo XV. Los médicos neogranadinos eran entrenados en la labor de diagnosticar y generar un tratamiento. Boticas médicas manejadas por boticarios (personal con amplio conocimiento en plantas y otras sustancias medicinales utilizadas en aquella época pero que no tenían la facultad del médico para diagnosticar o generar tratamiento (Pico, 2015), (Osorio, 2013), eran conocidas como establecimientos en donde se desarrollaban y dispensaba agentes medicinales de origen animal, vegetal y mineral, nombrados en las recetas médicas.

Los agentes medicinales eran en su gran mayoría importados desde el viejo continente a un alto costo, impidiendo su distribución en la totalidad de la población (Pico, 2015). Sin embargo estas órdenes médicas neogranadinas no representan únicamente una mezcla de agentes medicinales, de acuerdo con la receta, el manejo de la mordedura de víbora involucraría como medida no farmacológica un torniquete elaborado con un bejuco y en lo posible la succión del veneno con una ventosa con el fin de minimizar la cantidad de veneno liberado por la serpiente e interrumpir la circulación sistémica al nivel de la mordedura para así evitar una propagación más rápida, sin embargo, hoy día sabemos el uso de torniquetes puede resultar en necrosis isquémica, lo cual sería contraproducente ya que no se garantiza detener la propagación del veneno y se corre un gran riesgo de que la extremidad resulte terriblemente afectada.

DISCUSIÓN

Desarrollo de la fitoterapia basada en especímenes nuevos

Al pasar del tiempo y ante la necesidad de ampliar la cobertura, se iniciaron investigaciones

dirigidas a obtener mayor conocimiento sobre las propiedades farmacológicas de plantas y minerales autóctonos, la más importante de esas investigaciones fue la expedición botánica del Nuevo Reino de Granada, dirigida por José Celestino Mutis (1732-1808), quien viajó al Virreinato de la Nueva Granada como médico del Virrey Pedro Messía de la Cerda (1700- 1783) (Martínez y Matís, 2011).

En la receta médica (Figura 1) colonial analizada en el presente artículo, la combinación de Flor de azufre, ajos, canela entre otros, evidencia un tratamiento que visto a la luz de los conocimientos actuales es rudimentario y poco efectivo pero que no resta importancia al intento de hallar una terapéutica óptima y adecuada ante una emergencia médica. El ajo (*Allium sativum*) se utilizó por la civilización griega en el manejo de patologías respiratorias, además, el gran médico, farmacólogo y botánico mencionó utilidad en las mordeduras de víboras y serpientes en forma de emplasto (Font, 1990). El alto contenido de fructosanas, garlicina, sulfóxido de alilcisteína, peroxidasa, lisozima, adenosina, hierro, sílice, azufre, yodo, selenio y vitaminas, constituyen una actividad antioxidante, antiinflamatoria, antiagregante entre otras propiedades benévolas del ajo (Saz-Peiró y Tejero-Lainez, 2020). Por otro lado, la canela (*Cinnamomum verum*) fue utilizada por miles de años en Asia en el manejo de múltiples enfermedades. En la actualidad ambos son respaldados por una actividad biológica antimicrobiana, antioxidante, inmunomoduladora entre otros (Ide y Lau, 2001; Shen y col., 2012)

Desde esa perspectiva, y ante la evidencia de que población amerindia estaba expuesta a peligrosas especies de serpientes (Torres-Carvajal y Hinojosa, 2020), los tratamientos a base de plantas y otro tipo de sustancias aunque no brindan la eficacia terapéutica y la seguridad de los tratamientos actuales les permitieron sobrevivir a estas amenazas y aprender a coexistir en un mismo hábitat, conociendo los efectos de su mordedura e ideando algún tipo de protocolo ante un accidente ofídico en ese entonces. Bajo esa perspectiva, la medicina neogranadina constituyó una mezcla entre los conocimientos traídos por la corona y la medicina tradicional desarrollada por los nativos indígenas de la cual hubo mucho que aprender, estas comunidades eran quienes conocían las propiedades de las plantas del

nuevo mundo, una medicina que muchas de esas comunidades conservan todavía. En la actualidad, el tratamiento basado en extractos de agentes herbarios sigue siendo atractivo para la investigación médica. Las plantas *Leucas aspera* o *Hemidesmus indicus* han arrojado resultados prometedores, neutralizando el veneno de las serpientes *Naja naja* y *Naja kaouthi* respectivamente (Gopi y col., 2014; Chatterjee y col., 2006).

En la receta médica (Figura 2) analizada, el uso del *guaco* es conocido como una forma natural para el manejo de las mordeduras de serpientes. En varios escritos, Mutis presenta sus resultados, en donde evidencia una alta eficacia de la infusión de la hoja para la cura de sintomatología similar a la descrita en la fórmula, sin embargo, en textos europeos, se describe el uso del álcali volátil como cura a las mordeduras (Mallent y col., 1788).

El *Alkali volátil*, que corresponde a del cloruro de amonio (NH_4) (Echeverri, 2003), actualmente ha sido utilizada en sales y soluciones de uso tópico, debido al efecto anestésico leve que genera y de capacidad antipruriginosa, por lo cual, se entiende su uso manejo de heridas y mordeduras. De igual manera cabe destacar la baja presencia de serpientes venenosas en el territorio actualmente representado por Colombia y Brasil (272 en Colombia, 47 venenosas), por tanto, se infiere que la mayoría de los pacientes afectados por mordeduras de reptiles no tuvieron mayor compromiso.

El uso de plantas como el guaco, fue comparado de los estudios de Mutis con Tonnent (Maisch, 1885), un científico británico, quien describió el uso de una planta denominada *senega*, con resultados similares a los expuestos por Mutis, donde se elimina la sintomatología del paciente, y era entendido como curado.

Actualmente se sabe que el uso de estas hojas, al igual que el del álcali volátil cumplía un rol sintomático de las enfermedades, con base en que dichas *drogas* no intervienen de manera directa sobre los agentes virales (rabia) o químicos (enzimas) de los venenos; sin embargo, cabe destacar el hecho de que se exista una amplia descripción de su uso, que estos avances han favorecido al desarrollo médico de manera bidireccional (desde y hacia Europa), y el impacto que tuvo en las investigaciones en el territorio

de la Nueva Granada.

Avances en el manejo de las mordeduras de serpientes

En 1869, el científico Albert Calmette marcó el inicio de un tratamiento sumamente efectivo e inicio del manejo de accidentes ofídicos en la era moderna basado en estudios inmunológicos inspirado en el descubrimiento de las antitoxinas (Squaiella-Baptistão y col., 2018). Los sueros antiofídicos funcionan por medio de anticuerpos capaces de neutralizar el veneno, procedimiento conocido como seroterapia y similar al utilizado por la vacuna antitetánica (Alangode y col., 2020) Ahora bien, vale la pena recordar que los accidentes ofídicos suelen ocurrir en sitios rurales y ello dificulta la disponibilidad del suero antiofídico o medicina moderna efectiva, por tanto un gran número de pacientes con previo tratamiento con sustancias herbarias en ocasiones representa un problema importante de salud pública debido al posible empeoramiento de los síntomas antes de llegar al centro asistencial. (Jiménez y col., 2015; Fry, 2018).

CONCLUSIÓN

El manejo de las picaduras de insectos y/o mordeduras de animales a través de agentes de origen vegetal o mineral durante el periodo colonial fue una de las medidas más empleadas. En aquel entonces, dicha medida fue de gran utilidad en un periodo histórico donde la evidencia científica era escasa, destacando el valor del médico y su juicio para brindar alivio al dolor o síntomas asociados al accidente. Se debe destacar la valerosa labor de médicos y boticarios quienes lograron establecer un manejo inmediato ante tan peligrosas condiciones que se presentaba en población amerindia.

Conflicto de intereses: Ninguno

Financiación: El proceso de investigación y publicación fue financiado por las universidades a las cuales están afiliados los autores.

REFERENCIAS

1. Ahmed S, Ahmed M, Nadeem A, Mahajan J, Choudhary A, Pal J. Emergency treatment of a snake bite: Pearls from literature. *J Emergencies, Trauma Shock*. 2008;1(2):97.
2. Aldana-Domínguez J, Montes C, Martínez M, Medina N, Hahn J, Duque M. Biodiversity and Ecosystem Services Knowledge in the Colombian Caribbean. *Trop Conserv Sci*. 2017;10:194008291771422.
3. Alvarez T. José Celestino Mutis y los estudios médicos en la Nueva Granada. *Iatrea*. 2005;18(2):218-224.
4. Puerto-Sarmiento F. La Ilusión Quebrada, botánica, sanidad y política científica en la España ilustrada. España. Serbal. 1988.
5. Hernández de Alba, G. Diario de Observaciones de Don José Celestino Mutis, 2 tomos. Bogotá. Instituto Colombiano de Cultura Hispánica. 198. 1983.
6. Arana PN. Los herbarios de las misiones del Paraguay. 1898:1-76.
7. Giovannini P, Howes MR. Medicinal plants used to treat snakebite in Central America: Review and assessment of scientific evidence. *J Ethnopharmacol*. 2017;199:240-256.
8. Giambelluca LA. Serpientes bonaerenses.pdf. 1sr ed. Editorial de la Universidad de la Plata, editor. Buenos Aires. 2015:4-71.
9. Alzate Echeverri AM. Los manuales de salud en la Nueva Granada (1760- 1810) ¿El remedio al pie de la letra? *Front la Hist*. 2005;10:209-252.
10. Gómez-Ortega C, Sage BG. Experiencias con que se prueba que el alkali volatil fluido es el remedio mas eficaz en las asphyxias ó muertes aparentes de los Ahogados, y Sofocados del tufo del carbon. España. Imprenta Real de la Gazeta 1777. Retrieved August 18, 2021, from <http://simurg.bibliotecas.csic.es/viewer/image/CSIC000723535/8/#head>
11. Pico RP. Las boticas en el nuevo reino de granada a finales del período colonial: El lento camino hacia la modernidad. *Rev Med*. 2015;37(3):223-241.
12. Osorio Oliveros, M. La botica neogranadina de la Compañía de Jesús: un laboratorio para explorar prácticas médicas en la provincia de Santafé, primera mitad del siglo XVIII. *Historia y Memoria*. 2013;(6):143-169.
13. Tuta-Quintero E, et al. El guaco: un agente vegetal utilizado en el Nuevo Reino de Granada contra los síntomas generadospor afecciones del sistema músculo-esquelético. *Rev Colomb Reumatol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.3.001>
14. Font Quer, P. Las plantas medicinales. El Dioscórides renovado. 12ª Eedición Barcelona. Editorial Labor, 1990.
15. Saz Peiro P, Tejero Lainez MC. El ajo “allium sativum”. Vol. 14, *Medicina Naturista*. 2020;14:123-126.
16. Ide N, Lau BH. Garlic compounds minimize intracellular oxidative stress and inhibit nuclear factor- κ B activation. *J Nutr*. 2001;131(3s):1020S-6S.
17. Shen Y, Jia L-N, Honma N, Hosono T, Ariga T, Seki T. Beneficial Effects of Cinnamon on the Metabolic Syndrome, Inflammation, and Pain, and Mechanisms Underlying These Effects – A Review. *J Tradit Complement Med*. 2012;2(1):27-32.
18. Torres-Carvajal O, Hinojosa KC. Hidden diversity in two widespread snake species (Serpentes: Xenodontini: Erythrolamprus) from South America. *Mol Phylogenet Evol*. 2020;146:106772.
19. Gopi K, Renu K, Jayaraman G. Inhibition of Naja naja venom enzymes by the methanolic extract of *Leucas aspera* and its chemical profile by GC–MS. *Toxicol Reports*. 2014;1:667-673.
20. Chatterjee I, Chakravarty AK, Gomes A. Daboia russellii and Naja kaouthia venom neutralization by lupeol acetate isolated from the root extract of Indian sarsaparilla *Hemidesmus indicus* R. Br. *J Ethnopharmacol*. 2006;106(1):38-43.
21. Mallent J, Sancha A, Daubenton LJM. Encyclopedia metódica: Historia natural de las aves. Madrid: Antonio de Sancha; 1788.
22. Echeverri AMA. Las experiencias de José Celestino Mutis sobre el uso del Guaco como Antiofídico. *Fed Int Universidades Católicas (FIUC)*, París. 2003;2:257-280.
23. Maisch JM. «Botanical Medicine and Sundry. On an indigenous species of Croton». *Ame J Pharm*. 1885;57(12):1885.
24. Squaiella-Baptistão CC, Sant’Anna OA, Marcelino JR, Tambourgi D V. The history of antivenoms development: Beyond Calmette and Vital Brazil. *Toxicon*. 2018;150:86-95.
25. Alangode A, Rajan K, Nair BG. Snake antivenom: Challenges and alternate approaches. *Biochem Pharmacol*. 2020;181:114135.
26. Vásquez J, Alarcón JC, Jiménez SL, Jaramillo GI, Gómez-Betancur IC, Rey-Suárez JP, et al. Main plants used in traditional medicine for the treatment of snake bites in the regions of the department of Antioquia, Colombia. *J Ethnopharmacol*. 2015;170:158-166.
27. Fry B. Snakebite: When the Human Touch Becomes a Bad Touch. *Toxins (Basel)*. 2018;10(4):170.

Semblanza de la Promoción de Médicos 1962 de la Universidad Central de Venezuela

Semblance of the Promotion of Physicians 1962 of the Universidad Central de Venezuela

Leopoldo Briceño-Iragorry

Fuimos 257 jóvenes que un 21 de agosto de 1962 recibimos el título de Médico Cirujano de manos del Rector Francisco De Venanzi. Nuestra Promoción tomó el nombre de Centenario Luis Razetti, en honor a uno de los fundadores de la Academia.

Con el pasar de los años hemos ingresado a la Academia Nacional de Medicina, un buen número de ellos a nombrar: Elsa Báez, Claudio Aoun S, Rafael Apitz C, David Lobo K, Felipe Martín Piñate, Víctor Ruesta E, Horacio Vanegas F y quien escribe esta reseña (LBI).

Usando parte del discurso de nuestro compañero Vanegas con motivo de nuestros primeros 50 años de graduados en el seno de la Academia Nacional de Medicina, hemos vivido quizás el más grande brinco en la evolución de la medicina en toda la historia a saber:

- En ese año se entregó el Premio Nobel a los descubridores de la estructura de los ácidos nucleicos y el mecanismo de la transmisión hereditaria a Watson, Crick y Wilkins.
- Los principios biofísicos de la generación y transmisión del impulso nervioso, la liberación de los neurotransmisores en la sinapsis y su efecto, excitatorio o inhibitorio, sobre las neuronas posinápticas y las fibras musculares.
- Los mecanismos de la visión, desde la bioquímica de los foto-receptores hasta la conformación y el desarrollo de los circuitos neuronales de la corteza visual.
- La interpretación celular del código genético, el control genético de la síntesis de las proteínas y los virus, el mecanismo de replicación de los virus, los virus inductores de cáncer, la interacción entre estos y el material genético de la célula hospedera, el descubrimiento del virus del papiloma humano y su papel causal en el cáncer de cuello uterino, y el descubrimiento del virus del SIDA.
- Los avances en el tratamiento hormonal del cáncer de próstata; el mecanismo de acción de las hormonas; el desarrollo y control del sistema inmune, la generación de la diversidad de los anticuerpos.
- Las hormonas peptídicas hipotalámicas que regulan a las hormonas hipofisarias.
- El uso de la Ecografía, la invención de la

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.20>

ORCID 0000-0001-6602-2606,

Sillón VIII Individuo de Número
E-mail: lbricenoi@gmail.com

Recibido: 27 de agosto 2021
Aceptado: 2 de septiembre 2021

Tomografía axial y la Resonancia Magnética.

- El avance en los trasplantes de órganos como corazón, intestino, pulmones.
- Las estructuras moleculares de la superficie celular que regulan las reacciones inmunológicas, Premio compartido por tres investigadores entre los cuales está Baruj Benacerraf, un cerebro fugado de Venezuela.
- El descubrimiento de los priones, una nueva forma proteica patógena y transmisibles; el óxido nítrico como regulador cardiovascular; los mecanismos moleculares del aprendizaje y la memoria; el papel del *Helicobacter pylori* en la gastritis ulcerosa; la inducción de modificaciones génicas mediante el uso de células madre; y la invención de la fertilización *in vitro*.
- El uso de hormonas con fines anticonceptivos, o sea, la píldora que causó una revolución social y fue determinante para la emancipación de la mujer; la intensa y universal lucha anti tabáquica, muy exitosa pero todavía incompleta; el énfasis mundial sobre la calidad de la alimentación, en pugna con el auge de la comida chatarra; la cirugía endoscópica, robótica y teledirigida.
- La secuenciación del genoma humano y sus consecuencias para uso diagnóstico y terapéutico, este último todavía experimental; el descubrimiento de los opioides endógenos, es decir, nuestra propia morfina, y, más tarde, de los cannabinoides endógenos, es decir, nuestra propia marihuana, y su papel en la regulación endógena del dolor y en los mecanismos de acción de los analgésicos; y el desarrollo de nuevos métodos y equipos para diagnóstico tales como fluorescencia, el Western blot, los secuenciadores de genes, la PCR (reacción en cadena de polimerasa), el FACS (selector de células activado por fluorescencia), el RFLP (polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción), y el RAPD (análisis aleatorio de ADN polimórfico).

Pero todo no es brillo ya que hemos visto la aparición de nuevas enfermedades como el SIDA, la gripe aviar y ahora el Coronavirus que nos afecta actualmente. La absurda universalmente difundida resistencia a los antibióticos, antiparasitarios y anticancerígenos, además del resurgimiento

de enfermedades ocasionales o endémicas que habían sido controladas y erradicadas como la tuberculosis, malaria, leishmaniosis, dengue y Chagas entre otras.

Hemos, en estos 59 años, como dijo el renombrado poeta español, Don Antonio Machado, construido un camino al haber andado con mucho optimismo, parte de nuestra vida, donde se han conjugado el hogar familiar, templo de decoro, moral y comprensión. Nuestros pacientes que han acudido a nosotros para mitigar su enfermedad y en busca de orientación y consejos y a quienes hemos entregado nuestro servicio humanístico con beneficencia y desinterés como aconsejaba el apóstol de la medicina José María Vargas a sus alumnos y considerándolos como un todo según la concepción general de la medicina antropológica de Von Wizaeker y Pedro Laín Intriago, o como nos enseñaron los maestros Carlos Gil Yépez y Otto Lima Gómez quienes enfatizaban: “el profesional de la salud debe interpretar al paciente enfermo como a un semejante en estado de necesidad, el cual necesita ayuda no solo técnica, sino en todas las dimensiones que constituyen la persona humana: física, psicológica, socio-cultural y espiritual, refiriéndose esta última a los valores superiores de cada quien. En razón de este planteamiento medular, es que debemos mantener la tesis de que la formación del médico debe incluir los elementos necesarios de las ciencias humanas para que podamos establecer un análisis holístico del paciente, y en vez de atender individuos o usuarios casi anónimos tratar a personas con el debido respeto a su dignidad”. Nuestro servicio comunitario de entrega a través de instituciones públicas y privadas con espíritu filantrópico para el engrandecimiento de la patria. Nuestros ímpetus docentes para compartir conocimientos y experiencias a través de la Cátedra, de la formación personal del alumno y de la divulgación científica y periodística.

Tuvimos distinguidos maestros como: Oropeza, Pifano, Fernández Moran, Coronil, Briceño Iragorry, Izaguirre, Granier, Bruni Celli, Puigbó, Castillo, Pérez Carreño, González Celis, Imber, Baquero González, Méndez Castellano, Hernández Rodríguez, Rodríguez Escobar, Yerena, Montbrun, Agüero, Benaim Pinto, León Chechini y muchos otros más.

Pienso que es el momento de hacer un alto en el medio del recuerdo, por todos aquellos compañeros que ya no nos acompañan en términos físicos, pero su presencia la sentimos de múltiples maneras y en diversas ocasiones. Para ellos, nuestro cariño a través del espacio y el tiempo.

En su discurso de 50 años la compañera Omaira Wagner mencionó una frase de Vargas que la copio acá, “todos los hombres son aptos para perpetuar la especie, la naturaleza forma y escoge a aquellos que son dignos de perpetuar la idea”.

Nos preguntamos si hemos cumplido con la misión asignada por nuestros maestros en las escuelas donde nos formamos, respondo en forma afirmativa, he considerado nuestra profesión noble, humanitaria y ética, hemos ejercido la disciplina científica y académica que aprendimos, y lo más importante resolvimos los problemas de nuestros paciente, con visión pedagógica y social, diagnósticos inmediatos y acertados, con una terapéutica oportuna, precisa, eficiente y curativa, conservando todos los preceptos bioéticos que nos enseñaron.

Usando palabras de mi compañero Claudio Aoun en los 50 años de graduado en el seno de la Academia (sic): “El tiempo ha pasado muy rápido, cada uno era diferente, cada cual, con una trayectoria distinta, con grandes expectativas, con un gran espíritu para luchar por nuestros ideales y el mismo interés de aprender más, de analizar y razonar los planteamientos sobre diversos aspectos de la salud humana, la vida nos fue enfrentando a diversas situaciones éticas. La Madre Teresa de Calcuta, ícono de la bondad, Premio Nobel de la Paz, manifestó en 1979 “Voy a pasar por la vida una sola vez, por eso cualquiera cosa buena que yo pueda hacer o alguna amabilidad que pueda proporcionarle a algún ser humano, debo hacerlo ahora, porque no pasaré de nuevo por aquí”.

Usando palabras de mi amigo Rafael Muci (sic) el día que celebramos los 50 años de graduados, “cuan diferente a la tristeza de hoy día, que contrasta con la alegría de nuestros queridos colegas en sus experiencias profesionales. Nuestros hospitales se encuentran sumidos en la ruina y destartalados, esos que fueron nuestras querencias y que ahora hemos olvidado, que no hemos sabido defender ni promover. Nos duele un

gremio médico disgregado y desunido, al garete y sin defensas, sin autoridad representativa...”

¿Quiénes estamos en la Academia Nacional de Medicina?, empezamos por la dama:

Elsa Baez de Abreu (MC), parasitóloga, oftalmóloga: entrenada en Parasitología médica en el Instituto de Medicina Tropical (UCV); profesora universitaria Titular de la Catedra de Parasitología de la Escuela Vargas; Epónima de numerosas promociones de parasitólogos EV. Miembro de numerosas Sociedades científicas nacionales y extranjeras. Numerosos Premios.



Claudio Aouin Soulie (IN). Expresidente de la Academia, distinguido Traumatólogo y Ortopedista, Doctor en Ciencias Médicas de la Universidad de Carabobo 2003. 2003 y 2012. Se gradúa de Doctor en Ciencias Médicas Universidad de Carabobo 2003 con su Tesis “Enfermedad de Legg Calvé Perthes”. Durante 25 años es Profesor de posgrado ULA-Unidad Docente Asistencial de Ortopedia y Traumatología; Profesor de cursantes de posgrado Fisiatría MSAS Junta de Beneficencia del DF, Caracas. Cursó posgrado en el Hospital Vargas de La Guaira y Adjunto del mismo por 27 años, Hospital San Juan de Dios de Caracas donde llegó a ser Jefe de Servicio de Traumatología y Director Médico del mismo durante 11 años, 25 años profesor de Posgrado

de Traumatología de ULA-Unidad docente; Miembro de la SICOT (Sociedad Internacional de Cirugía Ortopédica y Traumatología) de la SVCOT (Sociedad Venezolana de Cirugía Ortopédica y Traumatología); Titular de la Sociedad Latinoamericana de Traumatología y de la Sociedad Argentina y Colombiana; Miembro de la Sociedad Internacional de Podología. Titular de numerosas Sociedades nacionales e internacionales de Traumatología y Ortopedia. Presidente de la Sociedad Médica del Hospital San Juan de Dios 1973-1983 y 1993-1997; Miembro de varias Comisiones de la SVCOT, (credenciales 2002-2004). Dictó la Conferencia Razetti, 2013 “Razetti en la traumatología y ortopedia” y la Conferencia sobre el Dr. José María Vargas en la Academia Nacional de Medicina. Numerosas condecoraciones nacionales y extranjeras.



Rafael Apitz Castro (IN), investigador, ha trabajado en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), donde realizó su curso de posgrado en el área de Bioquímica. Durante 1965-1968 fue Asistente Científico en el Instituto Max Plank de química celular en Múnich Alemania; Investigador Titular Emérito del IVIC. Activo en Investigación en el Centro de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de Maastricht, Holanda. Ha sido investigador Asociado de la Universidad de Delaware, Universidad de Laborisiere, Paris y Fellow de la Fundación Guggenheim del Hospital Mount Sinaí, New York; Investigador principal en el grupo Synapse asociado a la Universidad de

Maastricht, Holanda. Ha recibido el Premio de Ciencia Lorenzo Mendoza Fleury. Es miembro de la Sociedad Americana de Bioquímica y Biología Molecular, de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia y de la Academia Latinoamericana de Ciencias. Pertenece al Cuerpo Editorial de las revistas especializadas Platelets y Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis. Numerosas sociedades nacionales e internacionales avalan sus méritos. Trabaja en la bioquímica y farmacología de la coagulación y trombosis sanguíneas.



David Lobo K (IC). Distinguido pediatra, posgrado en Pediatría en el HUC 1965-1967, Miembro activo de la Sociedad Venezolana de Pediatría y Puericultura (SVPyP) desde 1967, Miembro de la *American Medical Association* desde 1968, Interno y Residente del Children's Hospital de Boston 1967-70, Jefe de residentes de Pediatría del mismo Hospital 1970-71, Fundador del servicio de pediatría del *Centro Médico Docente La Trinidad* (CMDLT) 1967, Fundador del servicio de Adolescentes del mismo centro; Pediatra del Instituto Médico La Floresta desde su fundación 1973; Acción Voluntaria de Hospitales desde 1973-1990; Miembro de American Academy of Pediatrics desde 1971; Pediatra del Hospital Carlos J Bello 1972-1974; Profesor de Pediatría Preescolar de la Universidad Metropolitana 1976-77; Associate Member de Harvard Medical Alumni Ass., desde 1979; American Board of Pediatrics desde 1984; Fellow in Medicine en el Children Hospital Boston, 1978.



Felipe Martín Piñate (IN). Distinguido Neumólogo y Cirujano de tórax; Postgrado de Neumonología en 1965-67; Doctor en Ciencias Médicas de la Universidad de Carabobo (UC) 2006; Residencia quirúrgica en el Hospital Simón Bolívar; Fundamentos Filosóficos de las Ciencias Médicas en la UC, 2003; Epistemología de las Ciencias Médicas en la UC, 2003; Bioética, Ciencia y Salud en la UC, 2004; Internado dirigido Hospital Universitario de Caracas, 1962-1963. Médico Residente Hospital José Ignacio Baldó, Cirugía del Tórax 1963-1965. Médico Adjunto al Servicio de Cirugía de Tórax, Hospital José Ignacio Baldó, 1965-1979; Docencia como Docente-Asistencial de postgrado en el Hospital José I Baldó, 1968-1988; Médico Jefe de Servicio de Cirugía de Tórax Hospital José I Baldó; Jefe del Departamento de Cirugía del Hospital José I Baldo 1985-88; Miembro Activo de la American Thoracic Society; autor de numerosas publicaciones médicas en temas de su especialidad; Docente de postgrado de Neumonología Clínica del Hospital José I Baldó 1968-1988 y de Cirugía de tórax en el lapso 1968-1988. Organizador del Foro Reconstrucción Epistémico del Cáncer pulmonar en la Academia Nacional de Medicina.



Víctor Ruesta E (IN). sucedió al Dr. Blas Bruni Celli, presentó su Trabajo de Incorporación el 21 de noviembre de 2013 titulado “La evolución sin fin de la electrofisiología cardíaca. Una visión personal” cuyo Juicio Crítico lo realizó el Dr. Juan J. Puigbó y la Recepción Académica el día 28 de noviembre de 2013 y le dio la Bienvenida el Dr. Harry Acquatella Sillón XVI. Nació en Ansó, España el 30 de noviembre de 1937 (venezolano por nacimiento, llegó a Venezuela a los 18 meses de edad). Doctor en Ciencias Médicas, UCV, 1974 con su tesis titulada “Registros electrofisiológicos de alta frecuencia aplicados a la enfermedad de Chagas”. Faculty Member of Cardiology Section, University of Tennessee, Memphis, EE.UU, 1967-1969. Médico de Salud Pública II (asignado como Investigador en la Sección de Cardiología del Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela, 1969-2006). Médico Cardiólogo del Instituto Médico La Floresta desde 1972 y Coordinador de los Servicios de los Servicios de Telemetría, Electrocardiografía y Cardiología No Invasiva del Instituto Médico La Floresta desde el año 2000. Credencial del ECFMG (*Educational Council for Foreign Medical Graduates*), marzo 1965. Profesor de Electrofisiología, Posgrados de Cardiología y Medicina Interna de la UCV, 1970-1974. Asesor del Grupo de Bioingeniería y Biofísica Aplicada, Universidad Simón Bolívar en 1985. Director Científico de la Revista JAMA en Venezuela, 1978-1983. Miembro de la Comisión de Ciencias Médicas Clínicas, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y

Tecnológicas (CONICIT), 1978-1983. Miembro de la Comisión de Electro y Ecocardiografía de la Sociedad Venezolana de Cardiología, 1990. Miembro de la *Fellow of the American College of Cardiology* y Miembro Titular de la Sociedad Venezolana de Cardiología. Numerosos trabajos sobre su especialidad en revistas nacionales e internacionales.



Horacio Vanegas F (IN). Investigador Titular Emérito del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Recibió el título de Médico-Cirujano en la Universidad Central de Venezuela (UCV) y el de Doctor (Ph.D.) en investigaciones cerebrales en la Universidad de Yale (EE.UU.) en 1968 con su tesis titulada "Inhibition of cortically-elicited movement by electrical stimulation of the hippocampus". Sus estudios han dado lugar a más de 100 publicaciones (27 de ellas como capítulos en libros especializados), un libro enciclopédico, y más de 30 charlas internacionales por invitación. Es Profesor Titular Jubilado de Fisiología Humana y de Postgrado en la UCV, el IVIC y la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla). Ha sido profesor invitado en numerosos cursos internacionales. Fue Director-Presidente del IVIC, Miembro Principal del Directorio del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT), Director del Centro Latinoamericano de Biología (UNESCO) y Vice Presidente de la Universidad Iberoamericana de Postgrado (Salamanca). Es el Presidente

Fundador de la Asociación Venezolana para el Estudio del Dolor (AVED). designado como Editor Asociado de la revista PAIN, elevado a la categoría de Miembro de Honor de la International Association for the Study of Pain (IASP), y Miembro del Comité Científico del World Pain Congress 1994 - 2013 Asociación Venezolana para el Estudio del Dolor (AVED). Es miembro de la International Association for the Study of Pain (IASP), la International Brain Research Organization (IBRO), la Society for Neuroscience de Norteamérica, la American Association for the Advancement of Science (EE.UU.), y muchas otras sociedades científicas internacionales. Incluido en Who's Who in the World, Who's Who in Science, Men of Achievement, Who's Who in Science and Engineering. Who's Who in International Organizations, Dictionary of International Biography, 2000 Outstanding Scientists of the 21st Century y World Research Database.

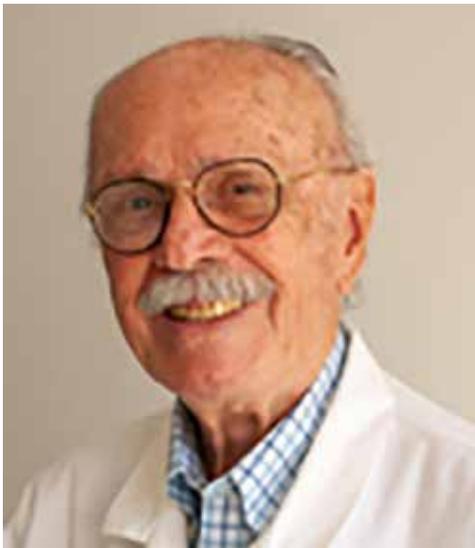


Leopoldo Briceño-Iragorry (IN). Expresidente de la Junta Directiva 2018-2020, Médico Cirujano en agosto de 1962 en la UCV, Instructor por Concurso de la Cátedra de Pediatría, Sección Pediatría Quirúrgica, del Hospital Universitario de Caracas desde 1966 Asistente 1968, Agregado 1974, Asociado 1978, llegando a Profesor Titular en 1981. Jefe de Servicio de Cirugía

Pediatría del Hospital Universitario de Caracas (HUC) desde 1981 a 1988. Doctor en Ciencias Médicas 1979 de la UCV, Tesis sobre “Tumores abdominales en el niño”, Realiza Curso de Posgrado de Cirugía en el Hospital de Niños de México (1969-1970), Beca del CDCH de la UCV. Fundador de la Sociedad Venezolana de Cirugía Pediátrica, 1969 y de la Asociación Venezolana de Cirugía Pediátrica, 1974, llegando a ser su presidente 1979-1981. Miembro de la Asociación Panamericana de Cirugía Pediátrica desde 1972, Vice-Presidente de la misma 1988-1990 y presidente de la misma 1990-1992 y presidente del Congreso de esa Asociación 1992 en Caracas. Ha colaborado como coautor en 13 libros con temas de su especialidad y ha publicado numerosos libros: “Cirugía Pediátrica” (dos ediciones) en colaboración con el Dr. Gastón Calcaño L, “Mini biografías de médicos venezolanos” en colaboración con JJ Puigbó y JE López ambos Académicos; Editor de la Colección Razetti (21 números); Discursos y Trabajos de Incorporación en la Academia Nacional de Medicina. Orden José María Vargas de la UCV.

REFERENCIAS

- Discursos pronunciados en ocasión del quincuagésimo aniversario de la promoción de médicos cirujanos “Centenario Luis Razetti” 1962 Drs. Horacio Vanegas, Honorio Sisiruca Quintero, Rafael Muci-Mendoza, Omaira Wagner de Méndez, Claudio Aoñin Soulie, En Muci-Mendoza R, Briceño-Iragorry L, editores. Colección Razetti. Capítulo 7 Volumen XIII. Caracas: Editorial Ateproca; 2012. p.137-173.
- Briceño-Iragorry NL, Plaza Rivas Francisco (+) Doctores venezolanos de la Academia Nacional de Medicina. Datos biográficos (2ª edición) Ateproca Caracas. 2012.



Promoción de médicos-cirujanos “Bicentenario de los estudios médicos Dr. Lorenzo Campins y Ballester”, 1963. Algunas anotaciones

Promotion of surgeons “Bicentennial Promotion of Medical Studies in Venezuela, Dr. Lorenzo Campins and Ballester”, 1963. Some annotations

Claudia Blandenier de Suárez¹, Luis Herrera García², Rosa Marcano de Cuenca³, José Luis Cevallos⁴, César Blanco Rengel⁵, Leopoldo Moreno Brandt⁶

In Memoriam: de nuestros queridos profesores y compañeros fallecidos

Dedicatoria: A nuestro compañero Freddy Marín Rabonetty

RESUMEN

Introducción: A propósito de la conmemoración de los 58 años de la graduación de la “Promoción Bicentenario de los estudios médicos en Venezuela”, UCV, 1963, se realiza una investigación histórica acerca de los acontecimientos que sucedieron en Venezuela particularmente en la Universidad Central

de Venezuela, entre 1957-1963. **Objetivo:** Traer a la memoria acontecimientos históricos que influyeron en las actividades docentes de la Facultad de Medicina y que vivieron los integrantes de esta promoción. **Métodos:** Se realizó una investigación heurística y recopilación de testimonios de algunos integrantes de la Promoción mencionada. **Conclusión:** La celebración de la graduación de jóvenes en la Universidad Central de Venezuela, trae a la memoria los acontecimientos más importantes de esa época histórica venezolana, entre el final de una dictadura militar y el comienzo de la democracia.

Palabras clave: Bicentenario en estudios médicos, promoción, medicina

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.21>

ORCID: 0000-0001-6405-1059¹
ORCID: 0000-0003-1398-6932²
ORCID: 0000.0001-9991-0888³
ORCID: 0000000243297364⁴
ORCID: 0000-0002-8182-927X⁵

Médicos -cirujanos integrantes de la Promoción de los estudios médicos. 1963

¹Anatomopatólogo Cardiovascular. Profesor Universitario. Individuo de Número Sillón 21. Academia Nacional de Venezuela.

Recibido: 3 de octubre 2021
Aceptado: 22 de octubre 2021

²Anestesiólogo. Farmacólogo. Profesor Universitario. Individuo de Número, Sillón N.º XXVII. Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina.

³Cirujano (Cirugía Plástica).

⁴Endocrinólogo. Profesor Universitario. Miembro Correspondiente Nacional Puesto N.º 4. Academia Nacional de Medicina.

⁵Cirujano (Cirugía Plástica, Reconstructiva y Máxilo-Facial). Profesor Universitario. Individuo de Número, Sillón N.º XXXVII. Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina.

⁶Cirujano Oncólogo. Individuo de Número, Sillón N.º XXXVI. Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina.

Autor responsable: Dra. Claudia Antonieta Blandenier de Suárez.
E-mail: bds.ca18@gmail.com

SUMMARY

Introduction: Regarding the commemoration of the 58th anniversary of the graduation of the members of “Bicentennial Promotion of Medical Studies in Venezuela / Dr. Lorenzo Campins and Ballester” of 1963, historical research is carried out about the events that happened in Venezuela and at the Central University of Venezuela, between 1957-1963.

Objective: To bring to mind historical events that influenced the normal performance of the teaching activities of the Faculty of Medicine and that the members of this promotion lived. **Methods:** A heuristic investigation and collection of testimonies of some members of the aforementioned Promotion were carried out. **Conclusion:** The celebration of the graduation of 222 young people as doctors/surgeons at the Central University of Venezuela, brings to mind the most important events of that Venezuelan historical era, between the end of a dictatorship and the beginning of democracy.

Keywords: Bicentennial, promotion, medicine.

INTRODUCCIÓN

El 13 de septiembre de 1963, un grupo de 222 jóvenes recibían su título de Médico- Cirujano, de manos del Rector de la Universidad Central de Venezuela, Doctor Jesús María Bianco (1958-1963), en el aula Magna de esta Institución. Esta promoción se denominó: **Bicentenario de los estudios médicos/Dr. Lorenzo Campins y Ballester**”. Colmenares, hace la acotación de que 3 o 4 graduandos fueron de reválida y se graduaron por secretaría unos días antes (1). Según los datos de la Universidad Central de Venezuela (UCV), los egresados del año 1963 que revalidaron sus estudios de medicina fueron más de ochenta (2) (Figura 1).

Esta promoción fue muy particular y distinguida, no solo por realizarse doscientos años después de haberse fundado la Primera Cátedra de Medicina en la Real y Pontificia Universidad de Caracas, por el Dr. Lorenzo Ignacio Jaime Juan Campins y Ballester, sino también por haber transitado en una época histórica significativa en Venezuela. Sus integrantes fueron testigos de una etapa de transición que ocurrió entre la caída de la dictadura del General Marcos Pérez Jiménez que duró 10 años (entre 1948 y el 23 de

enero de 1958) y el inicio de una era de 40 años de democracia. Además, estos jóvenes, tuvieron que realizar sus estudios en un ambiente social, muy inestable, como fueron los primeros años de la recién nacida democracia. Según Krivoy, esta situación determinó un esfuerzo de sus integrantes realmente heroico y abnegado, con extensas horas de estudio y prácticas médicas, sacrificando las horas de diversión y de esparcimiento (3).

La fundación de los estudios médicos en Venezuela

El Dr. Lorenzo Campins y Ballester nació en el archipiélago español de las Islas Baleares en Palma de Mallorca el 1° de julio de 1726. Llegó a Caracas en 1762 e impresionado por la falta de estudios médicos, y la presencia de charlatanes, hierbateros y curanderos aprobados (Juan la Combe, Diego Mejías y Juan Nepomuceno), se decidió a formar médicos criollos en la Universidad Real y Pontificia de Caracas, fundada el 8 de mayo de 1727. El 12 de abril de 1763, Campins y Ballester presentó el proyecto de una cátedra de Medicina, ante el Rectorado de dicha Universidad, el cual fue aprobado por el Claustro Universitario, el 28 de julio del mismo año. El 10 de octubre, Lorenzo Campins y Ballester

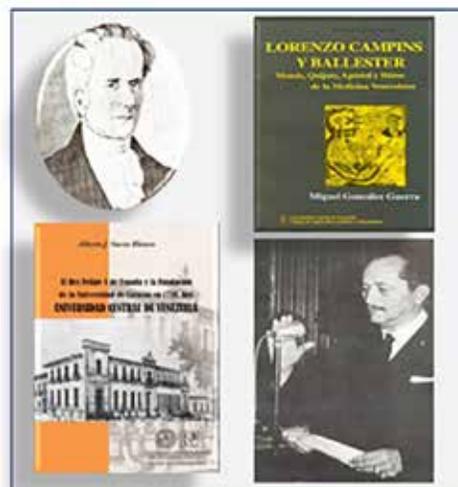


Figura 1. 1963. Promoción “Bicentenario de los estudios médicos/Dr. Lorenzo Campins y Ballester”. Rector Dr. Jesús María Bianco.

dictaba la primera clase inaugural de Medicina en Venezuela, con solo cuatro o cinco alumnos quienes no llegaron a graduarse. **Esa fecha es considerada como la del inicio de los estudios médicos en Venezuela.** Posteriormente para lograr un apoyo legal efectivo que vigilara y regulara la profesión médica, Campins y Ballester formuló ante el Rey de España, un segundo pedido, logrando que Carlos III, mediante cédula expedida el 14 de mayo de 1777, lo nombrara catedrático en propiedad y protomédico interino de la provincia de Venezuela y de la ciudad de Caracas. Los cursos de medicina duraban 4 años y se dictaron 6 cursos. El Dr. Campins ejerció esta cátedra durante 20 años, cuando cayó gravemente enfermo y falleció a los 58 años. Esta cátedra posteriormente fue regentada por el primer médico graduado, Bachiller en Medicina José Francisco Molina Sierra, seguido de Felipe Tamariz y por último de José Joaquín Hernández, hasta la reforma de los estudios médicos realizados por el Dr. José María Vargas (4).

Período de estudios médicos en la Facultad de Medicina de la UCV. Clima político en el período 1957-1963

El inicio de los estudios en la Facultad de Medicina de los jóvenes de la Promoción “Bicentenario de los estudios médicos Dr. Lorenzo Campins y Ballester”, se realizó en dos etapas determinadas por los acontecimientos políticos de la época.

a. Una primera etapa corta que comprendía los últimos meses del año 1957 hasta el 23 de enero de 1958.

b. La segunda etapa que sería el comienzo formal y definitivo de dicha promoción, a partir de febrero de 1958 hasta septiembre de 1963, fecha de su graduación.

a. Primera etapa

A mediados del año 1957 recién proclamado el General Marcos Pérez Jiménez, presidente de la República, un grupo de bachilleres graduados, aspirantes a estudiar en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, presentaron un examen de admisión escrito muy estricto, en el Auditorio del Instituto Anatómico de la Facultad de Medicina de la Ciudad Universitaria.

Como estas pruebas eran eliminatorias, una gran cantidad de estudiantes fueron excluidos, quedando solo un poco más de 200 elegidos con el agravante que, además, la entrada en la Facultad de Medicina no era gratis. Para el año 1955-56, se había promulgado el Reglamento de Matrículas y Aranceles, mediante el cual, los estudiantes tenían que pagar los derechos secretariales de inscripción y cuatro cuotas trimestrales, hecho que excluía los estudiantes sin recursos económicos, quienes constituían la mayoría. Según Leal, la cantidad era de Bs. 780, para la inscripción en la Facultad de Medicina, sin embargo, Marcano relata que la matrícula era de Bs. 1 000 por estudiante, la cual se pagaba en el mes de octubre antes de comenzar las clases (5,6). Durante los dos primeros meses de estudios, el clima entre el grupo de estudiantes de medicina era tenso. Fue una época turbulenta por la inestabilidad política que se expresaba por la eliminación de los partidos políticos, huelgas, protestas populares y tomas de la UCV por el terrible organismo represivo, **La Seguridad Nacional**, la cual empleaba gases lacrimógenos y hasta disparos de armas de fuego en sus acciones represivas. Miles de venezolanos tomaron el camino del exilio o fueron llevados a las cárceles donde fueron torturados y algunos permanecieron largos años en cautiverio. Hubo muchos estudiantes presos y en general, todos estaban entrenados para salir corriendo, esconderse y tener los carnets estudiantiles escondidos en las medias. La mayoría de los estudiantes, conocían muy bien, la situación política, por ser familiares de partidarios de la Democracia y hasta víctimas del sistema dictatorial (Figura 2).

Nos refieren Krivoy y Kizer, integrantes de esta promoción, que en una oportunidad se tuvieron que esconder en un baño del Instituto Anatómico y que además estudiaban en los pasillos de la Universidad, como muchos de sus compañeros y también en el parque Los Caobos, sin saber que al frente del parque, se encontraba la sede de esta terrible Organización represiva. Son contundentes sus declaraciones que textualmente escribimos: “En algunas oportunidades, compartiendo el peligro, corríamos desde la Plaza Venezuela hasta el interior de la UCV. La Universidad, en ocasiones, no era respetada por la fuerza policial” (7).



Figura 2. General Marcos Pérez Jiménez. Allanada la UCV en octubre de 1951. Flamerich destituyó los miembros del Consejo Universitario, los decanos de las facultades y los directores de las escuelas. Represión estudiantil.

La mayoría de los estudiantes suponían que posiblemente, había falsos estudiantes infiltrados en sus filas, miembros de la nefasta Seguridad Nacional, quienes asechaban los jóvenes revolucionarios de esa época. También, entre los estudiantes, corrían rumores fantásticos que aterraban algunos de ellos, como que, entre ellos, estaba “la hija natural del terrible Llovera Páez”, lugarteniente del dictador.

A pesar de este ambiente, los estudiantes de medicina estaban en su mayoría dedicados a los estudios. Varios grupos de ellos destinaban parte de su tiempo a ayudar a personas necesitadas y a las víctimas de catástrofes naturales. Se hizo famoso el estudiante de medicina Eliovarado Pérez, cuando apareció su fotografía en la revista LIFE, atendiendo a un bebé en una región cercana a Caracas, afectada por inundaciones (8). Otros estudiantes, asistían a los Institutos de investigación en el Instituto de Medicina Tropical, bajo la tutela del Dr. Alejandro Mondolfi, y al Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” de la ciudad Universitaria, atraídos por el Dr. Luis Manuel Carbonell Parra, donde colaboraban en las labores científicas propias de estas instituciones. En el Instituto Anatomopatológico, las paredes fueron adornadas con protestas contra el “coronel Leandro Potenza” profesor de Anatomía Patológica y a quien un grupo de estudiantes consideraban como un esbirro del régimen (9).

En general, la exagerada actividad política con una variada gama de ideas diferentes, llenaban los ambientes en las universidades e interfería

con el estudio. No era extraordinario ver en las paredes, carteles que recordaban la invasión soviética en Hungría o grafitis procomunistas que reflejaban el odio a la dictadura imperante. En muchas ocasiones, las aulas **eran abandonadas para asistir a las asambleas políticas**. Se decía que los estudiantes **dejaban los libros** para dedicarse a la política, lo que sucedió sobre todo en las otras facultades. Era la época de los dirigentes estudiantiles: Freddy Muñoz, Juvencio Pulgar, Adolfo Herrera, Julio Escalona, Hilarión Cardozo, Ítalo Segnini, entre otros. Fue famoso el acontecimiento del incendio de Sears, conocida tienda por departamento de Bello Monte, durante el cual, varios grupos de estudiantes universitarios ayudaron a los bomberos a apagar las llamas.

Para algunos analistas políticos y economistas, en Venezuela se vivía simultáneamente la prosperidad y la anarquía. El presupuesto gubernamental acusó un superávit por dos años. Ninguna de las Repúblicas latinoamericanas presentaba un balance tan favorable. Pero la agitación comunista atizada por Fidel Castro fue la causa de centenares de muertos, en encuentros callejeros, motines y actos sistemáticos de terrorismo. A finales del mes de octubre de 1957, grupos de estudiantes de otras facultades y algunos de medicina, encabezaron protestas de tal manera que los problemas estudiantiles se fueron agudizando con motivo del plebiscito convocado por el gobierno, e hizo crisis la tiranía del General Marcos Pérez Jiménez.

El 21 de noviembre de este año, profesores y estudiantes formaron un **Frente Universitario** y decretaron una huelga general que catalizó la caída del régimen. La huelga estudiantil estaba dirigida por la Federación Estudiantil encabezada por Américo Martín, Germán Lairé y José de la Cruz Fuentes. En la Plaza Venezuela, la concurrencia estudiantil fue enfrentada por la Seguridad Nacional y hubo centenares de presos. El 1° de enero fue decisivo el levantamiento del coronel Hugo Trejo y otros oficiales de la Aviación en Maracay. Aunque este movimiento fracasó, hubo varios días después, el alzamiento de la Marina, lo que indicaba también el descontento entre los militares. Fue igualmente determinante de la debilidad de la dictadura, la acción clandestina de la Junta Patriótica formada por Fabricio Ojeda, Amílcar Gómez, y Guillermo García Ponce, Silvestre Ortiz Bucarán por el

partido AD y Enrique Aristeguieta Gramcko por el partido Copei. El agrietamiento del régimen dictatorial avanzó, agudizado por las series de acciones urbanas hasta terminar en el 23 de enero de 1958, con la salida apresurada de Pérez Jiménez apoyada por un grupo de militares. Fueron testigos de este hecho anunciado por todos los medios de comunicación, lo muchos caraqueños que vivían cerca del Aeropuerto La Carlota, quienes vieron cuando en la madrugada el avión del dictador, la vaca sagrada, salía hacia el exterior (Figura 3).



Figura 3. Caída del régimen dictatorial en Venezuela, 23 de enero de 1958.

b. Segunda etapa

A partir del día 23 de enero de 1958, comienza un nuevo clima democrático en Venezuela y como refiere Arráiz Lucca: “Venezuela se abre al planeta retomando la bandera de los ideales políticos” (10). Antes de salir el dictador, se nombró una Junta de Gobierno presidida por el contralmirante Wolfgang Larrazábal Ugueto. Después de varias protestas callejeras por la designación en esa Junta, de dos coroneles afines a la dictadura, Larrazábal escucha la voz de la calle y el día 24, incorpora a dos civiles en la Junta de Gobierno: Eugenio Mendoza Goiticoa y a Blas Lambertí. Las puertas de las cárceles se abrieron y salieron los presos políticos, comenzando a regresar los exiliados por la dictadura. La euforia era colectiva. Hubo un asalto al cuartel de la Seguridad Nacional en la plaza Morelos y se lincharon a varios policías. Fueron develados dos alzamientos militares, el 23 de julio y el 7 de septiembre, rápidamente controlado. Los

vientos renovadores llegaron también a las universidades como explicamos, pero también había un vacío de vigilancia policial causado por el caos imperante. Grupos de estudiantes contribuyeron a la vigilancia de Caracas, con automóviles identificados con letreros de la Federación de Centros Universitarios (FCU). La Junta de Gobierno nombró al equipo rectoral con el Dr. Francisco De Venanzi a la cabeza bajo la figura de presidente de la Comisión Universitaria (Rector Magnífico) (1958-1963) (11) (Figura 4).



Figura 4. Francisco de Venanzi B. Luis Edgar Sanabria Arcia, C. Wolfgang Larrazábal entregando el mando a Sanabria. Comienza la Autonomía y Democracia.

El 14 de noviembre de ese año, Larrazábal renunció a su cargo, con miras a ser luego candidato presidencial, sucediéndole el profesor universitario Luis Edgar Sanabria Arcia, abogado, diplomático y político, quien condujo la República hasta el 13 de febrero de 1959 y quien fue un agente renovador y entendimiento. Puso en ejecución la Ley de Impuesto Complementario y el Decreto de la Ley de Universidades (5 de diciembre de 1958) en la que se consagró en la Ley, **el principio de autonomía universitaria y el principio de libertad de cátedra**. También en su gestión se funda el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) por Decreto No. 25883 del 8 de febrero de 1959. Nos comunica Cevallos, que esta nueva institución les abrió las puertas a varios integrantes de la promoción del 63, de tal manera que jóvenes estudiantes como

él y Gustavo Barroeta Paolini (†), entre otros, pudieron recibir entrenamiento científico bajo la tutoría de Karl Guarde, quien les otorgó una beca en el laboratorio de Bioquímica, que dirigía el Dr. Eduardo Coll García (12). También Jesús Bianco y Armando Bolívar fueron invitados por el director del IVIC, Dr. Marcel Roche, para estudiar la conductibilidad eléctrica variando las concentraciones de electrolitos en el axón del calamar.

Edgar Sanabria como presidente de la Junta de Gobierno, entregó el poder a Rómulo Betancourt, triunfador de las elecciones presidenciales convocadas para el 7 de diciembre de 1958. A Betancourt le esperaba una presidencia (1959-1964), nada más lejos de “un lecho de rosas” como escribió Arráiz Lucca: “la derecha atentaba contra su vida y la izquierda le declaraba la guerra a muerte, inspirada por la gesta castrista”. Afortunadamente, el gobierno de Betancourt se caracterizó por haber sobrevivido a los intentos de derrocarlo y por la estructuración del Gabinete Ejecutivo que se hizo de acuerdo con los grupos del Pacto de Punto-Fijo, condición que le dio fuerza y unión política (13) (Figura 5).



Figura 5. Pacto gubernamental entre AD, Rómulo Betancourt, COPEI, Dr. Caldera y URD, Dr. Jóvito Villaba.

El 4 de febrero, De Venanzi promete convertir a la UCV en un centro científico de primera calidad. Nacen instituciones nuevas: el **Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UCV** (28 de junio de 1958) y la **Asociación de Profesores de la UCV** (15 de julio de 1958). Resurge en la UCV, la formación de los estudios

de posgrado para la formación de personal profesional y de técnicos. El Decano, Dr. Carlos Gil Yépez, presenta las bases para una Reforma de la Educación Médica, así como una Imprenta Universitaria. El 21 de agosto, hubo un solemne acto en la UCV, donde profesionales y profesores de todas las universidades, entregaron a las autoridades universitarias de la Universidad Central de Venezuela, la **Declaración de principios de los gremios universitarios** y se comprometieron a defender la Democracia.

El régimen democrático representó un enorme progreso en el desarrollo de las actividades universitarias, comenzando por la educación que se declaró gratuita al derogarse el Reglamento de Matrículas y Aranceles. Un importante número de bachilleres, que habían quedado rezagado durante la dictadura, debido a los requisitos exigidos, reclamaban su entrada a la Facultad de Medicina. Además, un grupo de venezolanos, regresaron del exilio, reclamando su entrada en la Universidad, lo que aumentó la demanda de ingreso, la cual era mayor, que el cupo disponible en ese momento histórico.

La reforma del sistema educativo favoreció la entrada a la Universidad a numerosos bachilleres. El paso de la dictadura a la democracia fue un reto difícil. La UCV, entre 1958 y 1962, aumentó su población de un poco más de 5 486 a 17 300 estudiantes, es decir, hubo un crecimiento del 315 %, y casi se triplicó el número de sus profesores (14). La causa de este fenómeno se explicaba en gran parte por la expansión de la educación media, el énfasis del derecho al estudio y a la necesidad de aumentar el número de médicos para atender la salud del pueblo.

Una vez eliminados el examen de admisión y el pago de aranceles altos, y la cuota semestral, entraron más de 460 bachilleres a la Facultad de Medicina, incluidos los jóvenes (aproximadamente 200), seleccionados previamente en 1957, mediante el examen de admisión, era la **Promoción de la Democracia**. Las clases inaugurales estaban a cargo del famoso anatomista Dr. José Benito de la Consolación Izquierdo Esteva de sobrenombre “Pepe Izquierdo”, quien, a pesar de estar jubilado, se mantenía presente en el Instituto Anatómico, donde, en una pequeña sala de la planta baja, se dedicaba a pintar al óleo diversos órganos de la

Anatomía humana. Actualmente, sus cuadros, ilustran las paredes del corredor de este instituto.

Se duplicaron las clases para atender a esta inmensa cohorte estudiantil. Los profesores de Anatomía e Histología, haciendo gala de una gran dedicación y abnegación: doblaron las horas de clases para atender a esta gran masa estudiantil, como lo hicieron los Drs. Francisco Montbrun y Pablo Izaguirre. Las exigencias académicas eran muy fuertes y en general, el estudiantado se dedicó al estudio intenso, aunque el clima anímico del grupo estudiantil no cambió mucho, ya que un grupito de estudiantes comenzó con una “cacería solapada” contra los posibles “pérezjimenistas o hijos de militares del régimen anterior”.

Esta promoción tenía unas características que la hacían particular o más precisamente, muy especial. En este grupo estudiantil, coincidieron de manera providencial, varios estudiantes hijos o familiares de médicos famosos por su relevante actuación en la Medicina Nacional e Internacional. Recordamos: el hijo mayor del Rector Bianco; los dos hijos del Dr. Félix Pifano; La hija del pionero de la Enfermedad de Chagas en Venezuela, José Francisco Torrealba; el hijo del ginecólogo-obstetra, Rafael Domínguez Sisco; el hermano del neurocirujano, Abraham Krivoy; el hijo del pediatra Luis Navarro; el hijo del Dr. Méndez Gimón dueño de la clínica de su nombre en Caracas; la hija del pintor Luis López Méndez y el hijo del reconocido médico y político guariqueño, Pedro José del Corral Lima, entre otros. Otra peculiaridad notable era, los seis pares de hermanos que integraron la promoción: los hermanos Gabriel y Nilse Golding Monteverde; Lorenzo Alejandro y Franco Guida; Rosa Teresa y Carmen Teresa Marcano (†); Edmundo y Hernán Pifano; Boris y Tobías Sheinfeld Lubowski y los hermanos Peraza. Lamentablemente algunos se separaron del grupo como Gabriel Golding, David Peraza que se graduó después. En este grupo eran muy queridas, las dos lindas morochas Rosa Teresa y Carmen Teresa Marcano (†). Siempre sonrientes, amables con todos sus compañeros. Varios estudiantes tenían vocación de líderes y se desempeñaban en este sentido, libremente en esa época. Otros como Freddy Marín Rabonetty (†) tenían un alto grado de pertenencia por su promoción, la cual se expresaba por su activo compañerismo, actitud que mantuvo durante más de 57 años de graduados, participando en todos

los actos conmemorativos y de otra índole que se promovían dentro del grupo.

Al final del primer año, fueron muchos los estudiantes retirados de tal manera, que de los 460 que ingresaron, solo unos doscientos y pico, pudieron cursar el segundo año de medicina. Una vez que el grupo entró a sus prácticas en los hospitales, todo cambió y las nubes se disiparon. Sin embargo, el clima general del país no era favorable para el estudio y la investigación integral.

Hubo un esfuerzo de parte de un grupo grande de profesionales para organizar cursos de formación cívica para personas de todos los sectores sociales de la capital. Participaron un grupo de eminentes profesores universitarios, representantes civiles y militares. El objetivo de este grupo era llenar el vacío que existía en la vida cultural del país, expresados con casos frecuentes de desajustes graves colectivos o individuales causado por la incultura cívica. Se redactó una **Cartilla Cívica** y se publicó a manera de desplegado bajo el nombre de **Cartilla Cívica Popular**, la cual fue distribuida en escuelas, liceos, oficinas de alfabetización de adultos, medicaturas rurales, Ministerio de Trabajo y Consejos Municipales. Se editó en discos siendo su locutor el doctor Pedro Antonio Velasco, encargado del Departamento de Radio de la Dirección de Cultura de la UCV. Hubo otros movimientos con tendencias a la reestructuración de la Universidad con programas de extensión universitaria como el “**Proyecto Caracas**” y, el **Programa Universidad y Civismo**.

Desde marzo de 1959, la universidad tenía un nuevo equipo rectoral. Como Vicerrector, el Dr. Jesús María Bianco, hasta 1963, cuando fue elegido rector, ganador de las elecciones universitarias (15). Un hecho muy importante, sucedió durante el transcurso de ese período: Se concluyó la edificación de la sede de la Escuela Vargas, albergando a los estudiantes del año lectivo 1962-1963 y a los integrantes de los tres primeros años de la Escuela de Medicina. El 17 de noviembre de 1960, el Dr. Francisco Montbrun dictaba la clase inaugural de la nueva Escuela de Medicina Vargas (16).

El nuevo presidente Rómulo Betancourt logró dominar el terror y durante cinco años se vivió en un delicado equilibrio social y económico (1959-

1964). Sin embargo, el período 1961-1962, fue de gran inestabilidad. El ambiente no era favorable para el estudio serio y concentrado. Aumentó el tráfico de personas y propaganda entre Cuba y Venezuela. En el año 1962, alrededor de 200 venezolanos fueron a Cuba para adiestrarse en: sabotaje, guerrillas y adoctrinamiento marxista. Según algunos historiadores, el plan del Partido Comunista venezolano era, crear una crisis en Venezuela. En los primeros meses de ese año lectivo, hubo tres tentativas de alzamiento popular. Los estudiantes comunistas de la UCV con agitadores sindicales realizaron una violenta demostración contra los EE.UU, a raíz de la Conferencia de “La Organización de Estados Americanos” en Punta del Este. En esa ocasión, hubo 20 muertos, docenas de heridos y disturbios en la capital. Luego, un destacamento de la Marina se amotinó en Carúpano, el “Carupanazo”, el 4 de mayo de 1962. El tiroteo duró un día y medio y murieron 7 personas. Esta situación ocasionó la suspensión del Partido Comunista Venezolano. El 2 de junio, el hecho se repitió en Puerto Cabello denominada la sublevación de “El Porteñazo” en la Base Naval “Agustín Armario”. Después de tres días de combates, el ejército dirigido por el Almirante Jesús Carbonell Izquierdo logró sofocar la revuelta con aviones y tanques. Los muertos llegaron a 400 y los heridos a 700.

Son innumerables las acciones comunistas que alteraron la tranquilidad de la nación durante esa época, como: cortar el flujo de petróleo de los yacimientos de Maracaibo, incendiar las oficinas de la petrolera Creole y de los almacenes de la Goodyear y, hacer estallar una bomba en las oficinas de la Mobil Oil Corporation. Los depósitos de la tienda por departamentos Sears Roebuck fueron quemados con una pérdida de un millón y medio de dólares. En enero de 1962, estalló una bomba en la embajada de los EE.UU. de América en Caracas y hasta la oficina de la misión militar norteamericana, fue invadida por gente armada. Se asaltaron poblaciones, funcionarios oficiales fueron atacados a tiros y los guerrilleros volaron puestos militares. En dos libros de José Agustín Catalá que versan sobre la dictadura perejimenista: El “Libro Negro” y “Se llamaba SN”, se narra la furia desatada, las torturas que con sadismo inexplicado hacían sufrir a los jóvenes estudiantes entre otras prácticas de presión no solo físicas sino también psicológicas.

El año, 1963, cuando los estudiantes de esta promoción ya terminaban sus estudios, había en Venezuela 6 246 médicos, de los cuales 2 969 laboraban en el Distrito Federal y en el Distrito Sucre del Estado Miranda. El clima político había mejorado, aunque en el mes de febrero, un comando de las Fuerzas Armadas de Liberación Nacional (FALN), militantes del Partido Comunista de Venezuela (PCV) y del Movimiento de Izquierda Revolucionaria (MIR), capturaron el carguero mercante “Anzoátegui”, operación que duró una semana. Igualmente, en otra acción subversiva, fueron sorprendidos los guerrilleros, cuando trataban de colocar una bomba en la edificación del Arzobispado, que el presidente Betancourt iba a inaugurar al día siguiente, en Ciudad Bolívar.

A pesar de estas vicisitudes, el año 1963, fue un año productivo, en cuanto se refiere a los organismos médicos fundados y la presentación de numerosos Congresos y Jornadas Médicas, entre otros acontecimientos científicos. En la Maternidad “Concepción Palacios” de Caracas, el Dr. Rafael Domínguez Sisco, director de esa institución, fundó un Servicio de Control de Natalidad. También fue importante, la implantación de los primeros marcapasos cardíacos en Venezuela por los Drs. Julián Morales Rocha y Otto Hernández Pieretti. Igualmente, por primera vez en Venezuela, el Dr. Rubén Jaén, en el Hospital Universitario de Caracas, practicó con éxito el cierre quirúrgico de una comunicación interventricular, así como una anastomosis de Pott, en un paciente con Atresia tricúspidea y el cierre de un *Ostium Primum*. En el Hospital Carlos José Bello de Caracas se iniciaban los Cursos de Posgrado de Ginecología, dirigidos por el reconocido Dr. Víctor Benaím Pinto. La lucha antidemocrática seguía *in crescendo* y Venezuela estaba en una situación inestable con un futuro incierto según la prédica de los políticos de derecha (17).

Aspectos positivos que vivieron los estudiantes de esta Promoción

Los integrantes de esta promoción se consideraban privilegiados por tener un profesorado de primera categoría científica y de conductas intachables, pero, sobre todo, muy

estrictos. La lista de profesores competentes, dedicados a la enseñanza, abnegados sin sueldos adecuados, es larga, pero cabe citar a: Alberto Rivero Vásquez profesor de Histología, Guillermo Pérez Bocalandro, epónimo de la Biblioteca de Ciencias Morfológicas del Instituto Anatómico, Félix Pifano Capdevielle, el célebre tropicalista fundador del Instituto de Medicina Tropical, Milá de la Roca, el exigente, pero excelente profesor de Bioquímica, Leopoldo Briceño-Iragorry en Microbiología, Augusto León Cecchini, internista, maestro de Bioética y Moral, Humberto García Arocha, el director del Instituto de Medicina Experimental con su bonhomía y los competentes y excelentes profesores de Fisiopatología endocrina, Dr. Eduardo Coll García y Virgilio Bosh Román y la Farmacología de Marcel Granier. La mayoría de los estudiantes fueron testigos de las clases magistrales de Anatomía que dictaba el Dr. Francisco Montbrún Ríos, ilustradas con magníficos dibujos realizados en la pizarra muy coloridos y demostrativos. También algunos recordaban las disecciones anatómicas en el cadáver en el Instituto Anatómico bajo la dirección del Dr. Jesús Antonio Yerena Ravelo y su grupo profesoral quienes fundaron el Museo Anatómico de dicha institución (18).

En el segundo año, los estudiantes pudieron apreciar los temas de Fisiología y Fisiopatología con el Dr. Fuad Lechín y su grupo profesoral, así como las clases del eminente profesor Virgilio Bosh Román. Nunca quedaron en el olvido, las clases magistrales del Dr. Edmundo Vallecalle Suegart y sus demostraciones Anatómicas y Fisiológicas del cerebro. Tampoco quedan atrás, los temas de Patología quirúrgica y Patología médica dictados por los Drs. Rafael Hernández Rodríguez, Antonio Sanabria, Enrique Benaín Pinto, Antonio Clemente Heimerdinger y Augusto Diez Tirado, así como las prácticas de técnicas quirúrgicas en animales vivos (perros) con el Dr. Luis Plaza Izquierdo en el Instituto de Cirugía Experimental. En el Hospital Universitario y Hospital Vargas, fueron muy recordados: Ricardo Baquero González y Miguel Pérez Carreño, maestros de maestros de Cirugía, el reconocido gastroenterólogo, Joel Valencia Parpacén, los maestros de Neurología, Pedro Castro y Julio Borges Iturriza, los cardiólogos Carlos Gil Yépez, Juan José Puigbó García, Alberto Guinand Baldó,

entre muchos que nos enseñaron y guiaron en la ciencia médica. Esto solo para nombrar algunos de los insignes profesores que formaron este grupo de jóvenes médicos. Repetimos que fueron años de intenso estudio en medio de un país convulsionado (Figura 6).



Figura 6. Profesores Universitarios. Drs.: **A.** Jesús Antonio Yerena Ravelo. **B.** José Benito Izquierdo Estava. **C.** Augusto León Cecchini. **D.** Joel Valencia Parpacén. **E.** Antonio Ramón Clemente Heimerdinger. **F.** Pastor Oropeza Riera. **G.** Ricardo Baquero González. **H.** Félix Pifano Capdevielle. **J.** Mural que representa la primera cohorte de Anatomistas del Instituto Anatómico de la UCV, con el maestro José Izquierdo en una clase de Anatomía.

Según Blanco Rengel, fue muy importante para algunos estudiantes, la presencia de los Padres Jesuitas, Hermann González Oropeza y Juan Cardón quienes a petición de Mons. Rafael Arias Blanco, arzobispo de Caracas, comenzaron a crear y a consolidar el Movimiento Universitario Católico (MUC) (19). En los años siguientes el movimiento universitario católico se expandió en todas las universidades y dio como resultado la fundación de la Parroquia Universitaria en el campus de la Universidad Central de Venezuela, en mayo de 1965. Mediante este movimiento se organizaron intensas jornadas de adoctrinamiento anticomunista y se favoreció la estabilidad social universitaria, así como estrategias para enfrentar

el avance de los partidos comunistas que buscaban ocupar el espacio universitario. Lo importante era recordar que la justicia en principio es la virtud que regula las relaciones con el prójimo, las cuales estaban conculcadas en esos momentos históricos (20).

El viernes 13 de septiembre de 1963, en el Aula Magna de la UCV, este grupo de estudiantes se graduaron bajo el nombre Promoción Bicentenario de los estudios médicos en Venezuela/Dr. Lorenzo Campins y Ballester, siendo su padrino el eminente endocrinólogo, Eduardo Coll García (Figuras 7 y 8).



Figura 7. Integrantes de la Promoción de 1963. **A.** David Armando Bolívar Leal. **B.** José Luis Cevallos González. **C.** Luis Enrique Herrera García. **D.** Las “morochas”, Carmen Teresa y Rosa Teresa Marcano Camino. **E.** Saúl Kizer Yomiski. **F.** Claudia A Blandenier Bosson de Suárez. **G.** Angela Cruz de Quintero. **H.** Jorge Domínguez Berroeta. **I.** Guillermo Colmenares Arreaza. **J.** Salvador Pluchino Occhipinti. **K.** Saúl Krivoy Onikman. **L.** César Rafael Blanco Rengel. **M.** Leopoldo Moreno Brandt. **N.** Salomón Kube León.



Figura 8. Fotografías de algunos integrantes de la Promoción Bicentenario de los estudios médicos, 1963. **A.** Freddy Marín. **B.** Moravia Rodríguez. **C.** Lourdes Palomares. **D.** Neyda Romero. **E.** Esther Muro. **F.** Lilly Longart Enez. **G.** Luis Martínez Oliveros. **H.** Eduardo Viso. **I.** José Latorraca. **J.** César González. **K.** Armando Martínez Vera. **L.** Padre Carlos Alvarado. **LL.** Alberto Del Prette. **M.** Pedro Maneiro. **N.** Rafael Erenesto Vargas Arenas. Cortesía: Dr. Luis Herrera y Claudia de Suárez.

El estudiantado escogió este padrino por sus innumerables méritos académicos y científicos y, sobre todo, porque era considerado como un maestro, pleno de pura calidez humana y de sabio proceder. Su riqueza en afectos lo hizo recordar para siempre como a un muy querido amigo de sus alumnos. El Dr. Eduardo Coll García, tenía en su haber curricular, numerosas actividades docentes y de investigación. Una de las más importantes fue haber sido alumno del insigne maestro Gregorio Marañón con quien se especializó en Endocrinología. Posteriormente, completó su formación científica en el *Massachusetts Institute of Technology* de Cambridge, donde obtuvo el

grado de PhD en Bioquímica. Fue justamente, al comienzo de la era democrática, en 1958, cuando ingresó como Profesor Asistente a la Cátedra de Patología general y Fisiopatología. Durante su trayectoria profesional, por sus reconocidos y numerosos méritos, fue nombrado Jefe de Cátedra de Fisiología y del Departamento de Ciencias Fisiológicas, así como director del Instituto de Medicina Experimental de la UCV. Sus trabajos e investigaciones tuvieron una repercusión nacional e internacional. Cumplidos 25 años de servicio se jubiló como Profesor de la UCV, pero continuó activo como docente en el pregrado y en el posgrado de las Facultades de Medicina,

Odontología y Farmacia de la UCV, así como en la Universidad Simón Bolívar y en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, hasta los 72 años. El Dr. Coll García, falleció el año 2002 (21).

CONCLUSIÓN

En las aulas de la Universidad Central de Venezuela y principalmente en el Hospital Universitario de Caracas y el Hospital Vargas, en las cátedras de Medicina y de Cirugía del Núcleo Docente del Hospital Vargas coordinado por el Dr. Otto Lima Gómez (1958), este grupo de jóvenes se formaron como profesionales competentes, lo que se probó con el tiempo. Esta promoción se lució con la presencia de un joven guariqueño, Rafael Ernesto Vargas Arenas, íntegro, estudioso, un compañero y amigo de todos. Su inteligencia, tesón y compromiso fue premiada con la mención *Magna Cum Laude*. La Promoción fue bendecida por la presencia del Padre Carlos Vicente Alvarado Díaz, Sacerdote de la Sociedad Sacerdotal de la Santa Cruz y Opus Dei, quien ocupaba el primer lugar de la larga lista de los estudiantes de esta promoción.

La mayoría de estos médicos, ingresaron en posgrados nacionales e internacionales e hicieron importantes aportes en la Medicina nacional e internacional. Muchos de ellos ocuparon puestos relevantes en: las Cátedras de pre y posgrado de medicina que funcionaron también en los hospitales fundados por la Democracia (Hospital Miguel Pérez Carreño (1959), Hospital José Gregorio Hernández, Hospital de los Magallanes de Catia, Hospital General del Oeste Doctor José Gregorio Hernández (1973) y Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani (1987), en las diferentes Sociedades de Medicina especializada, en los centros de investigación y en los más destacados puestos en Hospitales privados. Varios de ellos, fueron pioneros y fundadores de Servicios, Secciones, y Padrinos de Promociones de pregrado y posgrado y se destacaron como participantes en Mesas Redondas, Simposios, Congresos Nacionales e Internacionales, Jornadas Científicas entre otros. También fueron objeto de Distinciones Honoríficas, Condecoraciones, Premios entre otros reconocimientos por la labor realizada. Aunque ninguno de este grupo fue

Decano ni Rector de la Universidad Central de Venezuela, unos se destacaron como gremialistas, como la Dra. Angela Cruz de Quintero que ocupó altos cargos directivos como la Presidencia de la **Federación Médica Venezolana y la Presidencia de la Comisión de Salud de la Cámara de Diputados**.

Varios de estos graduandos, se quedaron en la Facultad de Medicina de la UCV con funciones docentes de pre y posgrado, y direcciones de laboratorios. Se nos vienen a la memoria: Guillermo Colmenares Arreaza, José Luis Cevallos, Eric Eichelbaum Purtak, Saúl Kizer Yorniski, Saúl Krivoy Onikman, César Blanco Rengel, Leopoldo Moreno Brandt también llamado “Maestro de la Mastología”, Luis Enrique Herrera García, Mario Durand Parodi, Rafael Ernesto Vargas Arenas, Jorge Domínguez Berroeta, Claudia Blandenier Bosson de Suárez, Pedro William Linero Moreno, Lily Hebe Longart Enez, Ernestina López Quintero, Antonio José Rondón Lugo, entre otros. Salvador Pluchino Occhipinti, fue docente de la Facultad de Farmacia y cofundador de la Sociedad Venezolana y la Latinoamérica de Farmacología e integrante importante de INTERCIENCIA, organismo internacional. También Salvador fue epónimo de una promoción de médicos de la UCV con 213 integrantes (22). Un grupo importante de estos graduandos del 63, ocuparon cargos docentes en varias Universidades nacionales como en la Universidad de Carabobo, y en la de los Andes entre otras instituciones docentes, donde se destacaron. Nos viene a la memoria, por ejemplo, el caso del Dr. David Armando Bolívar Leal, reconocido cardiólogo de Valle de la Pascua (Edo. Guárico), quien desarrolló una importante labor docente de pregrado durante casi veinte años (1978-1999) en el Núcleo de la Universidad de los Andes (ULA). Los bachilleres de cuarto año de medicina de esa Universidad ingresaban al Hospital “Dr. Rafael Zamora Arévalo” de Valle de la Pascua, para completar los dos años de medicina. El Dr. Bolívar fue sujeto de admiración y agradecimiento por su labor realizada en 18 promociones de médicos, posición que le ameritó ser el Epónimo de dos de ellas. Bolívar recordaba que varios de estos discípulos fueron connotados profesionales especialistas en cardiología (23). También escogieron como especialidad la cardiología, el Dr. César González Villegas y el doctor Alberto Del Prette Lissot, quien se

distinguió por ser fundador de la cardiología en Valencia, con el establecimiento del Centro Médico del Seguro Social "Emiliano Azcunes" y médico Jefe de la Enfermería de la Plaza de Toros Monumental. El Dr. Del Prette es hermano de Monseñor Reinaldo Del Prette Lissot, arzobispo de Valencia, uno de los testigos para el proceso de Beatificación del primer mártir venezolano, Monseñor Salvador Montes de Oca. Recordamos al Dr. Jorge Domínguez Berroeta nefrólogo fue fundador y jefe del Servicio de Nefrología, Diálisis y Trasplante de riñón del Hospital Miguel Pérez Carreño de Caracas al que se le ha asignado el epónimo "Dr. Jorge Domínguez", ocupando la jefatura del Departamento de Medicina interna del mismo hospital (24).

Fue muy importante la labor de Lilian Teresa Negrón Ruiz, fundadora de la Sociedad de Autismo en nuestro país y la del doctor Manuel Camejo endocrinólogo, honrado con ser el Epónimo del Premio "Dr. Manuel Camejo Marín", que la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo otorga a los mejores trabajos de investigación relacionados con la diabetes dirigido a médicos residentes de posgrado, internistas y endocrinólogos.

Otros integrantes de esta promoción se inclinaron por las Artes en general, como: el ensayo, la poesía y la historia especialmente la historia médica de nuestro país (25,26). En este aspecto, se distinguieron los miembros de la Sociedad Venezolana de la Historia de la Medicina, los Drs. Luis Enrique Herrera García, Leopoldo Moreno Brandt y César Rafael Blanco Rengel, de la Sociedad Venezolana de la Historia de la Medicina, quienes han publicado numerosos artículos en la revista de esta organización así como los libros sobre la **historia de la Anestesiología** del Dr. Luis Herrera y los libros publicados por el Dr. César Blanco Rengel sobre la vida del célebre cirujano "**Armando Márquez Reverón**", "**Cirujano Integral**", "**Estudio Científico Biblio-hemerográfico** y "**Aporte a la Cirugía y Oncología Venezolana**".

Se recuerda a Pedro Arbelaiz Machado como médico-poeta, quien ocupó la dirección de la Casa de la Cultura "Lorenzo Rubín Zamora" de la ciudad de Valle de la Pascua, Estado Guárico (27). Igualmente, se distinguió el Dr. Salomón Kube León, oncólogo, quien también se especializó

en Medicina Aeronáutica y es asesor médico de la Alianza Aseca Airlines y SBA Airlines. El Dr. Kube ha publicado importantes normas acerca de prevención de accidente de los transportistas aérea que padecen de alguna patología o condición clínica que implique un riesgo (28).

Fueron autores de libros: El Dr. Fernando Batoni, Psicoanalista, quien edito los libros: "**Cuestiones de amor y muerte**", "**Jesucristo Psicoanalista**" y el último libro "**Claroscuros y Voces del Camino**" así como el poemario; "**Rosas y Moras**". Interesante fue la publicación del ensayo: "**Arturo Michelena. El pintor del niño enfermo**", escrito por el Dr. Leopoldo Moreno Brandt con la particularidad que él, durante los primeros años de sus estudios de Medicina, fue cantante de Radio Caracas (29).

Varios integrantes de esta promoción publicaron textos de gran utilidad para la formación de especialistas tal como los Manuales de Cirugía para Residentes, el Libro Manual de Cirugía General, textos de Semiología, Patología Cardiovascular entre otros. El libro sobre los "grandes síndromes", fue importante para los estudiantes de Medicina de pregrado y posgrado de Medicina Interna en el Hospital Universitario de Caracas (30-33). Fueron oportunos, los libros publicados por un integrante de esta promoción, durante la etapa de la beatificación del Dr. José Gregorio Hernández Cisneros, sobre su vida y la producción de sus logros científicos, comparables con los de médicos de otras latitudes: "**La Epopeya de su Laboratorio. Análisis descriptivo del primer laboratorio científico venezolano**" y, "**San Giuseppe Moscati y el Venerable José Gregorio Hernández: dos Anatomopatólogos y médicos de los pobres**" (34,35). Interesantes fueron los libros publicados por el Dr. Rafael Vargas Arenas, profesor Titular en la Escuela Vargas, hombre de personalidad polifacética con inclinación a la poesía, música (guitarrista y cantante barítono), escritura, periodismo biomédico, compilador y mitólogo. El Dr. Vargas publicó en ocasión del Centenario del Hospital Vargas el libro intitulado "**Hospital Vargas 1891-1991. Influencia en la Medicina Nacional**" y otro libro, resultado de su devoto culto al héroe nacional, General en Jefe y Gran Mariscal de Ayacucho, Antonio José de Sucre y Alcalá, el general más joven del ejército libertador, "**Presencia Continental del**

Mariscal Antonio José de Sucre a Doscientos Años de su Nacimiento". También dejó como un legado, una novela costumbrista: **"Lágrimas de Guásimo"** (36).

Destaca en el grupo de esta promoción, la presencia de un gastroenterólogo y pintor: Mario Durand Parodi. Este galeno en una entrevista denunció que "no era fácil ser artista plástico en Venezuela porque no se contaba con las instalaciones adecuadas, una Escuela de Artes Plásticas que no funciona y una Escuela de Artes en la Universidad Central de Venezuela que no cumple con su misión". Durand es autor de una galería de imágenes, posee una amplia obra pictórica realizada con varios materiales tales como: lápiz de plata, óleo, creyones, cartón doble faz, tela y carboncillo. Ha participado en 12 exposiciones colectivas y tres individuales y ha ilustrado 450 trabajos audiovisuales, 10 libros de texto para pregrado y posgrado. Ha presentado 25 posters para Congresos nacionales e internacionales (37) (Figura 9).

La Promoción fue bendecida por la presencia del Padre Carlos Vicente Alvarado Díaz, Sacerdote de la Sociedad Sacerdotal de la Santa Cruz y Opus Dei, quien ocupaba el primer lugar de la larga lista de los estudiantes de esta promoción.

Algunos compañeros siempre estuvieron presentes en todos los eventos de la Promoción y en comunicación con casi todos sus compañeros, como el Dr. Freddy Marín Rabonetti, lamentablemente fallecido. Freddy fue el escogido para leer el discurso de Orden durante la celebración de los 50 años de la Promoción y esperaba este año, con mucha ilusión, este evento.

58 años después....

El 13 de setiembre de este año, 2021, esta Promoción cumple 58 años de vida profesional. Varios de sus integrantes han fallecido y otros están retirados de las actividades profesionales, pero muchos siguen en varias instituciones de Salud, Académicas y de Investigación en todo lo largo y ancho del país, sirviendo a Venezuela. Recordamos a los que se hicieron novios durante la carrera y que aún siguen juntos como un canto



Figura 9. A. Mario José Durand Parodi. B. Óleo de su autoría. C. Moldes que representan la matriz extracelular del miocardio y las cavidades cardíacas ventriculares. Donado por Mario Durand al Museo de Patología Cardiovascular. Sección de Patología Cardiovascular, Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly". UCV(42). D. Leopoldo Moreno Brandt, cantando en Radio Caracas, durante sus estudios médicos. E. Óleo de Arturo Michelena. "El niño enfermo", objeto de un Ensayo de Moreno Brandt.

al Amor y al Matrimonio: Elvia y Simón Carvajal, Imelda y Edmundo Pifano y con tristeza a los que separó la muerte como; Neyda y Pablo Rugieri (†), Elizabeth (†) y José Luis Cevallos.

Son para nosotros eternos, los fallecidos que han dejado huellas imborrables en las páginas de nuestra historia como, Lilian Negrón. Fundadora de la Sociedad de Autismo en nuestro país y la incansable ginecoobstetra, Fanny Fleitas (38).

Es una generación que está pasando y dejando otra de relevo importante.

Actualmente, en la Academia Nacional de Medicina hay cinco exalumnos de esta promoción: cuatro Individuos de Número: Guillermo Colmenares Arreaza, actual bibliotecario de la institución, el Dr. Saúl Krivoy Onikman, neurocirujano profesor universitario, el Dr. Saúl Kizer Yorniski, gineco-obstetra denominado "Maestro de la Obstetricia y Ginecología" por la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (Flasog) y la Dra. Claudia Blandenier de Suárez, anatomopatólogo cardiovascular (39), también profesora universitaria, y un miembro Correspondiente, el Dr. José Luis Cevallos, endocrinólogo, profesor universitario y director del laboratorio de investigación endocrinológica de la Facultad de Medicina. A los actos de la Academia asiste

asiduamente el Dr. César Blanco Rengel en calidad de Invitado de Cortesía. En la Academia Nacional de Medicina, la labor del Dr. Guillermo Rafael Colmenares Arreaza, es ímproba. Desde el año 2004, se ha desempeñado como el curador de la Biblioteca de esa institución con el cargo de Bibliotecario-Archivero, con la gran responsabilidad de resguardar un aproximado de 92 000 ejemplares que incluye un amplio número de revistas nacionales e internacionales, así como todos los números de la Gaceta Médica de Caracas que comenzó a editarse en 1893 (40).

Son **Individuos de Número de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina** los siguientes integrantes de la Promoción, los Drs.:

Luis Herrera García, Anestesiólogo y Farmacólogo, coautor y Editor del libro Carlos Rivas Larrazábal y cronista de la Anestesia en Venezuela entre otros artículos científicos publicados.

Leopoldo Moreno Brandt, cirujano-oncólogo y César Blanco Rengel, cirujano también docente del posgrado de Cirugía en la Facultad de Medicina de la UCV y autor de varios libros que mencionamos anteriormente.

Los integrantes que quedan vivos siguen en pie de lucha, nuevamente en condiciones desfavorables como en 1957. Descriptivos fueron los aspectos negativos que el conglomerado médico sufre actualmente, expuestos por la Dra. Angela Cruz de Quintero, en su discurso de orden en la Sesión Solemne en conmemoración del Día del Médico en el año 2015. La Dra. menciona el desmantelamiento de nuestros hospitales y demás centros de atención médica, la diáspora de nuestros médicos, la agresión a colegas de diferentes hospitales del país, entre otras acciones agresivas del régimen actual (41).

Según las predicciones de Vicente Marchelli Padrón que estaba en el exilio en 1965, "Oscuras nubes debían cubrir a Venezuela nuevamente" y comprobamos que la historia en sus ciclos inexorables se repite (42).

Agradecimientos

Al Dr. Manuel Velasco (†), Editor en Jefe de la Revista Gaceta Médica de Caracas, por su apoyo incondicional y por proporcionarnos la

oportunidad de publicar nuestras experiencias en esta importante revista nacional. El Dr. Velasco Pernía, demostró ser un ser excepcional y especial al mostrar hasta el último momento de su vida su preocupación por la publicación de este artículo. Este artículo viene siendo también un homenaje póstumo a su persona.

A los Drs. Saúl Krivoy Onikman, Saúl Kizer Yorniski, David Armando Bolívar Leal y Guillermo Colmenares Arreaza, por sus aportes e indispensable colaboración sin la cual no se hubiera podido elaborar esta semblanza.

REFERENCIAS

1. Colmenares AG. Comunicación personal.
2. Egresados de la Universidad Central de Venezuela. 1963. Hoja 2. Disponible: http://www.ucv.ve/fileadmin/user_upload/direccion_de_extencion/out/Egresados_1963.xls
3. Krivoy S. Comunicación personal.
4. Leal I. Historia de la UCV. 1721-1981. Ediciones del Rectorado de la UCV. Caracas, Venezuela. 1981:236.
5. Leal I. Algunas Dependencias de la UCV. El Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. En: Historia de la UCV. 1721-1981. Ediciones del Rectorado de la UCV. Caracas, Venezuela, 1981.p.347.
6. Marcano de Cuenca R. Comunicación personal.
7. Kizer YS. De Saúl Kizer para Saúl Krivoy, la coincidencia de una larga amistad. Por la Web de la Salud. Oct. 25. 2020. Disponible en: <http://C:/Users/bdsc/OneDrive/Desktop/De Saúl Kizer para Saúl Krivoy, la coincidencia de una larga amistad.html>.
8. Fabry J. Política en el Aula. Peligro para la educación en la América Latina. LIFE en español. Vol. 22, No 4, 2 de septiembre de 1963. Ed. TIME Inc. 540 N0. Michigan. Chicago. EE.UU. Registrada en la República de Méjico.
9. Suárez BC. Comunicación personal.
10. Arráiz Lucca R. Veinte años entre fusiles y votos. En: Colonia y República: ensayos de aproximación. Biblioteca Rafael Arráiz Lucca. O3. Ed. Alfa, 2009. Gráficas Lauki C.A. Caracas, Venezuela. 2009.p.245.
11. San Blas G. Francisco de Venanzi, Arquitecto de civilidad. Disponible en: <http://www.talcauldigital.com/Nota/138937/francisco-de-venanzi-arquitecto-de-civilidad>.
12. Cevallos JL. Comunicación personal.
13. Arráiz Lucca R. Presidencia de la República de Rómulo Betancourt (1959-1964) en: Venezuela: 1839

PROMOCIÓN DE MÉDICOS-CIRUJANOS, 1963

- a nuestros días. Biblioteca Rafael Arráiz Lucca. O1. Ediciones. Alfa., 2007. Caracas, Venezuela: Editorial Arte; 2007.p.164.
14. Bifano J. TEMA XIX. La masificación universitaria. Luces entre sombras. La UCV, el CDCH y la investigación universitaria. Ed. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. UCV. Caracas, 2008:145.
 15. Sánchez D. A 60 años de la Escuela de Medicina Vargas. Por la web de la Salud. Jun 25, 2020. Disponible en: <https://lawebdelasalud.com/a-60-anos-de-la-escuela-de-medicina-vargas/>.
 16. Angulo-Arvelo IA. Resumen cronológico de la Historia de la Medicina en Venezuela. Desde la época precolombina hasta 1978. 2ª edición. Caracas: Ediciones OBE. Universidad Central de Venezuela; 1979.
 17. Murphy CV. El comunismo en América Latina. El objetivo es el mismo pero las tácticas cambian. En: Nueva táctica roja en América latina. El comunismo en Brasil, México y Venezuela. LIFE. en español. 28 octubre de 1963. Adaptado de la Revista FORTUNE. p. 56.
 18. Loyo GD, Suárez BC. Jesús Yerena: Fundador del museo anatómico del Instituto Anatómico de la Universidad Central de Venezuela. Rev Fac Med. 2008;31:75-80.
 19. Blanco Rengel C. Comunicación personal.
 20. Virtuoso Arrieta FJ. Justicia social en Venezuela. La preocupación social de la Compañía de Jesús en Venezuela. 1968-1992. Universidad Católica Andrés Bello. Caracas: Edit. Texto, C.A; 2004.
 21. Eduardo Coll García, un maestro, un amigo (1929-2002). Rev Venez Endocrinol Metab. 2003;1(2):30-30.
 22. Pluchino S. Dr. Salvatore Pluchino, evocación de mi vida médica y humana. La Web de la Salud. Disponible en: <https://lawebdelasalud.com/dr-salvatore-pluchino-evocacion-de-mi-vida-medica-y-humana/>
 23. Bolívar Leal A. Comunicación personal.
 24. Domínguez J. Disponible en: http://image.herbalifemail.com/lib/fefb1676716107/d/1/nota%20nab_2.pdf
 25. Suárez C. Historia documentada del Instituto Anatomopatológico Dr. José A O'Daly. Proceso fundacional (1937-1968). ED. Vicerrectorado Académico-Decanato de Medicina-IAP-UCV-(ISBN: 980-001511-6). Caracas, 1999.
 26. Vargas Arenas RE. Breve recuento histórico de archivos del Hospital Vargas y de otras publicaciones biomédicas relacionadas con el Hospital Vargas en sus años. Arch Hospital Vargas. 1990;2(3/4):151-166.
 27. Bolívar Leal A. Comunicación personal.
 28. Kube S. Normas claras para un vuelo saludable. Rev CONDOR. Basic HTML Versión P60. Disponible en: <http://www.turevistaonline.com/revistas/condor13/files/basic-html/page60.html>.
 29. Moreno Brandt L. Arturo Michelena. El pintor del niño Enfermo. Rev Soc Ven Hist Med. 2010;59:1-2.
 30. Papa R, Durand M, Sanabria A. El interrogatorio o anamnesis. Ed. Disinlimed, Caracas. 1996.
 31. Durand Parodi MC. Los grandes síndromes. Editor. Disinlimed; 1989. Caracas.
 32. Suárez C. Patología cardiovascular adquirida de las principales enfermedades en nuestro país. Colección Estudios. ED. CDCH-UCV. (ISBN: 980-00-1297-4). Caracas, 1998.
 33. Suárez C, Montenegro E. Compendio de Coloraciones Histológicas. Ed BOD. Banco Universal, Pub. Monfort, C.A. Caracas. 2004.
 34. Suárez C, López-Loyo E, López JD. José Gregorio Hernández: la epopeya de su laboratorio. Análisis descriptivo del primer laboratorio científico venezolano. Caracas, 26 de octubre de 2017. Postal address Floricanto Press/Inter-American Development Corp. 7177 Walnut Canyon Road Moorpark, California 93021-1110).
 35. Suárez C, López-Loyo E, Calderaro Di Ruggieri F. San Giuseppe Moscati y el Venerable José Gregorio Hernández: dos Anatomopatólogos y "Médicos de los pobres". Editorial abediciones/Colección Letraviva. Universidad Católica Andrés Bello. Caracas, 2020.
 36. Muci Mendoza. Doctor Rafael Ernesto Vargas Arenas. El adiós al amigo. Arch Hosp Vargas 2005. Cruz Rodríguez Bolívar (Bracho Daniel. Panegírico del Doctor Cruz Manuel Rodríguez Bolívar. Rev Soc Hist Medic. 2008;57.
 37. Durand M. La pintura y la medicina impregnadas de sensibilidad. VITAE. Academia Biomédica Digital. Medicina y Artes. Disponible en: <https://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeOcho/Medicinayarte/ArchivosHTML/hombrelaborioso.htm>
 38. Uzcátegui UO. Dra. Fanny Violeta Fleitas Rodríguez (1936-2012). Rev Obst Ginecol Ven. 2012;72:283-285.
 39. Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (Flasog), XVI Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología, Flasog, celebrado en noviembre de 1999, en El Salvador. En: Saulny de Jorges J. XIX Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología. Rev Obst Ginecol Venez. 2002;62:145-152.
 40. Calderaro Di Ruggiero FJM. Guillermo Rafael Colmenares Arreaza, el maestro de la cirugía. Por La Web de la Salud. Disponible en: <file:///C:/Users/bdsca/OneDrive/Desktop/Guillermo%20Rafael%20Colmenares%20Arreaza,%20el%20maestro%20de%20la%20cirug%C3%ADa.html>.
 41. Cruz de Quintero A. Discurso de orden en la Sesión Solemne en conmemoración del Día del Médico en el

- año 2015. Publicado 16th Marcho. 2015. Blog de Mario Buffone. Disponible en: [http://C:/Users/bdsca/OneDrive/Desktop/discursodeorden.dra.angelacruzquinter.obras de la democracia venezolana.html](http://C:/Users/bdsca/OneDrive/Desktop/discursodeorden.dra.angelacruzquinter.obras%20de%20la%20democracia%20venezolana.html)
42. Marchelli PV. El peligro rojo en América. Declaración de un exilado en 1959. Madrid, septiembre de 1965.
- Revista ELITE. La Revista Venezolana. Caracas, 2 de octubre de 1965.
43. Suárez BBC. Suárez C, Suárez JA, Duin VG, Hamana L. El museo de Patología Cardiovascular del Instituto Anatomopatológico. Vitae. Academia Biomédica Digital. <http://caibco.ucv.ve>. 2006, n°28.

La Gaceta Médica de Caracas hace 100, 50 y 25 años

The Gaceta Medica de Caracas 100, 50, 25 years ago

Enrique Santiago López-Loyo

Individuo de Número Sillón XXXI

Hace 100 años: Octubre – Diciembre 1921

En el Número 19 la Gaceta Médica de Caracas en su año XXVIII para 1921, abre su edición con un sentido homenaje para el Dr. Alfredo Machado (Figura 1), al cumplirse el primer año de su fallecimiento. Este médico, escritor e investigador cumplió su formación de primaria y secundaria en Ciudad Bolívar, doctor en ciencias médicas, graduado en la Universidad Central de Venezuela (1872), quien inicialmente ejerce su profesión en los Estados Cojedes y Guárico. El 1877 cumple las funciones de Diputado al Congreso Nacional por el Estado Guárico. En 1882 se traslada a Europa para realizar sus estudios de especialización. Aunque regresa a Ciudad Bolívar y se integra a la docencia en el Colegio Federal de primera categoría, es en Caracas donde se convierte en un referente de la medicina venezolana ejerciendo como Vicerrector de la Universidad Central de Venezuela, Presidente de la Junta de Instrucción del Distrito Federal, y acompañó al Dr. Luis Razetti en la fundación del Colegio de Médicos de Venezuela y para 1904 en la recién instaurada Academia Nacional de Medicina, de la cual fue su Presidente Fundador, entre otras de sus destacadas responsabilidades.

El discurso de orden lo presentó el Presidente en funciones Dr. Arturo Ayala. Completaron el homenaje los Drs. Luis Razetti y David Lobo con la incorporación de aspectos fundamentales de sus virtudes como hombre, médico, padre y ciudadano excepcional (1).

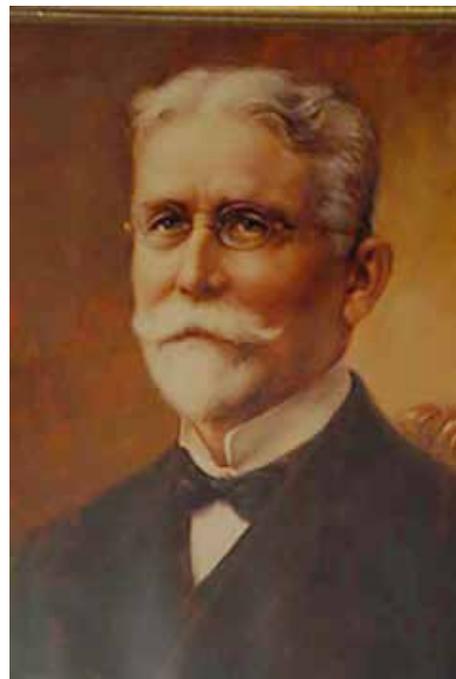


Figura 1. Dr. Alfredo Machado (1848 -1920).

ORCID: 0000-0002-3455-5894

El siguiente número fechado el 31 de octubre de 1921 trae consigo un nuevo compendio del Tercer Congreso Venezolano de Ciencias Médicas que se celebró en Valencia en junio de ese año. Destacan casos clínicos de la Cátedra de Clínica Quirúrgica de la Escuela de Medicina de la Universidad Central, que incluyen tratamiento quirúrgico de dispepsia, peritonitis por apendicitis perforada, abscesos cerebrales, trombosis de vasos mesentéricos y apendicitis de etiología parasitaria (2).

El 15 de noviembre de ese año el número 21 de la Gaceta Médica de Caracas inicia con una revisión sobre la Vacuna Antitífica. Los Drs. A. Yanes y J.M. Salmerón Olivares presentan los aspectos fundamentales para comprender la eficacia preventiva de la vacuna antitífica, su importancia y contraindicaciones para su aplicación. Se discute su conveniencia para uso profiláctico y de necesaria obligatoriedad. Manifiestan que los efectos son locales en el sitio de inyección y no muestras manifestaciones sistémicas comprobables. En opinión final del Dr. Francisco Antonio Ríquez, manifiesta que la prueba de esta vacuna en ejércitos ha sido eficaz en disminuir de manera significativa las muertes por fiebre tifoidea.

En la misma edición el Dr. Salvador Córdova (Figura 2) presentó unos interesantes “Comentarios acerca del tratamiento quirúrgico de las disenterías agudas graves”. En su presentación el denominador común era la presencia de parásitos con formas quísticas de amibas. Describe la laparotomía exploradora en una niña de 13 años en estado de gravedad por perforación colónica, la cual falleció a consecuencia de una sepsis secundaria (3).

El número 22 de la Gaceta Médica de Caracas sigue con varios resúmenes del Congreso Venezolano de Medicina celebrado en junio, se inicia con “Notas Clínicas acerca del paludismo, la disentería y la tuberculosis en el Estado Carabobo”. Se hace un recuento de la epidemiología de estas tres entidades de primera importancia en la región. Se identifica el comportamiento clínico y las estrategias de terapia que se aplicaron en cada grupo poblacional. Para cerrar identificamos una traducción de un trabajo del médico francés Lenglet Ayriagnac, que describe la “Alimentación de los tíficos y paratíficos”.



Figura 2. Dr. Salvador Córdova (1883 – 1967).

Se leen estrategias de recuperación nutricional basadas en la situación general de estos pacientes en condiciones de déficit proteico y pérdida de peso considerables, esto como complemento de las terapias de la época (4).

El 15 de diciembre de 1921 en el número 23 se observan también otras conclusiones del Congreso Venezolano de Medicina, esta vez una revisión sobre “El paludismo en el estado Zamora”, actualmente conocido como Barinas. Destacan sus características geográficas particulares al ubicarse desde el piedemonte andino hasta la llanura abierta, lo cual asegura condiciones muy particulares que facilitan la diseminación de la enfermedad palúdica. Presentan un registro gráfico muy detallado de los vectores en su forma larvaria y adulta.

Debemos recordar que el agente patógeno de la malaria fue descubierto por Alphonse Laveran (Figura 3), un médico militar francés en una misión en la ciudad de Constantine, Argelia en 1880. Se dedicaba entre otras investigaciones a la realización de autopsias de víctimas de

malaria. En Argelia, Laveran practicaba a menudo necropsias en las víctimas de esta patología. Pudo identificar en su sangre numerosos cuerpos de aspecto pigmentado y otros elementos que mostraban filamentos móviles o flagelos. Este movimiento en los flagelos le sugirió a Laveran que podrían ser parásitos. De 192 casos 148 presentaban parásitos, concluyendo que sin duda eran la causa de la malaria. Inicialmente los llamó *Oscillaria malariae*, sin embargo, el nombre italiano *Plasmodium*, fue más adelante tomado para su identificación. Laveran descubrió que los pigmentos patológicos también se podían encontrar en el cerebro, el bazo y el hígado de pacientes que habían muerto de malaria (5).

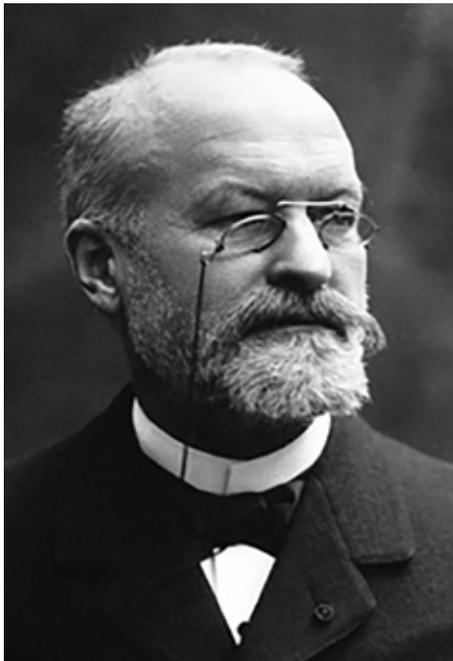


Figura 3. Alphonse Laveran (1845 – 1922).

Para cerrar el año 1921, el 31 de diciembre se publica el último número del año siguiendo con resúmenes del Tercer Congreso Venezolano de Medicina. El trabajo lo presentó el Dr. Juan de Dios Villegas Ruíz (Figura 4) intitulado “Cómo debe ser protegida la primera infancia

para combatir eficazmente nuestra alarmante mortalidad infantil”. Se describen estrategias de protección social y nutricional para la superación de la mortalidad infantil severa de la época. Para 1920 la mortalidad general fue de 2 779 en el Departamento Libertador y la mortalidad infantil fue de 1 218, es decir, un total de 3 997 fallecimientos. Todo esto sobre una natalidad de 3 720 nacimientos en ese año. La mortalidad superaba la natalidad general solo en esa área geográfica. Sin duda alguna se describe la necesidad que las gestiones sanitarias dieran respuestas concretas a esta realidad (6).



Figura 4. Dr. Juan de Dios Villegas Ruíz (1857 - 1934).

Hace 50 años: Octubre – Diciembre de 1971

En la publicación de hace 50 años y bajo la dirección del Dr. Francisco Kerdel Vegas se identifican dos trabajos dedicados a la Leishmaniasis bajo la firma de los Drs. Félix Pifano (Figura 5) y Jesús Romero Borrell. En el primero describen un foco autóctono de

Leishmaniasis visceral de tipo Kala-azar en la Isla de Margarita del Estado Nueva Esparta y en el otro analizan las investigaciones sobre la Historia Natural de la Leishmaniasis visceral o Kala-azar en la misma región insular de Venezuela. El foco fue identificado en 1963 en un niño del caserío Las Piedras del Distrito Mariño, sin antecedente de haberse movilizado de la zona. Se desplegó un trabajo de investigación entomológica y de vigilancia epidemiológica para detectar la circulación de protozoosis y en el área encontrando hasta 8 especies en insectos arbóreos y en 12 perros no se aislaron agentes de esta naturaleza. En segundo trabajo supuso la caracterización de la patología con aplicación de encuestas epidemiológicas e investigación entomológica y de zoonosis que incluyó a lagartos como fuente de alimentación de los flebotomos en su forma silvestre. Descubrieron Kala-azar canina en las cercanías del golfo de Cariaco. Se utilizaron recursos de inmunopatología y se determinó la frecuencia del agente fundamental, describiendo la *Leishmania donovani* y como trasmisor al *Phlebotomus longipalpis*.

productores del asma bronquial”. Se analizan los aspectos de la contribución de estos insectos en la etiopatogenia del asma bronquial, encontrados en la proliferación de polvos domésticos como detritus orgánicos e inorgánicos provenientes de los materiales que existen dentro de un hogar (7).



Figura 6. Dr. Armando Pérez Lozano (1921 - 2010).



Figura 5. Dr. Félix Pifano (1912 - 2003).

En la misma edición se lee un trabajo interesante del Dr. Armando Pérez Lozano sobre “Ácaros microscópicos del polvo doméstico

Hace 25 años: Octubre – Diciembre 1996

Considerando la publicación de hace 25 años, en el Volumen 104, número 4 de 1996 podemos observar una revisión de nuestra actual Individuo de Número Sillón XXXIX y Ex editora en Jefe de la Gaceta Médica de Caracas, Dra. Doris Perdomo de Ponce (Figura 7) intitulada “Enfermedades alérgicas. Un reto al futuro”. Destaca el trabajo interdisciplinario de inmunólogos, fisiólogos y farmacólogos en el estudio de las patologías por hipersensibilidad inmediata. El tratamiento está relacionado con la prevención del contacto con los alérgenos sensibilizantes, control de liberación de mediadores y bloqueo de sus efectos en órganos y sistemas. Se revisan las reacciones inflamatorias tipo I, con liberación de citoquinas, producción de anticuerpos y mediadores químicos. Finalmente se hace un recuento de los aportes de la autora en el estudio de estas patologías y en interacción con grupos interdisciplinarios.



Figura 7. Dra. Doris Perdomo de Ponce.



Figura 8. Dr. Freddy Febres Balestrini.

Más adelante un grupo de autores encabezado por el Dr. Freddy Febres Balestrini (Figura 8) presentan el trabajo “Terapia hormonal substitutiva en la diabética posmenopáusica: un nuevo enfoque terapéutico”. Se describen las repercusiones de la terapia hormonal substitutiva sobre el metabolismo glucémico y lipídico de un grupo de 75 pacientes posmenopáusicas realizadas durante un año de investigación. Se distribuyeron en 3 grupos con diferentes dosis de acetato de medroxiprogesterona y un grupo control. Se demostró un efecto de disminución del colesterol total y del LDL-Colesterol con aumento de la HDL-colesterol. Este trabajo se concluye como el único que describe un beneficio en la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la mujer diabética posmenopáusica (8).

REFERENCIAS

1. Gaceta Médica de Caracas. 1921;28(23,13):168-208.
2. Gaceta Médica de Caracas. 1921;28(23,19):288-302.
3. Gaceta Médica de Caracas. 1921;28(23,20):303-320.
4. Gaceta Médica de Caracas. 1921;28(23,21):321-334.
5. Gaceta Médica de Caracas. 1921;28(23,22):335-350.
6. Gaceta Médica de Caracas. 1921;28(23):351-380.
7. Gaceta Médica de Caracas. 1971;79(11 a 12):445-503.
8. Gaceta Médica de Caracas. 1996;104(4):301-400.

Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas

Life of the Academy, Summary of the papers presented and the Bibliographic Notes

Enrique Santiago López-Loyo

Individuo de Número, Sillón XXXI

Nota explicativa

La situación de aplicación del distanciamiento social o Cuarentena decretada por las autoridades del estado venezolano por la disrupción de la Pandemia producida por el agente viral perteneciente a la familia de los Coronavirus, conocido de forma genérica como la infección por la COVID-19 y técnicamente como SARS-CoV-2, hizo imposible que en este período que se inicia desde el día 12 de marzo de 2020, nuestra Academia Nacional de Medicina pudiera retomar sus actividades en su sede corporativa, por lo que transcurrido un tiempo prudencial se acordó retomar las Sesiones utilizando una aplicación electrónica que permitiera la realización de reuniones interactivas, por lo que desde el día 30 de abril de 2020, y utilizando las ventajas de la plataforma Zoom se reiniciaron las actividades por esta vía.

ORCID: 0000-0002-3455-5894

VIDA DE LA ACADEMIA

Juramentación del Dr. Carlos Cabrera Lozada como Miembro Correspondiente Nacional Puesto Número 16 y Presentación del trabajo de Incorporación, Intitulado “Morbilidad materna extrema en el umbral de la muerte”.

El jueves 21 de octubre de 2021 se realiza en Sesión Extraordinaria la Juramentación del Dr. Carlos Cabrera Lozada (Figura 1) como Miembro Nacional Correspondiente Puesto Número 16, seguida de la Presentación del trabajo de su Incorporación “Morbilidad materna extrema en el umbral de la muerte”. “Para iniciar, el Presidente solicitó la verificación del quórum al Señor Secretario Académico. Acto seguido procedió a la Juramentación del recipiendario.

Finalizada la Juramentación se dio inicio de la Presentación de su trabajo de Incorporación. En su disertación el Dr. Carlos Cabrera Lozada procedió a analizar la morbilidad materna extrema en la unidad de cuidados intensivos de adultos de la Maternidad “Concepción Palacios” en el período de enero 2015 a diciembre de 2019. Este estudio fue descriptivo, trasversal y observacional, de 248 historias médicas de gestantes que ingresaron a la terapia de adultos. En los resultados encuentra que la razón de morbilidad materna extrema fue

de 6,09 por cada 1 000 recién nacidos vivos. El 12,0 % fueron por aborto, el 62,5 % atendidas por cesáreas, el sistema más afectado fue el renal con 80,6 %, los trastornos hipertensivos del embarazo fueron la primera causa directa con 45,6 %, luego la sepsis con 9,3 % y por último las hemorragias con 0,8 %. La mayoría de las pacientes (52,4 %) estuvieron más de 15 días de hospitalización, el 90,5 % egreso en condiciones satisfactorias. Para concluir manifiesta que se evaluaron los indicadores relacionados obteniendo una letalidad de 19,21, la relación morbilidad materna extrema y mortalidad materna de 4,2, índice de mortalidad perinatal por morbilidad materna extrema 1 159,67 y un porcentaje de casos con más de 3 criterios de ingreso a terapia intensiva de 20,95. Como recomendaciones describe que se debe profundizar el estudio de la morbilidad perinatal en la Maternidad “Concepción Palacios”.

Una vez culminada la presentación se inició el período de preguntas de los Académicos e invitados las cuales fueron respondidas satisfactoriamente.

Cumplido el orden del día el Presidente anuncia el cierre de la sesión extraordinaria.

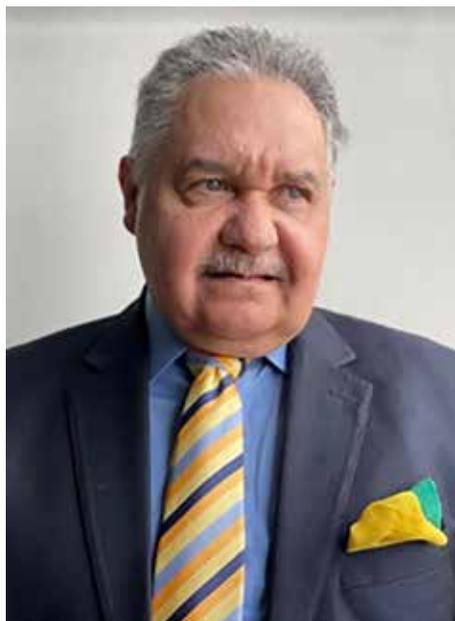


Figura 1. Dr. Carlos Cabrera Lozada.

Juramentación del Dr. Jorge García Tamayo como Miembro Correspondiente Nacional, puesto Número 3, por el Estado Zulia

En la Sesión Extraordinaria de jueves 4 de noviembre de 2021 se procedió a la Juramentación del Dr. Jorge García Tamayo (Figura 2) como Miembro Correspondiente Nacional, puesto Número 3, por el Estado Zulia.

El jueves 21 de octubre de 2021 se realiza en Sesión Extraordinaria la Juramentación del Dr. Carlos Cabrera Lozada (Figura 1) como Miembro Nacional Correspondiente Puesto Número 16, seguida de la Presentación del trabajo de su Incorporación “Morbilidad materna extrema en el umbral de la muerte”. “Para iniciar, el Presidente solicitó la verificación del quórum al Señor Secretario Académico. Acto seguido procedió a la Juramentación del recipiendario.

Finalizada la Juramentación

El Dr. Enrique López-Loyo, Presidente de la Academia Nacional de Medicina una vez certificado del quórum realizó la correspondiente juramentación al recipiendario y una vez finalizado este acto, el Dr. García Tamayo inició la Presentación de su Trabajo de Incorporación intitulado “Necrosis Cerebral Intrauterina: reseña de un modelo experimental”.

En su trabajo establece que se presenta el desarrollo de un modelo experimental en ratas Sprague Dawley (SP) inoculadas intraperitonealmente (IP) con el virus de la Encefalitis Equina Venezolana (EEV) cepa Guajira, para demostrar su acción sobre el Sistema Nervioso Central y los elementos vasculares de la placenta durante la vida intrauterina. Se pretende plantear un modelo animal sobre la patogenia de la necrosis cerebral in útero, descrita el año 1967 en mortinatos y recién nacidos, de madres que venían de padecer encefalitis en la Guajira colombovenezolana en 1963. Se estudió inicialmente con el microscopio electrónico el virus EEV en cerebro de ratones lactantes. Se analizó la histología y la ultraestructura del cerebro de ratas SP sobrevivientes semanas y meses post inoculación IP del virus. Se evaluó la histología de fetos y de sus placentas durante las 3 semanas de gestación en las ratas SP; demostrando inicialmente, necrosis de embriones, y posteriormente de los fetos con

alteraciones y trombosis de los vasos placentarios en el trofoblasto endovascular, e inmunotinción positiva al virus de la EEV. Se demostró el efecto letal del virus por su acción directa sobre las estructuras vasculares de la placenta y se discuten los resultados del modelo ejecutado comparándolos con la patogenia propuesta en otras infecciones virales similares.

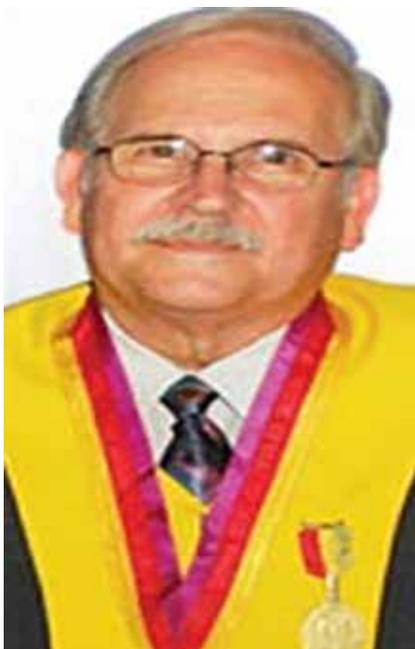


Figura 2. Dr. Jorge García Tamayo.

economistas. Dedicado durante toda su vida profesional a la especialidad ginecológica, llegando a ser Profesor Titular de ginecología en la Escuela Luis Razetti de la UCV. Probablemente su mejor logro profesional fue la Fundación de la Asociación de Planificación Familiar (PLAFAM). Autor de libros, publicaciones internacionales y miembro de 11 sociedades científicas nacionales e Internacionales.

Ingresa como Miembro Correspondiente Nacional ocupando el Puesto 38, incorporado el 15 de enero de 1998. Fue electo Individuo de Número Sillón XII el día 27 Marzo de 2008 y se incorpora el 3 julio 2008 con el trabajo “Vacuna contra el VPH: su importancia en la prevención del cáncer de cuello uterino.” Fue miembro de numerosas comisiones, presidiendo la de Obstetricia y Ginecología. Fue electo para presidir nuestra Corporación para el Período 2016-2018. Se destacó por su preocupación en modernizar la plataforma WEB de la Academia, ser coordinador de las Becas con Universidades del Reino Unido de Oxford y Cambridge y por modernizar los estatutos de la Fundación Academia Nacional de Medicina “Francisco Antonio Rísquez”, la cual presidió hasta el momento de su deceso.

Homenaje Póstumo al Dr. Alfredo Díaz Bruzual, Expresidente de la Academia Nacional de Medicina, Individuo de Número Sillón a cargo del Dr. Marco Sorgi Venturoni

En Sesión Extraordinaria del jueves 21 de octubre se rindió homenaje Póstumo al Dr. Alfredo Díaz Bruzual (Figura 3), Expresidente de la Academia Nacional de Medicina, Individuo de Número Sillón XII. Médico cirujano egresado de la Universidad Central de Venezuela (UCV) en 1952. Doctor en Ciencias Médicas egresado en 1961 con la Tesis “La ginecografía en el diagnóstico ginecológico”. Padre de 3 hijas y un Hijo, todos profesionales, ingenieros y



Figura 3. Dr. Alfredo Díaz Bruzual (1927 - 2021).

Homenaje Póstumo al Dr. Manuel Velasco, Editor Jefe de la Gaceta Médica de Caracas y Miembro Correspondiente Nacional Puesto Número 30 a cargo del Dr. Saúl Peña Arciniegas

En la misma Sesión del jueves 21 de octubre se rindió también homenaje Póstumo al Dr. Manuel Velasco (Figura 4), Editor Jefe de la Gaceta Médica de Caracas y Miembro Correspondiente Nacional Puesto Número 30. El Dr. Saúl Peña Arciniegas fue el encargado de presentar la semblanza del Dr. Manuel Velasco.

“Hice lo que mi madre, Sofía Pernía de Velasco, me indicó siempre: Hijo no le voy a dejar grandes bienes materiales, así que luche si usted quiere ser algo en la vida. He luchado y sigo luchando. Le obedecí”. Lo hizo exactamente dos meses después de recordar esta frase de su madre, durante un diálogo por sus 53 años de graduación como médico cirujano, egresado de la Universidad Central de Venezuela. “El ejercicio médico me ha hecho un hombre feliz”, resumió, satisfecho, el médico, el docente universitario, Miembro Correspondiente Nacional puesto 30 de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, editor en jefe de la Gaceta Médica de Caracas y coordinador médico general de este medio. “Las semblanzas hay que hacerlas en vida”, me repetía permanentemente. Su inesperada partida, este 9 de octubre, ha significado una sucesión de expresiones de auténtico dolor por la pérdida de un líder y un pilar de la medicina venezolana.

El presidente de la Junta Directiva de la Academia Nacional de Medicina, Enrique López Loyo, anunció en la sesión del 11 de junio de 2020, el nombramiento del doctor Manuel Velasco, Miembro Correspondiente Nacional, como editor en jefe de la Gaceta Médica de Caracas, con plena libertad y autonomía para iniciar una nueva etapa de crecimiento e impacto científico, de la ya centenaria Gaceta Médica de Caracas (1893). El doctor Manuel Velasco fue Doctor en Medicina (MD, por sus siglas en inglés), profesor titular de Farmacología, director de la Unidad Clínica de Farmacología de la Escuela de Medicina Vargas, de la Universidad Central de Venezuela (UCV), ex vicedecano de la Facultad de Medicina de la UCV, Premio Nacional de Medicina, Premio Francisco De Venanzi, Miembro Nacional Correspondiente, puesto 30 de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela. Editor asociado y revisor ad hoc

de diferentes revistas internacionales. Editor en jefe, revista internacional New Advances on endocrine metabolic and immune Diseases. Revista internacional de Bentham Science Publishers.

El Dr. Velasco, farmacólogo clínico y uno de los más prolíficos doctores de la Academia Nacional de Medicina, con amplia trayectoria como autor, investigador y editor de revistas internacionales, asumió uno de los más importantes retos de su amplia y exitosa carrera académica. Su inesperada partida generó una cascada de afectos, palabras y recuerdos que recibimos como fiel tributo a su memoria.

Hoy agradecemos además a la Academia Nacional de Medicina la decisión de rendir este homenaje a quien ha sido parte fundamental de esta corporación. Amigo y colega fraterno, no queda más que agradecer a Dios el honor de haberlo conocido.

Pero, ante todo, el Dr. Manuel era un pilar en el afecto de sus familiares, de sus amigos, colegas y pacientes. Estamos muy tristes. Ninguna palabra puede resumir este dolor que nos atraviesa y este luto con el cual acompañamos a su esposa Magaly, a sus hijos, Manuel Alejandro, Jorge Luis y Ernesto; a sus nietas Alejandra, Fabiana y Valeria, a su nuera María Gabriela y a sus hermanos.



Figura 4. Dr. Manuel Velasco (1943-2021).

Simposio de la Comisión de Cirugía y Anatomía Patológica: Retos de la Cirugía del siglo XXI, coordinado por la Dra. Eddy Verónica Mora, Miembro Correspondiente Nacional, Puesto Número 1

El jueves primero de noviembre la Comisión de Cirugía y Anatomía Patológica presentó un simposio intitulado “Retos quirúrgicos de la cirugía del Siglo XXI con la participación de tres importantes representantes de la especialidad quirúrgica

Conferencia 1: Cirugía En Cáncer De Mama Estadio IV

Ponente: Dr. José Rafael Prince Duno.

Resumen

El estadio IV del cáncer mama constituye un 4 %-5 % de los casos en países desarrollados y en países subdesarrollados puede llegar hasta un 44 %. El estadio IV es considerado una enfermedad mortal, con una mediana de supervivencia de 2-3 años y, estamos completamente claros que el objetivo general del tratamiento en esta etapa, es lograr calidad de vida y que la modalidad terapéutica más eficaz es el manejo sistémico. Tradicionalmente hemos manejado el concepto, de que la finalidad de la cirugía en estadio IV es netamente paliativa, ante complicaciones locales ocasionadas por el tumor como: infecciones, sangrado, necrosis y ulceración. Sin embargo, la mastología ha evolucionado, tanto desde un punto de vista diagnóstico, como terapéutico, trayendo como consecuencia que aun en estadio IV, estemos detectando lesiones primarias más pequeñas, con focos diminutos de metástasis y nuestras pacientes en esta etapa estén recibiendo un mejor manejo paliativo, trayendo como consecuencia una mejora sustancial en la supervivencia. Esta realidad ha permitido que, en las últimas tres décadas, el manejo del tumor primario en estadio IV, haya alcanzado un interés significativo. En esta conferencia, abordaremos los argumentos que nos permiten afirmar, que definitivamente existe un grupo de pacientes que aun debutando en estadio IV tendrán una sobrevida mayor y ese

factor debe ser considerado para decisiones de tipo quirúrgicas.

Conferencia 2: Cirugía preservadora de esfínter en el manejo de los tumores de recto bajo.

Ponente: Dr. Eliecer Payares Martínez

Resumen

El carcinoma colo-rectal es una de las principales amenazas de la vida en el mundo. Se espera que su incidencia aumente a nivel mundial para el 2030 a más de 2,2 millones de casos nuevos y 1,1 millones de muertes. Venezuela no escapa de esta problemática, para el año 2020 ocupó el 4 to lugar en incidencia entre ambos sexos con 4 602 casos.

Históricamente se han ido perfeccionando las técnicas en el tratamiento quirúrgico del carcinoma colo-rectal, iniciando las primeras experiencias descritas por Jaques Lisfranc en 1826 con abordajes vía perineal. Estas primeras técnicas además presentar una morbilidad y tasa de complicación alta, solían ser mutilantes con baja tasa de preservación del esfínter anal en los tumores del recto bajo. Con el paso del tiempo y los advenimientos de nuevas técnicas quirúrgicas nace la cirugía preservadora de esfínter cuyas primeras experiencias se remontan a 1910 cuando Donald Balfour realiza la primera resección anterior baja de recto más anastomosis colo anal.

Existen en la actualidad factores que influyeron en el desarrollo de la cirugía preservadora del esfínter como el uso de máquinas de autosutura, el desarrollo de las terapias neoadyuvantes, la sustitución del criterio del margen distal rectal. La evolución de la cirugía preservadora del esfínter se ha traducido en diversas técnicas que combinan abordajes abdominales, perineales, uso de máquinas de auto sutura y cirugía mínimamente invasiva para lograr el objetivo principal de conservar la función anatómica del esfínter, ofreciendo la misma seguridad oncológica de los tratamientos quirúrgicos tradicionales.

En la presentación de tema estaremos explicando brevemente la historia, desarrollo, beneficios, indicaciones, contraindicaciones

de las nuevas técnicas disponibles en la cirugía preservadora de recto como lo son: la escisión transanal mesorrectal, resección ultra baja interesfinterica, disección de plano anterior perineal, cirugía mínimamente invasiva transanal, microcirugía transanal endoscópica, operación endoscópica transanal.

Conferencia 3: Guía práctica para los requerimientos del área quirúrgica en tiempos de Covid-19. Requisitos del quirófano en Pandemia.

Ponente: Dr. Luis Alejandro Blanco Domínguez.

Resumen

La aparición de la pandemia por el virus SARS-CoV2, que produce la enfermedad denominada Covid-19, ha influido de manera determinante en los requerimientos para el desarrollo de la actividad quirúrgica. Para tener un criterio objetivo y lograr los mejores resultados, debemos entender que nuestra vida ha cambiado, y que mientras dure la pandemia, tendremos que modificar acertadamente los requisitos correspondientes a la preparación del paciente quirúrgico, a las medidas de protección del personal sanitario, a las condiciones del ambiente quirúrgico, al acto quirúrgico y anestésico, y al manejo de los desechos biológicos.

El presente artículo surge como una guía a tomar en cuenta, debido a la poca información disponible a nivel nacional, con respecto a los lineamientos que deben seguirse para lograr superar esta crisis de la mejor manera, evitando que el ingresar a quirófano se convierta en una fuente de contagio, por supuesto respetando las directrices de prevención de infecciones establecidas como válidas, desde antes de la pandemia.

Palabras claves: ambiente quirúrgico, higiene de manos, desinfección, hipoclorito de sodio, criterios de Spaulding, equipos de protección, aerosoles, desechos quirúrgicos, comité Covid, medidas de prevención.

Simposio: Cien años de Investigaciones en Venezuela sobre la Enfermedad de Chagas y Trypanosoma cruzi, Coordinador: Dr. Rafael Rangel Aldao, presentado por el Dr. Huniades Urbina-Medina (Figura 5), Secretario Académico

Simposio Presentado en la Sesión Extraordinaria del jueves 11 de noviembre de 2021.

Conferencia 1: Productividad científica 1919-2019.

Ponente: Dr. Rafael Rangel Aldao.

Resumen

¿Cuál es el producto de un siglo de investigaciones en Venezuela sobre la enfermedad de Chagas, pues la dolencia es ahora reemergente; y en cuanto al *Trypanosoma cruzi*, muchos colegas se preguntaron en 2019: ¿será que todo fue en vano como modelo científico de la región latinoamericana? Los estudios básicos sobre *T. cruzi* no es que hayan revelado observaciones o mecanismos singulares de gran relevancia universal como el de otros organismos unicelulares, patogénicos o no; y esto parece ser así en el nivel más profundo de estudio molecular como lo es el genoma de *T. cruzi*, descifrado en 2005. En consecuencia, cabe preguntarse, también, ¿de qué modo impactaron esas investigaciones en la formación de médicos, veterinarios, bioanalistas, biólogos y sociólogos, así como en el fortalecimiento de instituciones nacionales de investigación científica, clínica, y en la atención sanitaria nacional pública y privada? Es nuestra hipótesis de trabajo que los avances científicos venezolanos a pesar de la no erradicación de la enfermedad con políticas públicas eficaces, como fue el caso de la malaria a mediados del siglo pasado, sí contribuyeron a establecer un modelo singular y efectivo de la medicina y la parasitología en Venezuela. En estos dos simposios, por tanto, será posible plasmar la visión de distinguidos protagonistas de una historia centenaria; y descubrir cómo tales estudios experimentales facilitaron el ingreso del estamento científico y médico venezolano a los más exigentes círculos de la excelencia mundial, tanto académica como asistencial, al igual que la investigación científica, nacional e internacional.



Figura 5. Dr. Hunfades Urbina-Medina.

Conferencia 2: Clínica y Epidemiología.

Ponente: Dr. Harry Acquatella.

Resumen

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas se hace por Epidemiología, Serología positiva, y ECG con examen físico. La endemia es propia de Latino-América continental, en expansión por viajeros a EE.UU y Europa. La infección disminuyó desde 1945 a 2000, por el uso de insecticidas, mejor vivienda rural y el programa de control nacional. Las encuestas serológicas antes del programa de control, a la edad de 30 años, mostraron tasas altas, 60 %, que bajaron a menos del 10 %. Chagas agudo se observa raramente. Chagas crónico incluye: fase A, 65 % a 80 % permanecen asintomáticos (indeterminados). El resto con síntomas tienen alteraciones estructurales/funcionales progresivas B1–B2–C y D. El ECG es muy útil, sencillo y económico para diagnóstico de daño cardíaco. Los hallazgos estructurales incluyen cardiomegalia, fibrosis, aneurisma ápex ventricular, reconocibles por eco y otras modalidades diagnósticas.

La Fase A con ECG anormal se reclasifica como B1. La Fase crónica B2–C–D, el ECG, es por definición anormal y hay daño estructural. La insuficiencia cardíaca tratable clasifica Fase

C, irreversible final con óptimo tratamiento Fase D. El tratamiento de arritmias y congestión es convencional en la miocardiopatía. El análisis de 775 sujetos da tasas de supervivencia a los 5 años: Fase A es 95 %, Fase B1-B2 disminuye a 85 %, y en Fases C–D la supervivencia es de 40 %. La predicción de la mortalidad según Rassi con puntuación de 6 variables: disfunción ventricular 5, cardiomegalia 5, trastornos contráctiles 3, taquicardia ventricular no sostenida 3, QRS bajo voltaje 2, y sexo masculino 2. La suma de los factores de riesgo da una mortalidad a los 5 años menor de 6 % en el nivel bajo; 7 % a 11 % en intermedio y 12 % a 20 % en los altos. El tratamiento parasiticida es con Benznidazole en Chagas agudo, en el crónico puede prolongar evolución, pero afecta poco la mortalidad.

Conferencia 3: Patología de la Enfermedad de Chagas

Ponente: Dra. Claudia Blandenier de Suárez.

Resumen

En Venezuela, la enfermedad de Chagas es reemergente, sin interrupción de la transmisión, agravada por la modalidad de los casos de transmisión oral desde 2009. Actualmente debido a la crisis socioeconómica, existe una disminución de las investigaciones básicas sobre la enfermedad, incluyendo la casi total ausencia de autopsias. Desde la década del 60, el estudio anatomopatológico clásico de la miocarditis Chagásica en autopsias y en animales de experimentación en todas sus etapas evolutivas, fue fundamental para consolidar la naturaleza íntima tisular de los cambios observados en su desarrollo y relacionar los cambios orgánicos con

los diagnósticos clínicos, radiológicos e imagenológicos. Actualmente, la patología de la miocarditis Chagásica a nivel celular y subcelular está enfocada hacia el conocimiento de la interrelación que existe entre el parásito y las estructuras celulares a nivel molecular. La utilización de técnicas como la hibridación *In situ*, la PCR y la inmunohistoquímica, son herramientas que permiten ahondar en la patogénesis de la enfermedad. Se hace un análisis de las investigaciones realizadas en nuestro país, sobre la patogénesis y los

aspectos macroscópicos, histopatológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales de la miocarditis aguda y crónica Chagásica, tanto en humanos como en animales de experimentación.

Conferencia 4: Chagas oral.

Ponente: Belkisyolè Alarcón de Noya.

Resumen

Desde hace más de 100 años se conoce la enfermedad de Chagas (ECh), y lejos de su erradicación o control, todo parece indicar que su globalización es un hecho por la presencia fuera del área endémica, de reservorios, triatominos e insectos plaga (chinchas de cama) susceptibles de infección por *Trypanosoma cruzi*. A esto debemos sumar la transmisión transplacentaria, transfusional, por trasplantes, y probablemente sexual que permiten la transmisión comunitaria. La vía oral in situ o a distancia, favorecida por la domiciliación de *Panstrongylus geniculatus*, es hoy la fuente mayoritaria de casos agudos de la ECh. En diciembre 2007 en plena festividad navideña, una niña de 7 años con fiebre prolongada, edema facial y postración fue el caso agudo índice del mayor brote conocido de transmisión oral de ECh, en el cual 103 personas de una escuela de clase

media caraqueña resultaron infectadas, 88 % casos moderados o severos con un fallecimiento. Desde entonces y cuatro brotes más, describimos en la región central, 3 en Caracas y uno en el Litoral (88 personas infectadas, también escolar, 5,7 % mortalidad). A la fecha, 16 brotes han sido informados incluyendo los del área andina y uno en Falcón. Una vez sospechado el brote como emergencia sanitaria, fue posible manejarlo para prevenir mayor daño y hacer el seguimiento a corto, mediano y largo plazo. Para ello utilizamos la serología ELISA IgM/IgG de la población expuesta, búsqueda de parásitos y PCR de los positivos, el tratamiento anti-parasitario precoz y masivo previniendo mortalidad, el trabajo responsable en equipo, la coherencia del grupo en declaraciones a autoridades y medios, así como la medición de la efectividad de anti-parasitarios. Los hallazgos de la biología y genética de parásitos, y los mecanismos inmunopatológicos de pacientes,

dividen la población afectada en respondedores y no respondedores. La experiencia de estos 14 años nos preparó para ofrecer respuestas rápidas a este problema sanitario, y continuar formando profesionales de alto nivel como relevos imprescindibles hoy, sin esperar el día después. Ese día es hoy, con el tiempo, recursos y la gente disponible.

Conferencia 5: Nuevos medicamentos en Chagas

Ponente: Julio A. Urbina.

Resumen

Los esfuerzos para el desarrollo del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas se remontan a los 60 y 70 del siglo pasado, con los compuestos nitroheterocíclicos, nifurtimox (Lampit, Bayer) y benznidazol (Roche), desarrollados a partir de modelos murinos de la dolencia. Sin embargo, el tratamiento etiológico tomó décadas para ser aceptado por la comunidad científica/médica, ante la aparente ausencia de *Trypanosoma cruzi* en los tejidos afectados de pacientes y animales experimentales, evaluados por métodos convencionales. En consecuencia, se consideró que las lesiones inflamatorias características de la dolencia eran reacciones autoinmunes producto de cierta antigenicidad común entre componentes del parásito y tejidos claves del hospedero. En las últimas dos décadas, sin embargo, se demostró mediante inmunofluorescencia y la detección del parásito por PCR, que existe una estricta correlación entre la presencia de *T. cruzi* y las lesiones inflamatorias de los órganos afectados, por lo que el consenso actual es que todos los pacientes seropositivos deben recibir tratamiento etiológico. Tanto el nifurtimox como el benznidazol son efectivos en la fase aguda de la enfermedad, y en el tratamiento de casos pediátricos, pero su eficacia es inferior y variable en la fase crónica de la dolencia, que es la más frecuente de esta dolencia. Estas drogas, sin embargo, tienen efectos adversos en la mayoría de los pacientes, con la consecuente suspensión definitiva del tratamiento en 10 %-20 % de los mismos. El primer estudio aleatorizado y controlado por placebo, sobre la eficacia del benznidazol en pacientes crónicos con compromiso cardiaco

(BENEFIT, 2015) demostró que la droga reduce significativa, pero transitoriamente, la carga parasitaria de los pacientes, pero no detiene el deterioro cardíaco al cabo de 5 años de seguimiento. En consecuencia, para prevenir la evolución a la fase crónica sintomática, se considera que el tratamiento debe concentrarse en pacientes crónicos indeterminados (sin compromiso cardíaco o intestinal). Las nuevas alternativas también incluyen los inhibidores de la síntesis de ergosterol posaconazol e itraconazol, ampliamente utilizados en el tratamiento de micosis humanas, con una muy potente y selectiva acción anti proliferativa contra *T. cruzi* in vitro, así como en modelos experimentales de la dolencia. Sin embargo, los estudios clínicos recientes con posaconazol y una pro-droga del ravuconazol (E1224), no obtuvieron los mismos resultados en pacientes crónicos. La más plausible explicación es que la dosis de posaconazol usada en aquellos estudios clínicos, conlleva a una exposición sistémica de la droga muy inferior a la correspondiente en animales experimentales, en tanto que la duración del tratamiento en el estudio con E1224 fue inferior a la requerida por los análisis de la farmacodinamia de la droga en humanos. Ahora se planifican nuevos estudios con esas drogas, solas o en combinación con benznidazol o nifurtimox.

Conferencia 6: La Biología Molecular de Trypanosoma cruzi en Venezuela, un viaje personal.

Ponente: José Luis Ramírez.

Resumen

En mi charla contaré los eventos y situaciones que motivaron mi participación en el estudio molecular de *Trypanosoma cruzi* y la enfermedad de Chagas. Al mismo tiempo, destacaré los resultados de nuestra actividad, y la participación de colaboradores esenciales con los cuales logramos implementar la biología molecular en actividades de campo. Producto de nuestras actividades se formaron jóvenes investigadores en líneas de frontera como la genómica y la bioinformática, muchos de los cuales trabajan en reconocidos centros internacionales de

investigación, o están incorporados a las actividades de investigación de campo en el país. Luego describiré nuestra participación en los estudios del genoma de *T. cruzi*, el estado actual de la genómica del parásito, y las conclusiones que se derivan de tales estudios.

Diagnóstico

Conferencia 7: Diagnóstico y seroepidemiología de la infección por *T. cruzi* en el oriente venezolano

Ponente: Mariolga Berrizbeitia.

Resumen

Muchos antígenos han sido utilizados para mejorar el diagnóstico de la infección por *Trypanosoma cruzi*. Los antígenos fijados del parásito, de producción relativamente fácil, de epimastigotes en medio axénico y los de excreción/secreción de tripomastigotes (TESA) y epimastigotes (ESEA) de *T. cruzi*, un poco más sofisticados de producir, han demostrado excelente, sensibilidad, especificidad y estabilidad. Con esos antígenos se desarrollaron y estandarizaron de forma autóctona en la región Nor-Oriental de Venezuela, pruebas serológicas como ELISA, Western blot, inmunofluorescencia indirecta, multiple antigen binding assay (MABA). Esas pruebas han ofrecido valores diagnósticos robustos, que permitieron realizar estudios seroepidemiológicos para determinar la infección por *T. cruzi* en adultos, niños, neonatos, perros, y animales silvestres en el Nor-Oriente venezolano. Las cifras determinadas proporcionaron un abanico de preguntas, ya que esta parasitosis se creía controlada y hasta ausente en esa región de Venezuela, la infección demostrada en niños menores de 10 años rompió con este paradigma, mostrando así infección activa reciente. Igualmente, los datos obtenidos en los estudios realizados en neonatos y mujeres embarazadas, proporcionaron una actualización de cifras, en un área de estudio poco abordada en nuestro país. Los resultados obtenidos establecen nuevos retos y nos plantean preguntas acerca del presente y futuro de la situación de la enfermedad de Chagas en la región oriental de Venezuela.

Conferencia 8: Inmunopatología del Chagas.**Ponente: José Antonio O'Daly Carbonell.****Resumen**

En este trabajo aislamos factores de crecimiento que inducen la división de *T. cruzi* a 26° y 30° C mediante receptores de la superficie del parásito. Para ello cultivamos epimastigotes en fase exponencial, y trypomastigotes en fase estacionaria, con el medio de cultivo O'Daly+SFT. Con anticuerpos anti-proteínas fetales de ternera, que inducen la división del parásito, se localizaron dichas proteínas en el interior del parásito mediante el marcaje con fluorescencia, con I131o con oro coloidal. Igual resultado se obtuvo con proteínas miocárdicas marcadas. Las proteínas marcadas del SFT entran a *T. cruzi* por la membrana mediante endocitosis, pinocitosis, citostomo, bolsa flagelar para concentrarse en los lisosomas. Un péptido compuesto por ácido glutámico, dos alaninas, y una lisina substituye al SFT para el crecimiento de trypanosomas a todas las temperaturas. Los antígenos son protegidos de las enzimas proteolíticas con ZPCK, TPCK, PMSF, TLCK, al incubar extractos de *T. cruzi* a 37 °C por 24 h. La carga eléctrica de las proteínas del medio de cultivo es modificada dentro de *T. cruzi* y luego son excretadas al medio de cultivo transformándolas en antígenos en el huésped infectado, originando anticuerpos y/o inmunidad celular como anti-proteínas del corazón, o en el sistema nervioso del tracto digestivo induciendo miocarditis, megaesófago o megacolon. Existe un factor lítico para glóbulos rojos y células de mamíferos en fracciones de membranas de *T. cruzi* resistentes a 100 °C, digestión con tripsina, pronasa, e inhibido por BSA, probablemente un lípido. Linfocitos de bazo de ratones C3H/He y C57Bl/6 infectados con *T. cruzi* estimulados con mitógenos de células T y B presentan inmunosupresión 10-30 días, igual con ensayo hemolítico en placas de Jerne. En ratones infectados por *T. cruzi* aumentan durante 10-30 días los linfocitos IgM e IgG en el bazo y ganglios linfáticos, por la activación policlonal contribuyendo a la inmunosupresión. Mediante inmunoblottings de diagnostica la enfermedad de Chagas.

Foro de la Comisión de Puericultura y Pediatría de la ANM**Pediatría de Urgencias: enfoque inicial del paciente crítico,****Coordinado por el Dr. German Rojas Loyola, Invitado de Cortesía.**

En la Sesión Ordinaria del jueves 18 de noviembre se presentó el Foro de la Comisión de Puericultura y Pediatría de la Academia Nacional de Medicina. Intitulado "Pediatría de Urgencias: enfoque inicial del paciente crítico".

Conferencia 1: Enfoque inicial del paciente crítico.**Ponente: Dra. Emilia García, Pediatra-Intensivista.****Resumen**

La medicina de urgencia (MDU) y los cuidados intensivos (CI) constituyen los eslabones centrales de la cadena de tratamiento de los pacientes críticos. La atención que reciben estos pacientes desde el pre-hospitalario hasta que son atendidos en la unidad de paciente crítico influye de manera importante en la evolución y el desenlace de aquellos pacientes de mayor gravedad. La continuidad en la atención brindada requiere de colaboración estrecha entre ambas disciplinas (MDU y CI) para facilitar el manejo de éstos y optimizar los resultados en la condición de salud de los pacientes. La medicina de urgencia y la medicina intensiva comparten una aproximación fisiopatológica y sistémica al enfrentamiento de pacientes, traspasando el clásico esquema de compartimientos, que históricamente ha dividido a las especialidades médicas.

La medicina de cuidados críticos se especializa en el cuidado de los pacientes en estado más grave. Estos pacientes deben ser tratados por personal especializado en una unidad de cuidados intensivos o área de Urgencias. En algunos hospitales existen unidades separadas para distinto tipo de patologías (p. ej., pacientes cardíacos, trauma, quirúrgicos, neurológicos, pediátricos o neonatos). El paciente en estado agudo crítico

es aquel presenta alteración de uno o más de los principales sistemas fisiológicos, con pérdida de la autorregulación, que requiere soporte artificial de sus funciones vitales, asistencia continua y que es potencialmente recuperable. En las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), la relación enfermeros: pacientes es elevada para poder brindar el servicio intensivo necesario, que incluye el tratamiento y la monitorización de parámetros fisiológicos. El tratamiento de los pacientes en la UCI incluye una adecuada nutrición y tratamiento y prevención de las infecciones, manejo de úlceras por estrés y la gastritis, y prevención y manejo de la embolia pulmonar. Como el 15 % al 25 % de los pacientes admitidos en unidad de cuidados intensivos mueren en ese sitio, el médico debe tratar de minimizar el sufrimiento y ayudar al paciente moribundo a tener una muerte digna.

Conferencia 2: Sepsis en Pediatría: nuevos conceptos.

Ponente: Dr. Huniades Urbina-Medina, Pediatra Intensivista.

Resumen

La sepsis es una causa frecuente de ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) en todo el mundo. En las UCIs pediátricas se estima que hasta el 8 % de los ingresos pueden ser debidos a esta causa y que tiene una mortalidad de hasta el 25 %. En los últimos años se ha descrito un aumento de la incidencia de sepsis y una disminución de su mortalidad. En 2005, la conferencia de Consenso Barcelona formada por expertos pediátricos dio a conocer las definiciones pediátricas, que adaptaban la filosofía de las de adultos. Hasta la fecha estos criterios han sido los más ampliamente utilizados para definir y clasificar pacientes sepsis en niños.

El cambio conceptual de lo que conocemos como “sepsis” es el siguiente: si hasta la fecha, la sepsis era la respuesta inflamatoria del huésped a la infección, ahora se define sepsis como la disfunción orgánica que aparece por la respuesta inflamatoria a una infección. Este cambio enfatiza el concepto de “disfunción orgánica” que debe

estar asociado al diagnóstico de sepsis, y que ha marcado las diferencias en las herramientas diagnósticas. Uno de los cambios sustanciales es que el concepto “sepsis grave” como definición desaparece. Lo que según criterios de 1991-2001 era “sepsis” ahora es “infección”, y lo que hasta ahora era “sepsis grave” pasa a ser “sepsis”. No se modifica el significado del concepto shock séptico que se mantiene, aunque con algún cambio en su definición.

Las definiciones Sepsis-3 pretenden simplificar el diagnóstico y detectar de forma más rápida al paciente con fallo de órgano, y por lo tanto, con más riesgo de morir, lo que permitirá el tratamiento más rápido posible, que sigue siendo la filosofía de tratamiento óptimo.

La disfunción orgánica se puede medir como un cambio agudo en ≥ 2 puntos en el SOFA score debido a una infección. Estos pacientes tendrían un riesgo de muerte de aproximadamente 10 % y deben beneficiarse de un diagnóstico y tratamiento precoz. Se puede asumir un SOFA inicial de 0 en aquellos pacientes en que no se haya determinado disfunción orgánica previa.

Conferencia 3: Traumatismo craneoencefálico en pediatría.

Ponente: Dra. Julimar Parada Yelamo, Pediatra-Intensivista.

Resumen

El traumatismo craneoencefálico es un motivo de consulta común en la edad pediátrica, se aprecia un comportamiento bimodal en relación a la edad, viéndose picos en los primeros dos años de vida y en la adolescencia, cuando inician la exploración de actividades recreativas, de hecho, según cifras de la OMS los traumatismos son la principal causa de muerte entre niños mayores.

Las características peculiares del infante, como lo son la mayor proporción de cráneo en relación con su cuerpo, hueso más blando y maleables, columna cervical con músculos menos fuertes y la falta de mielinización del sistema nervioso, lo hacen más susceptibles a lesiones craneales que pueden provocar daños primarios o secundarios, repercutiendo en la

función y regulación neurológica más allá de la injuria directa.

La evaluación clínica es fundamental para clasificar a los pacientes en grados de severidad y así establecer la terapéutica, estudios paraclínicos pertinentes y derivación final del paciente. Resalta el aspecto general del niño, signos vitales, así como evaluación del reflejo pupilar, simetría de pupilas, fondo de ojo y manifestaciones hemorrágicas por orificios ubicados en cráneo como oídos y nariz, además de la presencia y ubicación de hematomas y reblandecimientos; simultáneamente apreciación del estado de conciencia, manteniéndose la escala de Glasgow como herramienta de evaluación e incluso predictor pronóstico.

Entre los estudios imagenológicos se destaca la tomografía axial computarizada de cráneo, quedando la radiología de cráneo para indicaciones particulares, entre las cuales, no se debe olvidar la sospecha de maltrato infantil, ameritando incluso la realización de estudios radiológicos de huesos largos.

El tratamiento será específico según la clasificación de la severidad del cuadro clínico, puede abarcar desde observación domiciliaria o intrahospitalaria hasta ingreso a cuidados críticos con necesidad de intervención quirúrgica en los casos que lo ameriten.

Conferencia 4: Perfil socio-económico del pediatra venezolano.

Ponente: Dr. Carlos Hernández Rivero.

Resumen

Inmersos como estamos en un país con una crisis humanitaria compleja sin precedentes, necesitamos conocer la situación socio económica de los Pediatras venezolanos. Información para ser compartida y que cada uno pueda ubicarse dentro del contexto nacional. La presente encuesta busca recolectar la información de cada pediatra: condición socio económica, actividades académicas, sitio de trabajo, honorarios, ingresos, uso de nuevas tecnologías, evolución de la consulta en pandemia, expectativas con respecto

al país. A fin de poder construir un perfil del pediatra venezolano. Para saber quiénes somos, donde estamos que hacemos, cuales son nuestros ingresos, como enfrentamos la pandemia, que tecnologías de información y comunicación usamos, cuáles son nuestras expectativas frente a la crisis del país.

Se diseñó una encuesta elaborada en Google Form con 42 preguntas. Previa solicitud a la Junta Central SVPP se distribuyó a través del correo de la SVPP, grupos de WhatsApp de pediatras y residentes. Se generó una base de información de una manera orgánica y ordenada para objetivar la realidad y presentarla de una manera concluyente ante quienes tienen la posibilidad y la obligación de modificarla.

El recurso humano, factor crítico en Medicina, constituye un fenómeno complejo y global. En nuestro país, marcado por la inequidad y las sucesivas crisis, necesitábamos evaluar la diversidad de realidades que el testimonio del pediatra de distintas regiones nos fue ofreciendo.

Tener información precisa y fundamentada que dé cuenta de las condiciones actuales en que ejercen su actividad los médicos pediatras de diferentes puntos del país, y poder encarar medidas para mejorarlas.

Esta mirada reflexiva, sobre lo que nos enorgullece y sobre lo que nos duele, nos permite encontrarnos para empezar a buscar respuestas oportunas y eficaces.

Foro de la Comisión de Obstetricia y Ginecología “Responsabilidad penal del médico”. Coordinado por el Dr. Pedro Faneite Antique, Individuo de Número, Sillón XX

En Sesión Ordinaria realizada el día jueves 25 de noviembre de 2021 se cumplió el Foro de la Comisión de Obstetricia y Ginecología “Responsabilidad penal del médico”.

Conferencia 1: Responsabilidad penal del médico.

Ponente: Dr. Carlos Cabrera Lozada, Miembro Correspondiente Nacional, Puesto 16.

Resumen

En el siglo pasado y lo que va de ese, se han incrementado las demandas contra los médicos. Se trata de definir los términos más importantes que se relacionan con la responsabilidad penal del médico, se analizan dos casos que dictaron la doctrina, se explican las cuatro acciones u omisiones por las que se puede imputar a un profesional en el ejercicio de su profesión, se define la Dispraxia Médica y se hacen acotaciones con ejemplos de las posibles confusiones de la iatrogenia.

Conferencia 2 : ¿Un acto meramente jurídico?

Ponente: Dr. Crispín Nicolás Núñez Alvarado.

Resumen

El acto médico, debe ser un acto responsable, pero a veces ocurren eventos que pueden implicar que haya actos que puedan ser catalogados como irresponsable, lamentablemente van en incremento. Muchas pudieran ser las causas, una de ellas es la formación de nuestros profesionales de la medicina. Sin dudas los estudios de pregrado influyen en estas demandas

Conferencia 3: Relación médico paciente.

Ponente: Dr. Alberto Arteaga Sánchez (Figura 6).

Resumen

Se revisa la relación médica paciente desde cuatro evidencias, cuatro principios, cuatro modelos y se ofrecen veinte recomendaciones para evitar ser demandado por dispraxis médica.



Figura 6. Dr. Alberto Arteaga Sánchez.

RESÚMENES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS

Sesión ordinaria del jueves 22 de septiembre de 2021

Preside: Dr. Enrique Santiago López-Loyo

Conferencia 1: De las revistas depredadoras a las revistas secuestradas.

Ponente: Dr. Herbert Stegemann

Resumen

La primera consiste en una introducción general al tema desde el punto de vista universal. Se recuerdan dos elementos básicos para entender la situación: los conceptos de revistas de “Acceso abierto” y el “Fraude en publicaciones científicas”. El enfoque se dirige

a nuevas variables del fraude en publicaciones científicas. Sus definiciones y características son muy particulares. Identificación y recursos de los cuales se valen. La manera como afecta a cada uno de los actores principales: autores, editores, revisores, editoriales, sociedades científicas y en general todo el sistema de valoración de la calidad de la actividad científica. Se orienta en torno a las precauciones. Se destaca que se trata de una actividad que mueve presupuestos multimillonarios cuya principal clientela radica en la avidez por publicar sin tomar en cuenta la calidad. Finalmente como distorsiones comparables son utilizadas por casas editoriales, servicios de traducción y organizadores de reuniones científicas. Incluimos fuentes y referencias bibliográficas. La segunda parte será desarrollada por la Profesora Consuelo Ramos – ver Resumen aparte- y se referirá específicamente a cómo esta actividad fraudulenta comenzó a afectar directamente al sistema científico venezolano.

Conferencia 2: Revistas y editoriales venezolanas depredadas, secuestradas, “una enfermedad silenciosa” Ciencia en riesgo.

Ponente: Dra. Consuelo Ramos De Francisco.

Resumen

A partir de la revisión de conceptos, procesos e impactos que han cambiado a la ciencia y sus publicaciones (organización, acceso y difusión del conocimiento), conocido como “Acceso abierto” (AA/OA “open access”) y ciencia abierta “open science”, así como la ética y grandes monopolios editoriales. Se evidencia la preocupación por la creación de una “ciencia paralela” a través de los desarrollos y operatividad, no éticas, de las “Revistas y casas editoriales depredadoras”, secuestradoras, (o secuestradas) “falsas” o “piratas” “predatory journals”, las cuales atentan contra el sistema de investigación y sus publicaciones. Se describen e identifican algunos casos de revistas nacionales víctimas de alguno de estos tipos de acciones citadas, así como robos o apropiación de los “dominios web” en Venezuela. La existencia de este tipo de publicaciones

fraudulentas constituye un problema serio en cualquier campo de la ciencia y en cualquier país. Se corre el riesgo de que se divulgue “pseudociencia” o investigaciones falsas (ciencia en riesgo). En el ámbito nacional, sorprende constatar el desconocimiento generalizado de este fenómeno entre los investigadores del país. Situación que permite revisar el perfil general de las revistas académicas venezolanas, la ausencia de políticas, baja productividad científica y pérdida de calidad y liderazgo. El problema es una realidad creciente con serias consecuencias.

Sesión ordinaria del jueves 30 de septiembre de 2021

Preside: Dr. Enrique Santiago López-Loyo

Conferencia 1: Tecnologías y Humanidad.

Ponente: Dra. Alicia Ponte-Sucre.

Resumen

Durante esta charla quisiera presentarles mis reflexiones acerca de la fina interconexión que debe existir entre la tecnología como el conjunto de conocimientos afines a una técnica y eso que llamamos humanidad, entendida no sólo como el conjunto de seres humanos que habitamos esta aldea global sino además como el sentimiento de comprensión y solidaridad que cada uno de esos habitantes debe sentir por quienes lo rodean. Y es que la tecnología y la humanidad van de la mano desde el principio de los tiempos y de la civilización debido por una parte a la curiosidad innata del ser humano, acompañada de reflexión y creatividad, y su capacidad por otro lado, a pesar de ser uno de los habitantes más frágiles desde el punto de vista físico del planeta, de innovar y diseñar sistemas y aparatos que le otorgan una inmensa fortaleza y poderío sobre los demás habitantes del mismo. Conversaremos sobre premisas sobre las que se fundamenta la investigación científica desde el punto de vista ético para luego dar ejemplos concretos en el área de investigación en salud y culminar con algunas reflexiones filosóficas pertinentes al tema.

Conferencia 2: La controversia con Guyana

Ponente: Dr. Rafael Badell Madrid.

Resumen

A través del Tratado de Londres de 1814, Holanda cedió a Gran Bretaña los establecimientos al este del río Esequibo, que había adquirido mediante el tratado de Münster en 1648.

En 1835 el naturalista prusiano Robert Hermann Schomburgk trazó la primera línea de demarcación que abarcaba unos 4 920 Km² de territorio venezolano en favor de Gran Bretaña. La “segunda línea Schomburgk”, en 1840, aumentó la pretensión inglesa a 141 930 Km².

En 1841 Venezuela protestó y en 1850 se suscribió un acuerdo con Gran Bretaña -modus vivendi- para mantener el status quo evitando que la expansión inglesa continuara usurpando territorios pertenecientes a Venezuela.

En 1887 se trazó la tercera línea de Schomburgk que abarcaba aún mucho más territorio: 167 830 Km². El mismo año, Gran Bretaña aumentó su pretensión con otra línea basada en el mapa de Hebert de 1842. Con esa última expansión, la frontera sería una línea en la costa hasta Upata, abarcando 203 310 Km² de superficie venezolana.

El 26 de enero de 1887 el presidente Guzmán Blanco, exigió al gobierno británico el inmediato retiro desde las bocas del Orinoco hasta el río Pomerún. Gran Bretaña no aceptó, en consecuencia el presidente venezolano rompió relaciones diplomáticas con ese País el 21 de febrero de 1887.

En 1892 el Ministro de Relaciones Exteriores de Venezuela Pedro Ezequiel Rojas pidió al Ministro estadounidense William L. Scruggs que abogara por la causa venezolana. Scruggs informó al presidente Grover Cleveland y lo interesó en el asunto.

El 17 de diciembre de 1895 el Presidente Cleveland, en mensaje al Congreso, invocó la doctrina Monroe argumentando que Estados Unidos no estaba dispuesto a tolerar abusos británicos en Guayana y exhortó a la solución mediante arbitraje y señaló que, de no aceptar, la ocupación sería vista como una apropiación. Inglaterra no aceptaba ir a un arbitraje con

Venezuela a quien consideraba un Estado “semi-civilizado”.

En 1896, el Congreso de Estados Unidos nombró una comisión de seis miembros para investigar y determinar los verdaderos límites con Guayana. Debido a esto y otras presiones de Estados Unidos, Inglaterra aceptó, finalmente, firmar el Tratado de Arbitraje de Washington, el 2 de febrero de 1897.

Luego de varios meses se dictó el Laudo de París el 3 de octubre de 1899, por medio del cual se adjudicaron a Gran Bretaña 159.500 kilómetros, más del noventa por ciento del territorio controvertido. Ese laudo de París es nulo por violar las disposiciones del Tratado de Washington y los principios de derecho internacional vigentes para el momento.

Las terribles condiciones políticas y sociales que padecía Venezuela en el momento, permitieron que fuera presionada a dar cumplimiento al fallo. Cincuenta años más tarde, en julio de 1949, se conoció el memorándum póstumo de quien había sido el abogado e Venezuela en el arbitraje. Severo Mallet-Prevost, quien denunció que el laudo de París, había sido un arreglo político y que los árbitros estuvieron sometidos a intensas presiones del presidente del tribunal arbitral, el ruso Federico De Martens

Venezuela denunció la nulidad del Laudo de París en la IV Reunión de Cancilleres Americanos de 1951; después en la X Conferencia Interamericana de Caracas de 1954 y, luego, en la XVIII Asamblea de las Naciones Unidas donde el canciller Marcos Falcón Briceño declaró que el laudo era “nulo e írrito”.

El 17 de febrero de 1966 se reabrió la reclamación con la firma del Acuerdo de Ginebra. Luego, el 26 de mayo de ese mismo año, la República Cooperativa de Guyana obtuvo su independencia y Venezuela la reconoció como Estado soberano, dejando a salvo los territorios en reclamación.

Luego de cincuenta años de la firma de ese Acuerdo de Ginebra sin llegar a soluciones negociadas y amistosas, el 30 de diciembre de 2018, el Secretario General de la ONU, notificó a las partes que habría escogido la Corte Internacional de Justicia como medio de solución de la controversia.

El 29 de marzo de 2018 Guyana demandó a Venezuela y solicitó a la Corte Internacional de Justicia que confirmara la validez y efecto vinculante del laudo de 1899.

El 30 de junio de 2020 tuvo lugar en la Corte Internacional de Justicia la audiencia oral para oír los alegatos de las partes. Venezuela no compareció, en su lugar, anticipadamente, envió una comunicación rechazando la jurisdicción de la Corte Internacional de Justicia. Guyana compareció, formuló sus alegatos y tuvo oportunidad de contradecir los que había expuesto Venezuela anticipadamente.

El 18 de diciembre de 2020, la Corte Internacional de Justicia se declaró competente para conocer el asunto y, mediante orden del 8 de marzo de 2021 fijó como plazo para que Guyana presente su memoria el 8 de marzo de 2022 y para la contramemoria de Venezuela el 8 de marzo de 2023.

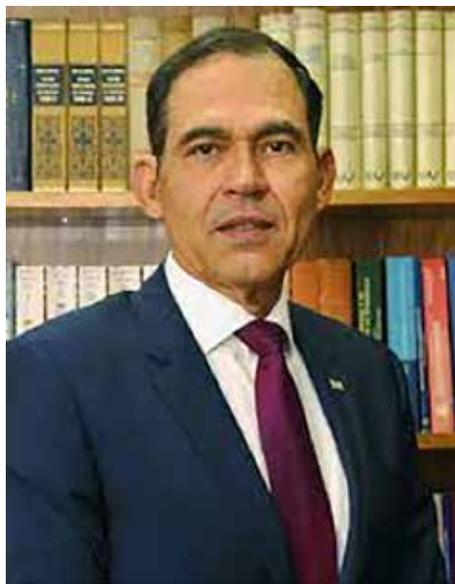


Figura 7. Dr. Rafael Badell Madrid.

Sesión Extraordinaria del jueves 21 de octubre de 2021

Preside: Dr. Enrique Santiago López-Loyo

Conferencia 1: Covid Persistente.

Ponente: Dra. Maritza Durán.

Resumen

Durante la epidemia de Influenza de 1892-1895, llamó la atención que posterior a la fase aguda los pacientes presentaban síntomas neurológicos y astenia. Los sobrevivientes a las epidemias de SARS y MERS también experimentaron disnea, fatiga, problemas de salud mental y disminución de la calidad de vida como parte de un síndrome viral post agudo. Un considerable número de sobrevivientes de la COVID-19 continúa experimentando síntomas que persisten después de la recuperación de la fase aguda de la enfermedad. Esta entidad ha recibido diversos nombres: COVID Largo, crónico, de larga distancia, síndrome de COVID pos agudo, secuelas pos agudas de COVID-19. En esta presentación se definirá como COVID agudo los signos y síntomas que se presentan tras el contagio y dura hasta 4 semanas. Secuelas de la COVID-19: síntomas derivados tras el daño estructural de las complicaciones sufridas. COVID persistente: complejo sintomático, multiorgánico que afecta a pacientes que han padecido la COVID-19 y que permanecen sintomáticos tras la fase considerada aguda de la enfermedad, pasadas las 4 semanas e incluso 12 semanas de la misma. Es importante distinguirlo del Síndrome pos cuidados intensivos. La COVID persistente es independiente de la gravedad con la que cursó la fase aguda y no es fruto de las secuelas. Puede suceder a cualquier edad, entre los potenciales mecanismos inmunopatológicos figuran la presencia de reservorios virales, agotamiento inmune, autoinmunidad viral inducida, inmunometabolismo anormal, alteración del microbioma y desbalance del sistema renina angiotensina. Entre los síntomas más frecuentes figuran la astenia, el malestar general, la cefalea, mialgias, artralgias, disnea, dolor torácico, falta de concentración, anosmia. Esta enfermedad genera discapacidad para integrarse a la actividad

laboral, a las obligaciones familiares, al ocio. Es importante hacer una valoración multisistémica de estos pacientes con pruebas analíticas en función de los síntomas, el abordaje terapéutico habitualmente es multidisciplinario.

Sesión Extraordinaria del jueves 28 de octubre de 2021

Preside: Dr. Enrique Santiago López-Loyo

Conferencia: Comer bien, seguro y sostenible, un desafío en estos tiempos

Ponente: Antropóloga Ocarina Castillo D'Imperio (Figura 8).

Resumen

En la exposición se parte de la definición de la alimentación como un hecho multidimensional, por lo cual constituye un espacio interdisciplinario y que atraviesa los más variados conocimientos y saberes. Enfatizaremos en la alimentación como texto, a través del cual podemos aprehender Historia, Identidad y pertinencia, Códigos éticos y estéticos, Gramáticas y nomenclaturas, Formas de sociabilidad y Patrimonio.



Figura 8. Ocarina Castillo D'Imperio.

Referimos los más importantes procesos experimentados por los sistemas alimentarios a lo largo de la última centuria, y muy especialmente nos detendremos en los desafíos que se plantean a propósito de la era que ha sido calificada por los expertos como “Antropoceno”, del Cambio Climático y más específicamente de la actual pandemia, haciendo algunos señalamientos sobre el caso venezolano.

Sesión Extraordinaria del jueves 11 de noviembre de 2021

Preside: Dr. Enrique Santiago López-Loyo

Conferencia: Relactación

Ponente: Dra. Elvia Badell Madrid

Resumen

La relactación o inducción a la lactancia es posible y practica para cualquier mujer si está adecuadamente motivada, tiene ventajas nutricionales para el niño además mejora la relación de ambos. La estimulación por succión directa, frecuente del pecho por el niño, día y noche, es clave para lograrlo; muchos niños están dispuestos a mamar de una vez, al sentir el pecho, otros hay que ayudarlos a iniciar la succión. El apoyo continuo y la orientación en lactancia a la madre por el pediatra entrenado, así como enseñar a la familia y amigos a apoyarla, contribuye en el logro de esta práctica. La edad de la madre y del bebé, la paridad, la experiencia de amamantamiento previo y el intervalo de lactancia de ambos, son factores menos importantes que el estímulo del pecho y la motivación materna. La producción de leche es fundamental, mientras se logra cantidad suficiente para alimentar al bebé, debe suplementarse con leche humana provenientes de bancos de leche o fórmula administrada al niño con taza, vaso, jeringa o dedo; puede usarse un suplementador de leche, para cumplir sus demandas nutricionales. En caso de no producción de leche, dos semanas después de haber iniciado la relactación o inducción a la lactancia, considerar uso de lactogogos, de efectividad no comprobada y de uso no rutinario.

En ningún caso estos fármacos reemplazan la succión del niño, la motivación y el apoyo materno en la producción de leche.

Sesión Extraordinaria del jueves 18 de noviembre de 2021

Preside: Dr. Enrique Santiago López-Loyo

Conferencia: Perfil socio-económico del pediatra venezolano.

Ponente: Dr. Carlos Hernández Rivero.

Resumen

Inmersos como estamos en un país con una crisis humanitaria compleja sin precedentes, necesitamos conocer la situación socioeconómica de los Pediatras venezolanos. Información para ser compartida y que cada uno pueda ubicarse dentro del contexto nacional. La presente encuesta busca recolectar la información de cada pediatra: condición socioeconómica, actividades académicas, sitio de trabajo, honorarios, ingresos, uso de nuevas tecnologías, evolución de la consulta en pandemia, expectativas con respecto al país. A fin de poder construir un perfil del pediatra venezolano. Para saber quiénes somos, donde estamos que hacemos, cuales son nuestros ingresos, como enfrentamos la pandemia, que tecnologías de información y comunicación usamos, cuáles son nuestras expectativas frente a la crisis del país.

Se diseñó una encuesta elaborada en Google Form con 42 preguntas. Previa solicitud a la Junta Central SVPP se distribuyó a través del correo de la SVPP, grupos de WhatsApp de pediatras y residentes. Se generó una base de información de una manera orgánica y ordenada para objetivar la realidad y presentarla de una manera concluyente ante quienes tienen la posibilidad y la obligación de modificarla.

El recurso humano, factor crítico en Medicina, constituye un fenómeno complejo y global. En nuestro país, marcado por la inequidad y las sucesivas crisis, necesitábamos evaluar la diversidad de realidades que el testimonio del pediatra de distintas regiones nos fue ofreciendo. Tener información precisa y fundamentada que dé

cuenta de las condiciones actuales en que ejercen su actividad los médicos pediatras de diferentes puntos del país, y poder encarar medidas para mejorarlas.

Esta mirada reflexiva, sobre lo que nos enorgullece y sobre lo que nos duele, nos permite encontrarnos para empezar a buscar respuestas oportunas y eficaces.

Sesión Extraordinaria del jueves 25 de noviembre de 2021

Preside: Dr. Enrique Santiago López-Loyo

Conferencia: Alogenosis por Biopolímeros.

Ponente: Dr. Joselit Torres.

Resumen

La alojenosis por Biopolímeros se ha constituido en un grave problema de salud público por cuanto más de 40 mil casos han sido denunciados ante los organismos de contraloría sanitaria sin tomar en cuenta el amplio subregistro existente.

Estas sustancias de relleno traen como consecuencia no solo infecciones locales y alteraciones de la arquitectura de la piel, sino que, tras varios años, producen la liberación de citoquinas inflamatorias que hacen daño no solo local sino a distancia. Una gran cantidad de pacientes hace síntomas de autoinmunidad con elevación de anticuerpos y deben ser tratados con inmunomoduladores que aseguren mejorar la calidad de vida de los mismos. Se han establecido, en concesos realizados por distintos especialistas como inmunólogos, cirujanos plásticos, reumatólogos, dermatólogos e infectólogos varios esquemas de tratamiento para el abordaje médico de las consecuencias de la alojenosis destacándose el uso de esteroides en ciclos variables de acuerdo a la respuesta del paciente y del alcance de los síntomas en combinación con otros modificadores de la respuesta inmune como el metrotexate, hidroxicloroquina o azatioprina según sea el caso y los síntomas predominantes en el paciente. En los casos de abscesos si bien hay que tomar en cuenta la flora habitual de la piel las mycobacterias son frecuentemente

aisladas por lo que los cultivos y manejo en esta esfera son fundamentales. Las medidas generales que incluyen la evitación de traumatismos y calor local son también garantes de que no haya consecuencias graves dentro de las que destaca la migración del material de relleno hacia zonas aledañas.

NOTAS BIBLIOGRÁFICAS (FIGURA 9)



Figura 9. Libro de incorporaciones 2021.

Editor: Dr. Leopoldo Briceño-Iragorry

Depósito Legal DC2021001801

ISBN 978-980-415-030-2

**Editorial ATEPROCA C.A., Caracas.
www.ateproca.com**

**Versión electrónica para la página web
(www.anm.org.ve), noviembre 2021**

Resumen de Contenido

Se presenta el Volumen XXIII del libro de Incorporaciones (virtual) donde se reseñan los trabajos y discursos de los Drs. Rafael Apitz Castro, Horacio Vanegas Fischbach, y José Ramón Poleo, últimos tres Individuos de Número incorporados a nuestra Academia de Medicina de Venezuela.

El Dr. Rafael Apitz C. nos presenta su trabajo de Incorporación para optar al Sillón de numerario XXXVIII, el 27 de septiembre de 2018, cuyo título “La invisibilidad de un problema de salud pública con repercusiones indeseables a largo plazo, Los Defectos del Desarrollo Embrionario” cuyo análisis crítico fue realizado por el Dr. Huniades Urbina Medina. Luego una semana después dio su discurso de Incorporación cuya Bienvenida le fue realizada por el Dr. Leopoldo Briceño-Iragorry Individuo de Número Sillón VIII.

Luego se presenta el trabajo de Incorporación del Dr. Horacio Vanegas F., “Descubriendo los circuitos cerebro-espinales que modulan el dolor”, cuyo Juicio Critico fue realizado por el Dr Rafael Apitz C. Individuo de Número Sillón XXXVIII. A continuación presentamos su discurso de Incorporación y el discurso de Bienvenida por el Dr. Leopoldo Briceño-Iragorry Individuo de Número Sillón VIII.

El 17 de junio de 2021 el Dr. José Ramón Poleo nos presenta su trabajo de Incorporación al Sillón X de nuestra Institución, denominado “Gastritis asociada a la infección por Helicobacter pylori, prevalencia, aspectos clínicos, enfermedades relacionadas, experiencia en una consulta de gastroenterología”, cuyo Juicio Critico fue realizado por el Dr. Leopoldo Briceño-Iragorry IN Sillón VIII. Luego presenta su discurso de Incorporación en cuyo acto el Dr. Rafael Apitz Castro Individuo de Número Sillón XXXVIII le da la Bienvenida.

Dr. Rogelio Pérez D'Gregorio

ÍNDICE DE AUTORES

Abdurrachman S. Ver Indra Alfaray R.	S390	Añez R. Ver Varela R.	32
Abradelo Pardo J. Ver Lara-Posada E.	140	Añolis M. Ver Ochoa É.	249
Abrego Ramírez A. Tutoría académica y tutoría personal de estudiante de posgrado con ansiedad.	S7	Araque Sanguinetti CE. Técnicas de lactancia materna. Manejo del agarre para una lactancia efectiva.	S573
Aceituno H. Ver Lanz-Luces JR.	625	Araujo CB. Ver Medina-Pulido PL.	S66
Adi Soelistijo S. Ver Novida H.	S305	Araujo CB. Ver Medina-Pulido PL.	S90
Afifah I. Edad materna y parto asociados con infantes con bajo peso al nacer.	S328	Ari B. Ver Hendro Prajitno J.	S299
Aguirre-Bejarano P. Guzanos: una receta médica del siglo XVIII para el manejo de miasis en el Nuevo Reino de Granada.	717	Aroca G. Caracterización clínico-patológica en pacientes con diagnóstico histológico de nefropatía por IgA en la Región Caribe Colombiana.	58
Aguirre-Moyano G. Ver Escobar-Perez J.	777	Arroyo O. Ver Aroca G.	58
Agung Putri A. Ver Hendro Prajitno J.	S299	Arvelo MC. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613
Ahmad Hasyim E. Efecto de la astaxantina sobre el nivel de malondialdehído en el tejido de la corteza cerebral dañada en ratas macho (<i>Rattus norvegicus</i>) inducido por formaldehído por vía oral.	S436	Asri-S AS. Ver Pradana A.	S340
Ahumada A. Ver Varela R.	32	Aulia NN. Ver Machin A.	S367
Alarcón-Vásquez Y. Diseño y validación de una escala para evaluar el funcionamiento familiar (EFFA) en adolescentes colombianos.	598	Aulia NN. Ver Setyowatie S.	S373
Aldika Akbar MI. Ver Sella Octaviana D.	S379	Avendaño BL. Ver Olivella-López G.	S76
Ali Firdaus A. Niveles de salud mental, depresión y calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca.	S476	Awwalia ES. Ver Handayani.	S469
Alliegro Vásquez MA. Ver Cabrera McGauran RA.	46	Ayu Rezkitha YA. Ver Indra Alfaray R.	S390
Alvarez C. Ver Obando I.	537	Ayu Rezkitha YA. Ver Mahendra A.	S454
Álvarez Marín JE. Ver Ramírez Peña M.	5	Ayu Rezkitha YA. Ver Salsabila Rahma N.	S319
Alvarez-Maestre A. Ver Mendoza-Rincón BM.	152	Azalix Rianda R. Ver Pradana A.	S340
Álvarez-Maestre AJ. Ver Moreno Mendoza IL.	74	Azizah N. Ver Ali Firdaus A.	S476
Alvis Barranco L. Ver Cudris-Torres L.	S44	Bacci S. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613
Alvis-Barranco L. Ver Medina-Pulido PL.	S90	Badell Madrid EI. Anatomía y fisiología de la lactancia.	S538
Amador Licon N. Ver Guízar Mendoza JM.	S56	Badell Madrid E. Historia clínica de lactancia humana.	S627
Amador Licon N. Ver Gutiérrez-García RA.	S36	Badell Madrid E. Manejo del parto para minimizar la interferencia en la lactancia.	S528
Anas M. Ver Afifah I.	S328	Badell Madrid EI. Relactación.	S637
Anas M. Ver Hartati E.	S350	Bahamón MJ. Ver Alarcón-Vásquez Y.	598
Anato Moreno DE. Carvallo Ruiz DE.	893	Bahamón MJ. Ver Cudris-Torres L.	S44
Andala Putra M. Ver Ramzi M.	S448	Bamahry A. Ver Nurmadilla N.	871
Andaverde Vega AA. Ver Orozco Ramírez LA.	S184	Barbarigo Nara MG. Ver Henri A.	S442
Andriani. Ver Ahmad Hasyim E.	S436	Barboza JM. Ver Carvajal A.	676
Angarita-Fuentes EP. Ver Sánchez-Castillejo LM.	405	Barrera-Murcia S. Ver Tuta-Quintero E.	482
		Baskoro A. Ver Wironegoro R.	S323
		Bastidas-Goyes A. Correlación y concordancia entre el valor de metros caminados durante la caminata de seis minutos realizada en corredor y banda estática no motorizada.	553

ÍNDICE VOLUMEN 129

Becerra-Guajardo JR. Modelo predictivo de uso problemático de medios sociales y teléfonos móviles: impulsividad y ansiedad social.	S153	¿Es inevitable? Maternidad “Concepción Palacios” 1939-2020.	585
Belandria E. Ver Calderaro Di Ruggiero FJ.	447	Cabrera C. Premisas para el análisis de la muerte materna.	211
Belandria E. Ver Escalona Bonilla S.	S707	Cabrera C. Ver Cuadra-Sánchez C.	421
Belandria Suárez E. Tratamiento de las lesiones preinvasoras de cuello uterino. ¿Qué dice la medicina basada en la evidencia?	S691	Cabrera C. Ver Pujol FH.	436
Belfort E. La depresión perinatal: ¿Cuándo referir?	S591	Cabrera C. Ver Rivero Fraute A.	415
Bermúdez V. Ver Cudris-Torres L.	S1	Cabrera C. Ver Vigil-De Gracia P.	376
Bhayusakti A. Ver Romadoni F.	S463	Cabrera Lozada C. Tendencias de la mortalidad materna por hemorragia, ¿tragedia evitable? Maternidad “Concepción Palacios” 1939-2020.	571
Blanco G. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613	Cabrera Lozada C. Ver Cabrera C.	323
Blanco Rengel C. Ver Blandenier de Suárez C.	996	Cabrera Lozada C. Ver Carvajal A.	913
Blandenier Bosson de Suárez C. El Beato José Gregorio Hernández Cisneros: análisis hermenéutico de sus retratos. Falsedad y autenticidad de los símbolos que lo acompañan.	747	Cabrera McGauran RA. Life flight, vuelo de vida. Transporte aéreo de pacientes en aeronaves presurizadas, fisiología de vuelo, fisiopatología, casuística y sugerencias.	46
Blandenier de Suárez C. Promoción de médicos-cirujanos “Bicentenario de los estudios médicos Dr. Lorenzo Campins y Ballester”, 1963. Algunas anotaciones.	996	Cabrera-Gómez CC. Ver Rozo-Sánchez A.	S261
Blandenier de Suárez CA. Miocardiopatía/dislipasia arritmogénica del ventrículo derecho. Diagnóstico de 13 pacientes con biopsia endomiocárdica. Aspectos clínicos, etiopatológicos y anatomopatológicos.	172	Cadena Bonfanti A. Ver Aroca G.	58
Bonilla-Cruz NJ. Ver Gamboa-Aldana AS.	498	Caessario J. Ver Hendro Prajitno J.	S299
Bonilla-Flores YH. Habilidades para la vida e inteligencia social como elementos de la salud mental en universitarios.	22	Calderaro Di Ruggiero F. Ginecología oncológica.	S665
Botero-Rosas D. Ver García-Espitia E.	933	Calderaro Di Ruggiero F. Ginecología oncológica, una nueva especialidad en Venezuela.	S758
Botero-Rosas D. Ver Luján O.	655	Calderaro Di Ruggiero F. Leiomiomas vulvar. Una patología inusual.	956
Briceño Balcázar I. Ver Aguirre-Bejarano P.	717	Calderaro Di Ruggiero F. Ooforectomías radicales y cáncer de ovario avanzado. Experiencia del servicio oncológico hospitalario – IVSS.	S723
Briceño Balcázar I. Ver Tuta Quintero E.	475	Calderaro Di Ruggiero F. Ver Belandria Suárez E.	S691
Briceño-Balcáza I. Ver Coronado-Sarmiento J.	981	Calderaro Di Ruggiero F. Ver Freytez J.	S733
Briceño-Balcázar I. Ver Tuta-Quintero E.	482	Calderaro Di Ruggiero F. Ver García V.	962
Briceño-Balcázar I. Ver Tuta-Quintero E.	975	Calderaro Di Ruggiero F. Ver García V.	S746
Briceño-Iragorry L. Santiago Ruesta, Pionero de la Salud Hispanoamericana.	488	Calderaro Di Ruggiero F. Ver Guerra JC.	343
Briceño-Iragorry L. Semblanza de la Promoción de Médicos 1962 de la Universidad Central de Venezuela.	989	Calderaro Di Ruggiero F. Ver Lara Velásquez E.	S713
Briceño-Iragorry L. Ver Peña AC.	39	Calderaro di Ruggiero F. Ver Lara Velásquez E.	S718
Caballero Fonseca F. Ver Capriles Hulett A.	774	Calderaro Di Ruggiero F. Virus de papiloma humano y cáncer de cuello uterino. Una mirada al futuro.	S669
Cabrera C. Complicaciones maternas que interfieren con la lactancia.	S597	Calderaro Di Ruggiero FJ. Traquelectomía radical vaginal con biopsia de ganglio centinela, por laparoscopia. Presentación de un caso y descripción de la Técnica Quirúrgica.	447
Cabrera C. Mortalidad materna por sepsis. Tragedia evitable Maternidad “Concepción Palacios”. 1939-2019.	323	Calderaro Di Ruggiero FJ. Ver Escalona Bonilla S.	S707
Cabrera C. Mortalidad materna por trastornos hipertensivos del embarazo.		Calderaro Fernández LJ. Ver Calderaro Di Ruggiero F.	956
		Calderaro Fernández LJ. Ver Calderaro Di Ruggiero F.	S669
		Calderaro Fernández LJ. Ver Calderaro Di Ruggiero F.	S723
		Calderaro Fernández LJ. Ver Calderaro Di Ruggiero F.	S758

Calderaro Fernández LJ. Ver Lara Velásquez E.	S718	Peter Medawar hasta los transposones y retrotransposones.	696
Camacho Ruiz EJ. Programa de prevención de síntomas de trastornos alimentarios en niños mexicanos.	S166	Chirinos L. Ver Müller A.	279
Camacho Ruíz EJ. Ver Cervantes-Luna BS.	S174	Christi L. Ver Hendro Prajitno J.	S299
Camelo Mendoza RN. Ver Concha Mendoza CC.	S239	Christine C. Ver Henri A.	S442
Canache Campos LA. Evaluación de la masa ósea en la posmenopausia. Unidad de diagnóstico La Floresta, 2017 – 2019. Maracay. Aragua.	292	Colmenares Arreaza G. Ver Calderaro Di Ruggiero F	S665
Canache-C L. Ver Kízer S.	632	Comegna M. Ver Müller A.	279
Canache-C L. Ver Uzcátegui-U O.	192	Concha Mendoza CC. Carga de la enfermedad en padres y cuidadores de niños y adolescentes diagnosticados con trastornos relacionados con la discapacidad.	S224
Capriles Hulett A. Semblanza del Dr. Mario Sánchez-Borges.	774	Concha Mendoza CC. Componentes de la salud-mental abordados en acuerdos de paz para la finalización de conflictos armados en el mundo.	S239
Carballo M. Ver Carvajal A.	676	Contreras Landgrave G. Ver Camacho Ruiz EJ.	S166
Cárdenas C. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613	Contreras Montañez Y. Ver Omaña Ávila ÓD.	306
Cardozo Garzón ÓD. Ver Tuta-Quintero E.	482	Contreras RR. La investigación científica del Dr. José Gregorio Hernández Cisneros y su impacto en el desarrollo de la ciencia venezolana. El tratamiento de la tuberculosis pulmonar con aceite de chaulmoogra.	723
Carranza-Jasso R. Ver López-Beltrán I.	S115	Contreras-Pérez ME. Ver Martínez Martínez KI.	S110
Carreón Márquez CJ. Ver Valdés-García KP.	S100	Copertari Isaacson LF. Ver Reyna Barajas GV.	S128
Carrillo-Molina CA. Ver Bonilla-Flores YH.	22	Coronado-Sarmiento J. Serpentes, Insecta et Rabiem: manejo de las mordeduras de serpiente, una emergencia médica durante el período colonial.	981
Carrillo-Sierra SM. Ver Bonilla-Flores YH.	22	Coronel-Verdecia A. Ver Quintero-Cruz MV.	877
Carvajal A. Difteria en dos embarazadas en el contexto de la epidemia en Venezuela.	676	Cortés García H. Ver Frances-Salgado H.	823
Carvajal A. Enfermedades tropicales y embarazo: revisión narrativa.	913	Cotrino J. Ver Mendoza-Rincón BM.	152
Carvajal de Carvajal AC. Consideraciones acerca de las vacunas de la COVID-19 en las embarazadas y madres lactantes.	454	Cotúa Acosta, MJ. Ver Carvallo Ruiz DE.	893
Carvallo Ruiz DE. Trastorno de ansiedad generalizada en los trabajadores del área de la salud de Salud Chacao.	893	Croce N. Ver Müller A.	279
Castañeda Quirama T. Factores influyentes en el riesgo de dependencia al ejercicio físico en usuarios de gimnasio colombianos.	858	Cuadra C. Ver Rivero Fraute A.	415
Castro MJ. Beneficios de la lactancia para madres y niños.	S550	Cuadra C. Ver Vigil-De Gracia P.	376
Castro Napolitano J. La consulta prenatal como herramienta para fomentar la lactancia humana.	S524	Cuadra-Sánchez C. Prevención de COVID-19 en las gestantes eventual uso de las nuevas vacunas.	421
Catari JC. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613	Cudris-Torres L. Investigaciones innovadoras en Psicología Clínica y de la Salud.	S1
Cervantes Luna BS. Ver Camacho Ruiz EJ.	S166	Cudris-Torres L. Propiedades psicométricas de la escala de comunicación familiar en población colombiana.	S44
Cervantes-Luna BS. Sustancias ergogénicas y motivación por la musculatura entre usuarios de gimnasio con diferente nivel de riesgo de dismorfia muscular.	S174	Cudris-Torres L. Ver González-González R.	S24
Cevallos JL. Ver Blandenier de Suárez C.	996	Cudris-Torres L. Ver Gutiérrez-García RA.	S213
Chacón Gutiérrez L. Ver Guízar Mendoza JM.	S56	Cudris-Torres L. Ver Mendoza-Rincón BM.	152
Charry-Borrero D. Ver Escobar-Perez J.	777	Cudris-Torres L. Ver Olivella-López G.	S76
Charry-Borrero D. Ver Luján O.	655	Cure Manchego J. Ver Quintero-Cruz MV.	877
Chasanatusy Syarifah M. Perfil de mortalidad no natural en un hospital terciario.	S484	Daeng Kanang IL. Ver Hidayati PH.	852
Chasani S. Vere Perdhana L.	S429	Daud Samodra I. Relación del desempeño de los médicos en pacientes ingresados relativo al	
Chintemi Torres MR. El embarazo desde			

ÍNDICE VOLUMEN 129

nivel de satisfacción del paciente.	S403	Flores M. Ver Müller A.	279
de Abreu F. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613	Florez Jaramillo E. Ver Vinaccia Alpi S.	547
de Andres Ríos EG. Ver Cabrera McGauran RA.	46	Forgiony-Santos J. Sánchez-Castillejo LM.	405
de la Roca-Chiapas JM. Ver López-Beltrán I.	S115	Forgiony-Santos J. Ver Gamboa-Aldana AS.	498
De Sanctis JB. Nuevos usos terapéuticos para viejos medicamentos. ¿Estamos tomando las decisiones correctas?	533	Frances-Salgado H. Depresión, consumo de alcohol y calidad de vida en el adulto mayor con diabetes tipo 2.	823
Diaz Quijano DM. Ver Sánchez Zambrano A.	646	Freytez J. Obstrucción intestinal maligna asociada a cáncer ginecológico. Revisión de la literatura.	S733
Díaz-Posada LE. Ver Bonilla-Flores YH.	22	Freytez J. Ver Belandria Suárez E.	S691
Domínguez J. Ver Müller A.	279	Freytez J. Ver Calderaro Di Ruggiero F.	S669
Domínguez R. Ver Cabrera C.	323	Freytez J. Ver Calderaro Di Ruggiero F.	S723
Durán M. Ver Müller A.	279	Freytez J. Ver Calderaro Di Ruggiero FJ.	447
Dwi Ariningtyas N. Ver Afifah I.	S328	Freytez J. Ver García V.	962
Dwi Ariningtyas N. Ver Putri Maghriza R.	S416	Freytez J. Ver García V.	S746
Dwikatmono Johan AR. Ver Indra Alfaray R.	S390	Freytez J. Ver Lara Velásquez E.	S718
Echeverría-González C. Ver Bastidas-Goyes A.	553	Freytez J. Ver Calderaro Di Ruggiero F.	956
Effendi C. Ver Wironegoro R.	S323	Galea A. Ver Müller A.	279
Escalante Pérez IA. Ver Omaña Ávila ÓD.	306	Gamboa-Aldana AS. Procesos de Co- adaptabilidad en familias de la Organización Aldeas Infantiles SOS Bogotá.	498
Escalona Bonilla S. Nuevas guías para la pesquisa de cáncer de cuello uterino. ¿Tenemos la capacidad de lograrlo?	S707	Garcés Castillo LP. Ver Cabrera McGauran RA.	46
Escalona Bonilla S. Ver Belandria Suárez E.	S691	García E. Ver Luján O.	655
Escalona Bonilla S. Ver Lara Velásquez E.	S713	García E. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613
Escobar Guzman LF. Ver Lanz-Luces JR.	625	García Ortiz KD. Sobrecarga y calidad de vida en cuidadores familiares de personas con discapacidad intelectual.	65
Escobar-Perez J. Utilidades del razonamiento bayesiano en la aproximación diagnóstica de las infecciones necrosante de piel y tejidos blandos.	777	García R. Ver Aroca G.	58
Escobedo de la Peña J. Ver Frances-Salgado H.	823	García V. Cuidados paliativos en cáncer ginecológico.	S746
Escoto Ponce de León MC. Ver Camacho Ruiz EJ.	S166	García V. Lipoleiomioma uterino. Reporte de un caso.	962
Escoto Ponce de León MC. Ver Cervantes-Luna BS.	S174	García V. Ver Belandria Suárez E.	S691
Esparza J. ¿Cómo terminan las pandemias? el futuro de la COVID-19?	968	García V. Ver Calderaro Di Ruggiero F.	S669
Esparza J. Ver López-Loyo ES.	801	García V. Ver Calderaro Di Ruggiero F.	S723
Espítatela Z. Ver Aroca G.	58	García V. Ver Calderaro Di Ruggiero FJ.	447
Espitia Medina AK. Ver Vinaccia Alpi S.	547	García V. Ver Freytez J.	S733
Faneite P. Ver Cabrera C.	211	García V. Ver Lara Velásquez E.	S718
Faneite P. Ver Cabrera C.	323	García V. Ver Calderaro Di Ruggiero F.	956
Faneite P. Ver Cabrera C.	585	García-Echeverri M. Ver Ortega-Aponte D.	S252
Faneite P. Ver Cabrera Lozada C.	571	García-Echeverri M. Ver Roza-Sánchez A.	S261
Faneite P. Ver Cuadra-Sánchez C.	421	García-Espitia E. Dispositivos no invasivos de neuromonitorización para la detección de isquemia cerebral intraoperatoria: una revisión exploratoria.	933
Faneite P. Ver Rivero Fraute A.	415	García-Jiménez R. Ver Alarcón-Vásquez Y.	598
Faneite P. Ver Vigil-De Gracia P.	376	Ghiffari Ekwanda MF. Diferencias en las características de los aceptores de dispositivos anticonceptivos a largo plazo en comparación con los aceptores a corto plazo.	S409
Farouq H. Ver Hendro Prajitno J.	S299	Ghufron M. Ver Daud Samodra I.	S403
Fernández Reye PL. Ver Gutiérrez-García RA.	S36		
Fernández-Delgado MK. Ver García Ortiz KD.	65		
Ferreira-Ariza J. Estrategias de intervención en el desarrollo de las habilidades comunicativas en personas en condición de discapacidad: Una revisión sistemática.	107		
Firman K. Ver Hendro Prajitno J.	S299		

ÍNDICE VOLUMEN 129

Ghufron M. Ver Putri Ma ghriza R.	S416	Gutiérrez-García RA. Ver Vargas-Contreras E.	S203
Ghufron M. Ver Widhanar E.	S334	Gutiérrez-Montenegro L. Ver Escobar-Perez J.	777
Godoy JP. Ver Omaña Ávila ÓD.	306	Gutiérrez-Sepúlveda C. Ver Bastidas-Goyes A.	553
Gómez Gutiérrez A. Ver Tuta Quintero E.	475	Guzmán M. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613
Gómez J. Ver Cabrera C.	211	Hamida A. Correlación de niveles de HbA1c y complicaciones de neuropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus.	S293
Gómez J. Ver Cabrera C.	323	Handayani. Alergia respiratoria con capacidad de concentración en adultos jóvenes.	S469
Gómez J. Ver Cabrera C.	585	Handayani. Terapia potencial de la planta de Sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i>) mediante análisis de compuestos múltiples.	814
Gómez J. Ver Cabrera Lozada C.	571	Handayani. Ver Romadoni F.	S463
Gómez J. Ver Carvajal A.	913	Hartati E. Características de los pacientes con fiebre hemorrágica por dengue y su relación con la prevalencia del síndrome de shock por dengue en niños.	S350
Gómez J. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613	Hartati E. Ver Widhanar E.	S334
Gómez-Acosta A. Disregulación emocional y resiliencia en pacientes con diabetes tipo II.	562	Hasanah U. Efectos del diálogo interno positivo sobre el nivel de ansiedad de los pacientes con enfermedad coronaria.	906
Gómez-Gutiérrez A. Ver Aguirre-Bejarano P.	717	Hendro Prajitno J. El uso adecuado de la mascarilla durante la pandemia de COVID-19 en la comunidad urbana.	S299
Gómez-Gutiérrez A. Ver Tuta-Quintero E.	975	Henri A. Complicaciones intradialíticas y posdialisis en pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a hemodiálisis de mantenimiento.	S442
González Blanco M. Citología con atipias de células escamosas.	S697	Herazo-Beltrán Y. Ver Quintero-Cruz MV.	877
González Blanco M. Lesiones intraepiteliales de cuello uterino asociadas al embarazo.	S676	Hernández González O. La historia y sus epidemias a través del arte.	234
González HJ. Ver Aroca G.	58	Hernández Rincón AJ. Ver Moreno Mendoza IL.	74
Gonzalez I. Ver Peña AC.	39	Hernández Rincón EH. Ver Sánchez Zambrano A.	646
González Mendoza R. Ver Laborín Álvarez JF.	S144	Hernández Rivero C. Ver Badell Madrid E.	S627
González N. Contacto piel con piel en el posparto inmediato.	S562	Hernández Rivero CE. Colecho, sueño y lactancia humana.	S652
González Ternera R. Ver Lara-Posada E.	140	Herrera García L. Ver Blandenier de Suárez C.	996
González-C M. Ver Peña AC.	39	Hidayati PH. Niveles de HbA1c con albuminuria en pacientes con diabetes mellitus.	852
González-González R. Asociación e impacto entre desarrollo moral por depresión y ansiedad en estudiantes universitarios en México.	S24	Hincapié-Díaz G. Ver Bastidas-Goyes A.	553
González-González R. Ver Gutiérrez-García RA.	S213	I'tishom R. Ver Indra Alfaray R.	S390
González-Gutiérrez O. Ver Alarcón-Vásquez Y.	598	Ibarra Espinosa ML. Ver Camacho Ruiz EJ.	S166
Grass L. Ver Aroca G.	58	IndraAlfaray R. COVID-19 y hepatitis B Embajador de Surabaya, Indonesia: Motivación, compromiso y conocimiento de jóvenes generaciones hacia programas de salud en la era pandémica.	S390
Guerra JC. Tumores de ovario: determinación de ganglio centinela. Mapeo linfático.	343	Irawati A. Efectos de los ejercicios de la cinta de correr sobre la función de las células β pancreáticas a través del papel de la vitamina D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.	S357
Guillermo P. Ver Müller A.	279	Irfana L. Ver Hamida A.	S293
Guízar Mendoza JM. Trastornos del sueño, uso del móvil y síndrome metabólico en estudiantes universitarios.	S56	Irfana L. Ver Yuliyanasari N.	S423
Gutiérrez García RA. Ver Cudris-Torres L.	S1		
Gutiérrez Sánchez FJ. Comportamiento adictivo a redes sociales en estudiantes de bachillerato: un estudio en México.	S30		
Gutiérrez-García RA. Enfoque de trabajo de campo en participantes socialmente excluidos de jóvenes neet.	S213		
Gutiérrez-García RA. Programa de autoayuda en línea para reducir el malestar psicológico en estudiantes universitarios mexicanos.	S36		
Gutiérrez-García RA. Ver Cudris-Torres L.	S44		
Gutiérrez-García RA. Ver González-González R.	S24		
Gutiérrez-García RA. Ver Gutiérrez Sánchez FJ.	S30		
Gutiérrez-García RA. Ver Vaca Rico NA.	S195		

ÍNDICE VOLUMEN 129

Istianah A. Ver Pradana A.	S340	de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela en tiempos de pandemia: vacunación contra la COVID-19.	801
Jaimes-Palencia DM. Ver Bonilla-Flores YH.	22	López-Loyo ES. La Gaceta Médica de Caracas hace... 100... 50... 25 años.	258,509,782,1012
Jasso-Medrano JL. Ver Becerra-Guajardo JR.	S153	López-Loyo ES. Ver Blandenier de Suárez CA.	172
Javela JJ. Ver Cudris-Torres L.	S44	López-Loyo ES. Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas.	263,514,786,1017
Jiménez Pérez AL. Implementación de entrevista motivacional y deserción al tratamiento.	S138	López-Rosales F. Ver Becerra-Guajardo JR.	S153
Jiménez-Pérez AL. Ver Vargas-Contreras E.	S203	Luján O. Oxigenación por membrana extracorpórea en COVID-19: Una revisión narrativa.	655
Kízer S. Aborto inseguro. Fundamentos para un diálogo constructivo.	632	Machin A. Niveles de malondialdehído y resultados clínicos evaluados por la escala de Rankin modificada en pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico intracerebral agudo.	S367
Kízer S. Ver Cabrera C.	211	Machin A. Ver Setyowatie S.	S373
Kizer S. Ver Cabrera Lozada C.	571	Mahendra A. La importancia de la evaluación de la calidad de vida relacionada a la salud en pacientes con tuberculosis pulmonar: una revisión de la literatura.	S454
Kízer S. Ver Uzcátegui-U O.	192	Mantilla-Florez F. Ver Escobar-Perez J.	777
Laborín Álvarez JF. Influencia de la personalidad y la motivación en la adherencia al tratamiento en pacientes venezolanos con VIH: análisis de ecuaciones teóricas y estructurales.	S144	Manzollillo B. Logística inversa: una solución a la disposición de medicamentos en el hogar.	13
Lahoud El Hachem AC. Ver Omaña Ávila ÓD.	306	Manzollillo B. Medicamentos en el ambiente: un problema de salud pública. Revisión sistemática.	942
Laitupa AA. Ver Mahendra A.	S454	Marcano de Cuenca R. Ver Blandenier de Suárez C.	996
Laksmi Dewi DR. Ver Ahmad Hasyim E.	S436	Marcano H. Ver Müller A.	279
Lambang Basri RP. Ver Hidayati PH.	852	Marín R. Ver Pujol FH.	436
Landaeta ME. Ver Carvajal A.	676	Mariño Elizondo M. Nutrición materna durante el amamantamiento.	S580
Lanz-Luces JL. Ver Lanz-Luces JR.	625	Marlina U. Ver Ghiffari Ekwanda MF.	S409
Lanz-Luces JM. Ver Lanz-Luces JR.	625	Marlina U. Ver Rochmaya N.	S489
Lanz-Luces JR. Riesgo de síncope neuromediado en hipotiroidismo y obesidad.	625	Márquez Silva JC. Lactancia humana y sus implicaciones en el desarrollo.	S546
Lanz-Souquet JD. Ver Lanz-Luces JR.	625	Martinelli A. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613
Lara Acosta EM. Ver Pérez Pedraza BA.	S14	Martínez Ayala MC. Ver Tuta Quintero E.	475
Lara E. Ver Freytez J.	S733	Martínez E. Ver Aroca G.	58
Lara-Posada E. Comprensión de la experiencia de consumo de alcohol y compulsividad sexual.	140	Martínez JG. Ver Carvajal A.	676
Lara Velásquez E. Cáncer de cuello uterino: importancia de la nueva estadificación FIGO.	S713	Martínez Lozano JC. Ver Tuta Quintero E.	475
Lara Velásquez E. Carcinoma de glándula de Bartholin: una entidad poco frecuente. Reporte de un caso.	S718	Martínez Martínez KI. Barreras en la implementación de intervenciones que incluyen componente para padres en adolescentes que consumen sustancias psicoactivas.	S110
Lara Velásquez E. Ver Calderaro Di Ruggiero F.	S669	Martínez Martínez KI. Ver Gutiérrez-García RA.	S213
Lara Velásquez E. Ver Calderaro Di Ruggiero F.	S723	Martínez Martínez KI. Ver Jiménez Pérez AL.	S138
Lara Velásquez E. Ver García V.	S746	Martínez Núñez EN. Carvallo Ruiz DE.	893
Lara-V E. Ver Escalona Bonilla S.	S707	Martínez-Lozano J. Ver Tuta-Quintero E.	482
Leal M. Ver Obando I.	537	Martínez-Lozano JC. Ver Aguirre-Bejarano P.	717
Levani Y. Ver Putri Maghriza R.	S416		
Lintang Prameswari K. Ver Salsabila Rahma N.	S319		
Lopez JL. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613		
López Salas JS. Ver Pedroza Cabrera FJ.	316		
López-Beltrán I. Intervención motivacional individual y familiar para el tratamiento del abuso de alcohol.	S115		
López-Castellar MA. Ver Cudris-Torres L.	S44		
López-Jaimes RJ. Ver Rozo-Sánchez A.	S261		
López-Loyo ES. Aporte institucional			

Martínez-Lozano JC. Ver Coronado-Sarmiento J.	981	hospital privado de Caracas, Venezuela.	
Martínez-Lozano JC. Ver Tuta-Quintero E.	975	Correlación con la mortalidad.	279
Martínez-Martínez KI. Ver López-Beltrán I.	S115	Müller A. Medicina en el Antiguo Egipto.	734
Martínez-Martínez KI. Ver Vargas-Contreras E.	S203	Muñoz GS. Ver Peña AC.	39
Mata de Carreño K. Papel del pediatra en la promoción de la lactancia materna.	S507	Murcia-Donado FJ. Ver Medina-Pulido PL.	S90
Matera M. Ver Ochoa É.	249	Musso CG. Ver Aroca G.	58
Matta-Santofimio J. Ver Gómez-Acosta A.	562	Nadiyah Rahmah F. Ver Indra Alfaray R.	S390
Medina-Ortiz O. Ver Vivas JD.	356	Nasrullah D. Ver Hasanah U.	906
Medina-Pulido PL. Estudio crítico del discurso escrito de la noticia suicidio publicada por un periódico local en la ciudad de Valledupar durante 2015.	S90	Nasser C. Ver Silva-C G.	167
Medina-Pulido PL. Memoria de trabajo, atención sostenida y desempeño académico en estudiantes de 14 a 16 años de una institución educativa de Valledupar.	S66	Nava Paredes EN. Ver Omaña Ávila ÓD.	306
Medina-Pulido PL. Ver Olivella-López G.	S76	Navarro-Ibáñez V. Ver Roig-Marín N.	951
Melenge-Escudero JA. Ver Moreno Mendoza IL.	74	Navas Farfán H. Semblanza del Dr. Oscar Alberto Rodríguez Grimán.	769
Melo-Pérez L. Ver Aguirre-Bejarano P.	717	Noor Djalilah G. Ver Afifah I.	S328
Méndez-Colmenares A. Ver Varela R.	32	Noor Djalilah G. Ver Hartati E.	S350
Mendoza Rincón BM. Ver Moreno Mendoza IL.	74	Novianry V. Ver Ahmad Hasyim E.	S436
Mendoza-Rincón BM. Psicoterapia basada en la evidencia en un caso de distimia y crisis de pánico.	152	Novida H. CD163 soluble y niveles de colesterol LDL denso pequeño en pacientes con diabetes tipo 2.	S305
Miftahussurur M. Investigación multidisciplinaria en ciencia de la medicina durante la pandemia de COVID-19.	S273	Núñez Troconis JT. Uso de la metformina en cáncer ginecológico.	88
Miftahussurur M. Ver Indra Alfaray R.	S390	Núñez Troconis JT. Uso de la metformina en el síndrome de ovarios poliquísticos.	128
Miftahussurur M. Ver Pradana A.	S340	Núñez Troconis JT. Endometriosis. Diagnóstico y tratamiento médico: presente y futuro.	381
Miftahussurur M. Ver Sella Octaviana D.	S379	Nur Hidayah Akil S. Ver Yuliyanasari N.	S423
Millán A. Los grandes enigmas del Almirante – incluyendo el cuarto.	239	Nur Irawati D. Ver Hamida A.	S293
Millán A. Ver Chintemi Torres MR.	696	Nureta A. Ver Hendro Prajitno J.	S299
Molina G. Ver Müller A.	279	Nurmadilla N. El efecto de la suplementación con aceite de Krill sobre los niveles de glucosa en sangre en ratas hiperglicémicas inducida por aloxano.	871
Monasterios Montero JA. Carvallo Ruiz DE.	893	Nurul Hidayati A. Ver Sella Octaviana D.	S379
Monroy Velasco IR. Ver Pérez Pedraza BA.	S14	Obando I. Asociación entre hábitos parentales de alimentación y adiposidad de preescolares usuarios de dispositivos audiovisuales.	537
Monroy Velasco IR. Ver Valdés-García KP.	S100	Ochoa A. Ver Müller A.	279
Montes de Oca M. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613	Ochoa É. Urgencias y emergencias sexológicas.	249
Mora de Orta S. Componentes del sistema inmunitario en la leche humana.	S514	Olivella-López G. Validación y estandarización de la escala de riesgo de suicidio de Plutchik en la población civil y policía activa en Colombia.	S76
Mora EV. Patología quirúrgica de la mama y su relación con la lactancia.	S607	Olivella-López G. Ver Cudris-Torres L.	S44
Moral Jiménez MV. Ver Gutiérrez-García RA.	S213	Olivella-López G. Ver Medina-Pulido PL.	S66
Moran B. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613	Olivella-López G. Ver Medina-Pulido PL.	S90
Moreno Brandt L. Ver Blandenier de Suárez C.	996	Oliveros C. Ver Torres J.	429
Moreno Mendoza IL. Intervención psicoeducativa cognitivo-motivacional en el modelo de aceleración del aprendizaje.	74	Olivo E. Ver Müller A.	279
Mujaddidah Mochtar N. Ver Mahendra A.	S454	Omaña Ávila ÓD. Lucha contra la infodemia en Venezuela durante la epidemia de COVID-19 - Sala Situacional Razetti, 2020.	306
Müller A. COVID-19: Hallazgos hematológicos y de laboratorio en pacientes de un		Orozco Ramírez LA. Género, afectividad y	

ÍNDICE VOLUMEN 129

comportamientos de riesgos psicosocial y a la salud en adolescentes de Tamaulipas, México.	S184	Primadina N. Ver Ghiffari Ekwanda MF.	S409
Ortega-Aponte D. Respuestas emocionales, cuidado, autocuidado personal y SARS-CoV-2 (COVID-19).	S252	Primadina N. Ver Rochmaya N.	S489
Osés A. Ver Vivas JD.	356	Pujol FH. COVID-19, placenta y transmisión vertical.	436
Otero K. Ver Müller A.	279	Pulido-Restrepo M. Ver Luján O.	655
Ovitha Riskhathusa Z. Ver Pradana A.	S340	Pumarejo Sánchez J. Ver Cudris-Torres L.	S44
Ozal N. Ver González Blanco M.	S697	Purwaningsih NV. Ver Rahmawati Samsudin R.	884
Pacheco-Alba JP. Ver García-Espitia E.	933	Putra A JE. Ver Witarto AP.	S277
Padrós Blázquez F. Ver Reyna Barajas GV.	S128	Putri Maghriza R. Factores asociados al éxito de la lactancia materna.	S416
Papa I. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613	Quevedo J. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613
Paramita AL. Ver Hartati E.	S350	Quiceno-Manosalva M. Ver Mendoza-Rincón BM.	152
Paredes L. Ver Obando I.	537	Quijada PJ. Ver Carvajal A.	676
Paz-Pérez MA. Ver González-González R.	S24	Quintero Acosta SM. Ver García Ortiz KD.	65
Paz-Pérez MA. Ver Gutiérrez-García RA.	S213	Quintero-Cruz MV. Niveles de fragilidad en el adulto mayor no institucionalizado y características sociodemográficas.	877
Pedraza Vega G. Ver Ramírez Peña M.	5	Rada-Escobar R. Ver Bastidas-Goyes A.	553
Pedroza Cabrera FJ. Identificación de redes sociales de adolescentes escolares con comportamiento antisocial y delictivo.	316	Rafikasari A. Ver Hendro Prajitno J.	S299
Pedroza-Cabrera FJ. Ver López-Beltrán I.	S115	Rahmawati Samsudin R. Estímulo del agente activador <i>Solanum melongena</i> L. sobre la calidad del esperma a través del perfil lipídico de <i>Rattus norvegicus</i> con inducción hiperlipídica.	884
Peña AC. Bridas duodenales y reflujo gastroesofágico en neonatos y lactantes. Tratamiento laparoscópico.	39	Raihan Habibi M. Ver Indra Alfaray R.	S390
Perdhana L. El efecto del ayuno de Ramadán en los parámetros clínicos y de laboratorio en pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a hemodiálisis.	S429	Ramírez A. Ver Vivas JD.	356
Pérez D' Gregorio R. Índice Volumen 129.	1036	Ramírez I. Ver Müller A.	279
Pérez Esmeral SM. Ver Medina-Pulido PL.	S66	Ramírez Ospina DC. Ver Olivella-López G.	S76
Pérez Pedraza BA. Hábitos alimenticios en niños escolares mexicanos.	S14	Ramírez Peña M. Análisis correlacional de la carga cardiovascular y aspectos ergonómicos en conductores de transporte urbano.	5
Pérez-Fuentes CA. Ver Moreno Mendoza IL.	74	Ramos E. Ver Aroca G.	58
Pérez-Reyes G. Ver Ferreira-Ariza J.	107	Ramzi M. Los pacientes con tuberculosis pulmonar con diabetes mellitus tienen un grado más severo de radiografía de tórax en comparación con los pacientes con tuberculosis pulmonar sin diabetes mellitus.	S448
Pérez-Reyes G. Ver Ortega-Aponte D.	S252	Rangel-Navia H. Ver Ferreira-Ariza J.	107
Pérez-Reyes G. Ver Roza-Sánchez A.	S261	Ravard M. Ver Müller A.	279
Piña J. Ver Müller A.	279	Razak D. Ver Hidayati PH.	852
Prada CE. Ver Peña AC.	39	Reliani. Ver Hasanah U.	906
Pradana A. Un análisis descriptivo de la distribución espacio-temporal del brote del virus de la hepatitis A en Pacitan, Java Oriental, Indonesia.	S340	Restrepo JE. Ver Castañeda Quirama T.	858
Prahasanti K. Ver Salsabila Rahma N.	S319	Reyes A. Ver Ochoa É.	249
Prahasanti K. Ver Yuliyanasari N.	S423	Reyes-Cruz D. Ver Luján O.	655
Pramudito SL. Ver Witarto AP.	S277	Reyna Barajas GV. Recursos psicológicos y gaudibilidad.	S128
Pranoto A. Ver Wironegoro R.	S323	Rezic Skiljo MA. Ver Calderaro Di Ruggiero FJ.	447
Pratiwi AN. Ver Nurmadilla N.	871	Rísquez A. Ver Omaña Ávila ÓD.	306
Prijambodo T. Ver Daud Samodra I.	S403	Rivera-Porrás D. Ver Ferreira-Ariza J.	107
Primadina N. El Aceite de Karo Tradicional, una medicina herbaria tradicional de Indonesia, promueve la aceleración de la curación de las heridas al suprimir el factor de necrosis tumoral- α estimular la producción de interleucina.	S495	Rivera-Porrás D. Ver Ortega-Aponte D.	S252
		Rivera-Porrás D. Ver Roza-Sánchez A.	S261
		Rivera-Porrás D. Ver Bonilla-Flores YH.	22
		Rivero A. Ver Cuadra-Sánchez C.	421

Rivero Fraute A. Feto como paciente en gestantes con COVID- 19.	415	Sánchez Zambrano A. Evidencia sobre estrategias de mindfulness en profesionales de la salud: <i>scoping review</i> .	646
Rivero Fraute A. Ver Vigil-De Gracia P.	376	Sánchez-Barrios D. Ver Escobar-Perez J.	777
Rochmaya N. Características de mujeres en edad reproductiva con necesidad insuficiente de planificación familiar.	S489	Sánchez-Castillejo LM. Estilos de afrontamiento y estados emocionales en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC).	405
Rodrigues Artuza C. Ver Lanz-Luces JR.	625	Sánchez-Loyo LM. Ver Valdés-García KP.	S100
Rodríguez R JM. Procedimientos neuroquirúrgicos en parálisis cerebral. Estudio en 475 infantes, 1988-2018.	337	Sánchez-Traslaviña L. Pacientes hospitalizados con COVID-19: Recuento de un año de pandemia.	613
Rodríguez-Rojas S. Ver Bastidas-Goyes A.	553	Santafé Martínez SA. Ver Sánchez-Castillejo LM.	405
Roig-Marín N. Angeítis de rama congelada en un paciente positivo al virus de la inmunodeficiencia humana con retinitis por citomegalovirus.	951	Santiago-Henríquez E. Ver Bastidas-Goyes A.	553
Roig-Marín N. Síndrome de Cushing iatrogénico en un paciente VIH por una dosis de triamcinolona.	443	Santiago-P RJ. La familia, el padre y la lactancia materna.	S659
Roig-Rico P. Ver Roig-Marín N.	443	Santucci S. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613
Roig-Rico P. Ver Roig-Marín N.	951	Sella Octaviana D. Eliminación triple en mujeres embarazadas en indonesia.	S379
Rojas Loyola G. Cumplimiento del deber profesional. ¿Qué significa para el médico de estos tiempos? Una reflexión bioética.	203	Servanescu R. Ver Müller A.	279
Rojas Loyola G. Deliberando sobre el <i>ciberbullying</i> .	685	Setyowatie S. Asociación entre el volumen de sangrado con la hemo oxigenasa-1 y los niveles de malondialdehído en pacientes con hemorragia intracerebral aguda.	S373
Rojas Loyola G. La historia clínica: Una mirada desde la bioética.	707	Setyowatie S. Ver Machin A.	S367
Rojas-Galvis LS. Ver Gamboa-Aldana AS.	498	Sierra-Barbosa D. Ver Tuta-Quintero E.	975
Rolón F. Ver Vivas JD.	356	Sierra-Barón W. Ver Gómez-Acosta A.	562
Romadoni F. Correlación de tipos de antibióticos previos a la operación con infección en el lugar quirúrgico en pacientes pos-apendectomía.	S463	Silva C. Ver Calderaro Di Ruggiero F.	956
Rosillón D. Vacunas COVID-19 y lactancia materna.	S648	Silva C. Ver Lara Velásquez E.	S718
Rozo-Sánchez A. Salud mental en tiempos de pandemia: revisión bibliográfica.	S261	Silva IC. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613
Rozo-Sánchez A. Ver Ortega-Aponte D.	S252	Silva-C G. Aneurisma de la arteria coronaria. Revisión de literatura e informe de casos en Venezuela.	368
Rubio-Rodríguez GA. Ver Ramírez Peña M.	5	Silva-C G. Cinco cardiopatías, un corazón.	167
Rueda Rodríguez A. Ver Tuta Quintero E.	475	Silvia. Ver Ali Firdaus A.	S476
Ruiz F. Ver Müller A.	279	Sodiqah Y. Ver Nurmadilla N.	871
Saade Aure MJ. Cáncer de mama y embarazo.	84	Sofyan N. Ver Hendro Prajitno J.	S299
Salazar J. Ver Varela R.	32	Sosa Sánchez LA. Ver Cabrera McGauran RA.	46
Salim Ambar N. Ver Syarif Humaidy R.	S313	Soyano A. Ver Müller A.	279
Salsabila Rahma N. Efecto del grado de fumar sobre los incidentes de cataratas.	S319	Soyano A. Ver Müller A.	734
Sánchez JV. Ver Vivas JD.	356	Stulin I. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613
Sánchez M. Ver Vivas JD.	356	Suarez-Ramírez V. Ver Tuta-Quintero E.	482
Sánchez ME. Ver Varela R.	32	Subkhan M. Ver Ramzi M.	S448
Sánchez Ruiz A. Ver González-González R.	S24	Subkhan M. Ver Syarif Humaidy R.	S313
Sánchez Ruiz A. Ver Gutiérrez-García RA.	S36	Sulistiawati. Ver Hendro Prajitno J.	S299
		Sulvita N. Ver Nurmadilla N.	871
		Sutjahjo A. Ver Novida H.	S305
		Syarif Humaidy R. Análisis de las concentraciones de eosinófilos y linfocitos sobre la incidencia de exacerbaciones agudas leves y graves del asma.	S313
		Terán-Martínez M. Ver Quintero-Cruz MV.	877
		Tinduh D. Ver Irawati A.	S357

ÍNDICE VOLUMEN 129

Torin Braz MA. Ver Laborín Álvarez JF.	S144	Viecco-Montero L. Ver Quintero-Cruz MV.	877
Toro Merlo J. Ver Kízer S.	632	Vielma S. Ver Carvajal A.	676
Toro Merlo J. Ver Uzcátegui-U O.	192	Vigil-De Gracia P. COVID-19 y embarazo: epidemiología y evolución clínica.	376
Torres J. Alogenosis por biopolímeros, revisión de la literatura y acercamiento al manejo.	429	Vigil-De Gracia P. Ver Cuadra-Sánchez C.	421
Trejos-Herrera AM. Ver Alarcón-Vásquez Y.	598	Vigil-De Gracia P. Ver Rivero Fraute A.	415
Trespacios Andrade SK. Ver García Ortiz KD.	65	Vilaichone R. Ver Pradana A.	S340
Triastuti N. Ver Widhanar E.	S334	Villaruel H. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613
Tuta Quintero E. Tratamiento contra la viruela usado en el siglo XIX en la Nueva Granada.	475	Villegas-Padilla Y. Ver Quintero-Cruz MV.	877
Tuta-Quintero E. Manejo del “mal de costado”, una receta médica en el Nuevo Reino de Granada.975		Viloria JL. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613
Tuta-Quintero E. Utopía del tratamiento médico de la sordera: un agente cerumenolítico en el período colonial.	482	Vinaccia Alpi S. Calidad de vida, estrés percibido y bienestar subjetivo en hombres hipertensos privados y no privados de la libertad.	547
Tuta-Quintero E. Ver Aguirre-Bejarano P.	717	Vinaccia Alpi S. Ver Gómez-Acosta A.	562
Tuta-Quintero E. Ver Bastidas-Goyes A.	553	Virgy Rianda R. Ver Pradana A.	S340
Tuta-Quintero E. Ver Escobar-Perez J.	777	Vivas JD. Características clínicas y hallazgos en tomografía computarizada de tórax en pacientes con COVID-19.	356
Tuta-Quintero E. Ver Luján O.	655	Vizcaíno G. Síndrome trombocitopénico inmune trombótico posvacunación. ¿Causalidad o casualidad? Especial referencia a las vacunas Astra-Zeneca COVID-19 (Vaxzevria®) y Johnson & Johnson.	665
Tuta-Quintero. Ver García-Espitia E.	933	Vizcaíno G. Ver Esparza J.	968
Urbaneja V. Ver Carvajal A.	676	Wagner EF. Ver Martínez Martínez KI.	S110
Urbina-Medina H. Lactancia humana y su importancia.	S503	Wahyu Kurniasari D. Ver Chasanatusy Syarifah M.S484	
Urbina-Medina H. Lactancia humana en emergencia humanitaria compleja.	S617	Wibisono Mudjanarko S. Ver Irawati A.	S357
Urbina-Medina H. Ver López-Loyo ES.	801	Wibowo NA. Ver Hasanah U.	906
Uzcátegui O. Ver Cabrera C.	211	Widhanar E. Patógenos etiológicos causantes de diarrea en niños.	S334
Uzcátegui O. Ver Cabrera C.	323	Widyaningsih S. Ver Daud Samodra I.	S403
Uzcátegui O. Ver Cabrera C.	585	Widyastuti R. Rahmawati Samsudin R.	884
Uzcátegui O. Ver Cabrera Lozada C.	571	William V. Ver Müller A.	279
Uzcátegui-U O. La planificación familiar como acción preventiva frente al aborto.	192	Winarningsih W. Ver Handayani.	814
Uzcátegui-U O. Ver Kízer S.	632	Wironegoro R. Inmunoglobulina E y anticuerpo receptor de hormonas estimulantes de la tiroides en la enfermedad de Graves con atopia.	S323
Vaca Rico NA. Impacto psicológico del acoso laboral en una empresa automotriz en Guanajuato México.	S195	Witarto AP. Niveles séricos de HDL-c y LDL-c como predictores de la severidad por COVID-19.	S277
Valdés-García KP. Factores de riesgo psicosocial para suicidio.	S100	Yabur JA. Osteoporosis. Definición. Epidemiología.	464
Valera N. Ver Sánchez-Traslaviña L.	613	Yajure-M I. Ver Silva-C G.	167
Vallejo-Córdoba S. Ver Moreno Mendoza IL.	74	Yajure-M I. Ver Silva-C G.	368
Valls Puig JC. Tratamiento del trauma abdominal penetrante desde el final de la Gran Guerra hasta nuestros días.	220	Yamaoka Y. Ver Indra Alfaray R.	S390
Varela R. Prevalencia de depresión, ansiedad y estrés en médicos residentes de un hospital venezolano.	32	Ybarra Sagarduy JL. Ver Laborín Álvarez JF.	S144
Vargas Contreras E. Ver Jiménez Pérez AL.	S138	Ybarra Sagarduy JL. Ver Orozco Ramírez LA.	S184
Vargas-Contreras E. Psicología clínica y la práctica basada en la evidencia en México: ¿moda pasajera o necesidad apremiante?	S203	Yodianto L. Ver Indra Alfaray R.	S390
Velasco M. Editorial.	1, 275	Yuliyanasari N. Criterios de evaluación de admisión para predecir el rendimiento académico de los estudiantes en la facultad de medicina recientemente establecida.	S423
Velasco S. Ver Ochoa É.	249		

ÍNDICE VOLUMEN 129

Yuliyanasari N. Ver Syarif Humaidy R.	S313	Zakiah M. Ver Ahmad Hasyim E.	S436
Yuniar R. Ver Hasanah U.	906	Zaragoza Viera I. Ver Hernández González O.	234
Zaballeth Miranda MJ. Ver Concha Mendoza CC.	S224		

ÍNDICE DE MATERIA

Abandono. Jiménez Pérez AL.	S138	Alcoholismo. Lara-Posada E.	140
Aborto inseguro. Fundamentos para un diálogo constructivo. Kízer S.	632	Alergia respiratoria con capacidad de concentración en adultos jóvenes. Handayani.	S469
Aborto inseguro. Kízer S.	632	Alergia respiratoria. Handayani.	S469
Aborto peligroso. Kízer S.	632	Alergia. Castro MJ.	S550
Abuso de alcohol. López-Beltrán I.	S115	Alimentación	
Accidente ofídico. Coronado-Sarmiento J.	981	Castro MJ.	S550
Aceite		artificial. Urbina-Medina H.	S617
de Almendras. Tuta-Quintero E.	482	materna. Mariño Elizondo M.	S580
de krill. Nurmadilla N.	871	<i>Allium sativum</i> . Coronado-Sarmiento J.	981
Karo Tradicional. Primadina N.	S495	Alogenosis por biopolímeros, revisión de la literatura y acercamiento al manejo. Torres J.	429
Aceleración del aprendizaje. Moreno Mendoza IL.	74	Alogenosis por biopolímeros. Torres J.	429
Acoso laboral. Vaca Rico NA.	S195	Álvarez Marín JE. Ver Ramírez Peña M.	5
Adecuación. Márquez Silva JC.	S546	Amamantamiento. Mariño Elizondo M.	S580
Adenoma. Mora EV.	S607	Ambulancia aérea presurizada. Cabrera McGauran RA.	46
Adicción. Lara-Posada E.	140	Amígdalas. Carvajal A.	676
Adiposidad. Obando I.	537	Análisis correlacional de la carga cardiovascular y aspectos ergonómicos en conductores de transporte urbano. Ramírez Peña M.	5
Adolescentes.		Análisis de compuestos múltiples. Handayani.	814
Alarcón-Vásquez Y.	598	Análisis de las concentraciones de eosinófilos y linfocitos sobre la incidencia de exacerbaciones agudas leves y graves del asma. Syarif Humaidy R.	S313
Gutiérrez Sánchez FJ.	S30	Anatomía y fisiología de la lactancia. Badell Madrid EI.	S538
Orozco Ramírez LA.	S184	Anatomía. Badell Madrid EI.	S538
Pedroza Cabrera FJ.	316	Anestesia. García-Espitia E.	933
Vargas-Contreras E.	S203	Aneurisma de la arteria coronaria. Revisión de literatura e informe de casos en Venezuela. Silva-C G.	368
Adopción. Vargas-Contreras E.	S203	Aneurismas. Silva-C G.	368
Adulto joven. Mendoza-Rincón BM.	152	Angéfitis de rama congelada en un paciente positivo al virus de la inmunodeficiencia humana con retinitis por citomegalovirus. Roig-Marín N.	951
Adulto mayor.		Ansiedad social. Becerra-Guajardo JR.	S153
Quintero-Cruz MV.	877	Ansiedad.	
Frances-Salgado H.	823	Abrego Ramírez A.	S7
Aeronave de ala fija. Cabrera McGauran RA.	46		
Afectividad. Orozco Ramírez LA.	S184		
Afrontamiento e insuficiencia renal. Sánchez-Castillejo LM.	405		
Afrontamiento. Sánchez-Castillejo LM.	405		
Agarre.			
Araque Sanguinetti CE.	S573		
Badell Madrid E.	S627		
AINE en aguas residuales. Manzollillo B.	942		
AINE en el ambiente. Manzollillo B.	942		
Aislamiento. Roza-Sánchez A.	S261		
Albuminuria. Hidayati PH.	852		

ÍNDICE VOLUMEN 129

Carvalho Ruiz DE.	893	Ayuno de Ramadán. Perdhana L.	S429
González-González R.	S24	Azul de isosulfan. Guerra JC.	343
Hasanah U.	906	Bajo peso al nacer. Afifah I.	S328
Mendoza-Rincón BM.	152	Banda. Bastidas-Goyes A.	553
Varela R.	32	Barreras en la implementación de intervenciones que incluyen componente para padres en adolescentes que consumen sustancias psicoactivas. Martínez Martínez KI.	S110
Antibióticos		Beato. Blandenier Bosson de Suárez C.	747
en aguas residuales. Manzollillo B.	942	Beneficios de la lactancia para madres y niños. Castro MJ.	S550
en plantas de tratamientos. Manzollillo B.	942	Berenjena morada. Rahmawati Samsudin R.	884
profilácticos. Romadoni F.	S463	Bienestar. Vinaccia Alpi S.	547
Anticoncepción. Ghiffari Ekwanda MF.	S409	Bioética.	
Anticuerpos receptores de la hormona estimulante del tiroides. Wironegoro R.	S323	Rojas Loyola G.	707
Antiguo Egipto. Müller A.	734	Rojas Loyola G.	685
Antioxidante. Hasyim E.	S436	Biomarcadores. Núñez Troconis JT.	381
Antirretrovirales. Roig-Marín N.	443	Biopolímeros. Torres J.	429
Apendicectomía. Romadoni F.	S463	Bridas duodenales y reflujo gastroesofágico en neonatos y lactantes. Tratamiento laparoscópico. Peña AC.	39
Apendicitis.		Bridas duodenales. Peña AC.	39
Romadoni F.	S463	Calidad de vida relacionada con la salud. Mahendra A.	S454
Tuta-Quintero E.	975	Calidad de vida, estrés percibido y bienestar subjetivo en hombres hipertensos privados y no privados de la libertad. Vinaccia Alpi S.	547
Aporte institucional de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela en tiempos de pandemia: vacunación contra la COVID-19. López-Loyo ES.	801	Calidad de vida.	
Apoyo familiar. Putri Maghriza R.	S416	Ali Firdaus A.	S476
Aprendizaje social. Pulido PL.	S90	Frances-Salgado H.	823
Aproximación al fenómeno. Gutiérrez-García RA.	S213	García Ortiz KD.	65
Área rural. Putri Maghriza R.	S416	Vinaccia Alpi S.	547
Arritmias cardíacas. Blandenier de Suárez CA.	172	Caminata de 6 minutos. Bastidas-Goyes A.	553
Arte. Hernández González O.	234	Cáncer de cuello uterino: importancia de la nueva estadificación FIGO. Lara Velásquez E.	S713
Arterias coronarias. Silva-C G.	368	Cáncer de cuello uterino.	
Artritis reactiva. Millán A.	239	Belandria Suárez E.	S691
Asma. Syarif Humaidy R.	S313	Calderaro Di Ruggiero F.	447,S669
Asociación e impacto entre desarrollo moral por depresión y ansiedad en estudiantes universitarios en México. González-González R.	S24	Cáncer de cuello uterino	
Asociación entre el volumen de sangrado con la hemo oxigenasa-1 y los niveles de malondialdehído en pacientes con hemorragia intracerebral aguda. Setyowatie S.	S373	Escalona Bonilla S.	S707
Asociación entre hábitos parentales de alimentación y adiposidad de preescolares usuarios de dispositivos audiovisuales. Obando I.	537	González Blanco M.	S676
Astaxantina. Hasyim E.	S436	Lara Velásquez E.	S713
Atención posaborto. Kízer S.	632	Cáncer de endometrio. Núñez Troconis JT.	88
Atención sostenida. Medina-Pulido PL.	S66	Cáncer de mama y embarazo. Saade Aure MJ.	84
Aterosclerosis. Novida H.	S305	Cáncer de mama. Saade Aure MJ.	84
Atipia de células escamosas. González Blanco M.	S676	Cáncer de ovario avanzado. Calderaro Di Ruggiero F.	S723
Atopia. Wironegoro R.	S323	Cáncer de ovario. Núñez Troconis JT.	88
Autocuidado. Ortega-Aponte D.	S252	Cáncer de vulva. Calderaro Di Ruggiero F.	956
Autopsia. Chasanatusy Syarifah M.	S484	Cáncer de vulva. Lara Velásquez E.	S718
Autopsias psicológicas. Valdés-García KP.	S100	Cáncer del cuello uterino. Núñez Troconis JT.	88
Aviación. Cabrera McGauran RA.	46	Cáncer	

gestacional. Mora EV.	S607	Citología con atipias de células escamosas.	
ginecológico. Freytez J.	S733	González Blanco M.	S676
ginecológico. García V.	S746	Citología. Escalona Bonilla S.	S707
ginecológico. Núñez Troconis JT.	88	Clasificación radiográfica de tórax. Ramzi M.	S448
Capacidad de concentración. Handayani.	S469	Clínica. Vigil-De Gracia P.	376
Características clínicas y hallazgos en tomografía computarizada de tórax en pacientes con COVID-19. Vivas JD.	356	Clinical psychology. Vaca Rico NA.	S195
Características clínicas. Vivas JD.	356	CMH. Chintemi Torres MR.	696
Características de los aceptadores de anti-conceptivos. Ghiffari Ekwanda MF.	S409	CMV. Roig-Marín N.	951
Características de los pacientes con fiebre hemorrágica por dengue y su relación con la prevalencia del síndrome de shock por dengue en niños. Hartati E.	S350	Cobicostat. Roig-Marín N.	443
Características de mujeres en edad reproductiva con necesidad insuficiente de planificación familiar. Rochmaya N.	S489	Coficiente intelectual. Yuliyanasari N.	S423
Caracterización clínico-patológica en pacientes con diagnóstico histológico de nefropatía por IgA en la Región Caribe Colombiana. Aroca G.	58	Coevolución. Gamboa-Aldana AS.	498
Carcinoma de glándula de Bartholin: una entidad poco frecuente. reporte de un caso. Lara Velásquez E.	S718	Cognición. Mendoza-Rincón BM.	152
Carcinoma de glándula de Bartholin. Lara Velásquez E.	S718	Colecho, sueño y lactancia humana. Hernández Rivero CE.	S652
Carga de enfermedad. Concha Mendoza CC.	S224	Colecho. Badell Madrid EI.	S637
Carga de la enfermedad en padres y cuidadores de niños y adolescentes diagnosticados con trastornos relacionados con la discapacidad. Concha Mendoza CC.	S224	Colecho. Hernández Rivero CE.	S652
Carga física. Ramírez Peña M.	5	Colesterol. Witarto AP.	S277
Casuística. Cabrera McGauran RA.	46	Colombia. Aguirre-Bejarano P.	717
Catarata. Salsabila Rahma N.	S319	Pulido PL.	S90
CD163 soluble y niveles de colesterol LDL denso pequeño en pacientes con diabetes tipo 2. Novida H.	S305	Colposcopia. Escalona Bonilla S.	S707
CD163 soluble. Novida H.	S305	¿Cómo terminan las pandemias? el futuro de la COVID-19. Esparza J.	968
Células de inflamación. Primadina N.	S495	Complejidad. Gamboa-Aldana AS.	498
Células T reguladoras (Tregs). Chintemi Torres MR.	696	Complicación intra y posdiálisis. Henri A.	S442
Cerumen. Tuta-Quintero E.	482	Complicaciones intradialíticas y posdiálisis en pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a hemodiálisis de mantenimiento. Henri A.	S442
Chaulmoogra. Contreras RR.	723	Complicaciones maternas que interfieren con la lactancia. Cabrera C.	S597
Chikungunya. Carvajal A.	913	Complicaciones maternas. Cabrera C.	S597
<i>Cyberbullying</i> . Rojas Loyola G.	685	Componentes de la salud mental abordados en acuerdos de paz para la finalización de conflictos armados en el mundo. Concha Mendoza CC.	S239
Cicatrización de heridas. Primadina N.	S495	Componentes del sistema inmunitario en la leche humana. Mora de Orta S.	S514
Ciencia. Contreras RR.	723	Comportamiento adictivo a redes sociales en estudiantes de bachillerato: un estudio en México. Gutiérrez Sánchez FJ.	S30
Cinco cardiopatías, un corazón. Silva-C G.	167	Comportamiento adictivo. Gutiérrez Sánchez FJ.	S30
<i>Cinnamomum verum</i> . Coronado-Sarmiento J.	981	Comportamiento. Hendro Prajitno J.	S299
Cinta rodante. Irawati A.	S357	Comprensión de la experiencia de consumo de alcohol y compulsividad sexual. Lara-Posada E.	140
Cirugía mínima invasiva. Peña AC.	39	Comprensivo-interpretativo. Gutiérrez-García RA.	S213
Cirugía. Freytez J.	S733	Compromiso. Alfaray R.	S390
Citología cervical. González Blanco M.	S676	Comunicación en salud. Omaña Ávila ÓD.	306
		Comunicación familiar. Cudris-Torres L.	S44
		Comunicación padre / hijo. Cudris-Torres L.	S44
		Conducción. Ramírez Peña M.	5
		Conducta	

ÍNDICE VOLUMEN 129

alimentaria. Castañeda Quirama T.	858	COVID-19	
antisocial y delictiva. Pedroza Cabrera FJ.	316	mortalidad. Müller A.	279
de adherencia. Laborín Álvarez JF.	S144	vacunación. Vizcaíno G.	665
de riesgo. Orozco Ramírez LA.	S184	COVID-19 y embarazo: epidemiología y evolución clínica. Vigil-De Gracia P.	376
Conducto arterioso permeable. Silva-C G.	167	COVID-19 y hepatitis B Embajador de Surabaya, Indonesia: Motivación, compromiso y conocimiento de jóvenes generaciones hacia programas de salud en la era pandémica. Indra Alfaray R.	S390
Conflicto armado. Concha Mendoza CC.	S239	placenta y transmisión vertical. Pujol FH.	436
Conocimiento.		COVID-19: Hallazgos hematológicos y de laboratorio en pacientes de un hospital privado de Caracas, Venezuela. Correlación con la mortalidad. Müller A.	279
Alfaray R.	S390	Cristóbal Colón. Millán A.	239
Hendro Prajitno J.	S299	Criterios de evaluación de admisión para predecir el rendimiento académico de los estudiantes en la facultad de medicina recientemente establecida. Yuliyanasari N.	S423
Consideraciones acerca de las vacunas de la COVID-19 en las embarazadas y madres lactantes. Carvajal de Carvajal AC.	454	Criterios de evaluación. Yuliyanasari N.	S423
Construccionismo. Gamboa-Aldana AS.	498	Cuestionario de la escala de concentración de Krawietz. Handayani.	S469
Consultoría sistémica. Gamboa-Aldana AS.	498	Cuestionario de la prueba de predicción de alergia respiratoria. Handayani.	S469
Consumo de alcohol. Frances-Salgado H.	823	Cuidado. Ortega-Aponte D.	S252
Contacto piel a piel. González N.	S562	Cuidadores informales. García Ortiz KD.	65
Contacto piel con piel en el posparto inmediato. González N.	S562	Cuidados de enfermería. González N.	S562
Contraindicación. Cabrera C.	S597	Cuidados paliativos en cáncer ginecológico. García V.	S746
Control de daños. Valls Puig JC.	220	Cuidados paliativos. Freytez J.	S733
Cor triatriatum. Silva-C G.	167	García V.	S746
Corredor. Bastidas-Goyes A.	553	Culpa. Lara-Posada E.	140
Correlación de niveles de HbA1c y complicaciones de neuropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus. Hamida A.	S293	Cumplimiento del deber profesional. ¿Qué significa para el médico de estos tiempos? Una reflexión bioética. Rojas Loyola G.	203
Correlación de tipos de antibióticos previos a la operación con infección en el lugar quirúrgico en pacientes pos-apendectomía. Romadoni F.	S463	Deliberando sobre el <i>ciberbullying</i> . Rojas Loyola G.	685
Correlación y concordancia entre el valor de metros caminados durante la caminata de seis minutos realizada en corredor y banda estática no motorizada. Bastidas-Goyes A.	553	Deliberar. Rojas Loyola G.	685
Correlación. Bastidas-Goyes A.	553	Dengue.	
Corteza cerebral. Hasyim E.	S436	Carvajal A.	913
COVID-19.		Hartati E.	S350
Alfaray R.	S390	Densimetría. Canache Campos LA.	292
Carvajal de Carvajal AC.	454	Deontología. Rojas Loyola G.	203
Cuadra-Sánchez C.	421	Dependencia al ejercicio físico. Castañeda Quirama T.	858
Esparza J.	968	Depresión perinatal. Belfort E.	S591
Hendro Prajitno J.	S299	Depresión, consumo de alcohol y calidad de vida en el adulto mayor con diabetes tipo 2. Frances-Salgado H.	823
Luján O.	655	Depresión.	
Ortega-Aponte D.	S252		
Pujol FH.	436		
Rivero Fraute A.	415		
Rosillón D.	S648		
Rozo-Sánchez A.	S261		
Sánchez-Traslaviña L.	613		
Vivas JD.	356		
Witarto AP.	S277		
Vigil-De Gracia P.	376		
COVID-19 en Caracas. Müller A.	279		

ÍNDICE VOLUMEN 129

Ali Firdaus A.	S476	Edad. Afifah I.	S328
Carvalho Ruiz DE.	893	Editoriales	
Frances-Salgado H.	823	Editorial de Manuel Velasco, Editor en Jefe	1
González-González R.	S24	Editorial del Dr. Manuel Velasco, Editor en Jefe.	275
Olivella-López G.	S76	Ginecología oncológica. Calderaro Di Ruggiero F.	S665
Varela R.	32	Investigaciones innovadoras en Psicología Clínica y de la Salud. Cudris-Torres L.	S1
Desarrollo moral. González-González R.	S24	Lactancia humana y su importancia. Urbina-Medina H.	S503
Desarrollo. Márquez Silva JC.	S546	Nuevos usos terapéuticos para viejos medicamentos. ¿Estamos tomando las decisiones correctas? De Sanctis JB.	533
Desempeño del médico. Daud Samodra I.	S403	Investigación multidisciplinaria en ciencia de la medicina durante la pandemia de COVID-19. Miftahussurur M.	S273
Deseo. Lara-Posada E.	140	Educación	
Desmosomas. Blandenier de Suárez CA.	172	en línea. Abrego Ramírez A.	S7
Desmotivación académica. Moreno Mendoza IL.	74	prenatal. Castro Napolitano J.	S524
Diabetes mellitus.		sanitaria. Omaña Ávila ÓD.	306
Hamida A.	S293	superior. Bonilla-Flores YH.	22
Hidayati PH.	852	Efecto de la astaxantina sobre el nivel de malondialdehído en el tejido de la corteza cerebral dañada en ratas macho (<i>Rattus norvegicus</i>) inducido por formaldehído por vía oral. Ahmad Hasyim E.	S436
Ramzi M.	S448	Efecto del grado de fumar sobre los incidentes de cataratas. Salsabila Rahma N.	S319
Diabetes mellitus tipo 2.		Efectos de los ejercicios de la cinta de correr sobre la función de las células β pancreáticas a través del papel de la vitamina D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Irawati A.	S357
Frances-Salgado H.	823	Efectos del diálogo interno positivo sobre el nivel de ansiedad de los pacientes con enfermedad coronaria. Hasanah U.	906
Gómez-Acosta A.	562	Ejecutorias. Briceño-Iragorry L.	488
Irawati A.	S357	El Aceite de Karo Tradicional, una medicina herbaria tradicional de Indonesia, promueve la aceleración de la curación de las heridas al suprimir el factor de necrosis tumoral - α y estimular la producción de interleucina. Primadina N.	S495
Diagnóstico. García-Espitia E.	933	El Beato José Gregorio Hernández Cisneros: análisis hermenéutico de sus retratos. Falsedad y autenticidad de los símbolos que lo acompañan. Blandenier Bosson de Suárez C.	747
Diálogo interno positivo. Hasanah U.	906	El efecto de la suplementación con aceite de Krill sobre los niveles de glucosa en sangre en ratas hiperglicémicas inducida por aloxano. Nurmadilla N.	871
Diarrea. Widhanar E.	S334	El efecto del ayuno de Ramadán en los parámetros clínicos y de laboratorio en	
Diferencias en las características de los aceptores de dispositivos anticonceptivos a largo plazo en comparación con los aceptores a corto plazo. Ghiffari Ekwanda MF.	S409		
Difteria en dos embarazadas en el contexto de la epidemia en Venezuela. Carvajal A.	676		
Difteria. Carvajal A.	676		
Dignidad. Rojas Loyola G.	203		
Discapacidad. Ferreira-Ariza J.	107		
Discapacidad. García Ortiz KD.	65		
Diseño y validación de una escala para evaluar el funcionamiento familiar (EFFA) en adolescentes colombianos. Alarcón-Vásquez Y.	598		
Disfunción. Concha Mendoza CC.	S224		
Dismorfia muscular. Cervantes-Luna BS.	S174		
Displasia del ventrículo derecho. Blandenier de Suárez CA.	172		
Disposición de medicamentos. Manzollillo B.	13		
Dispositivos no invasivos de neuromonitorización para la detección de isquemia cerebral intraoperatoria: una revisión exploratoria. García-Espitia E.	933		
Disregulación emocional y resiliencia en pacientes con diabetes tipo II. Gómez-Acosta A.	562		
Disregulación emocional. Gómez-Acosta A.	562		
Distrés psicológico. Vinaccia Alpi S.	547		
DM2. Novida H.	S305		
Edad materna y parto asociados con infantes con bajo peso al nacer. Afifah I.	S328		

ÍNDICE VOLUMEN 129

pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a hemodiálisis. Perdhana L.	S429	Gutiérrez-García RA.	S213
El embarazo desde Peter Medawar hasta los transposones y retrotransposones. Chintemi Torres MR.	696	Enigmas. Millán A.	239
El uso adecuado de la mascarilla durante la pandemia de COVID-19 en la comunidad urbana. Hendro Prajitno J.	S299	Entrevista motivacional. Jiménez Pérez AL.	S138
Eliminación triple en mujeres embarazadas en indonesia. Sella Octaviana D.	S379	López-Beltrán I.	S115
Embajador. Alfaray R.	S390	Envejecimiento. Quintero-Cruz MV.	877
Embarazadas. Carvajal de Carvajal AC.	454	Eosinófilos. Syarif Humaidy R.	S313
Rochmaya N.	S489	Epidemiología. Núñez Troconis JT.	381
Embarazo no deseado. Uzcátegui-U O.	192	Vigil-De Gracia P.	376
Embarazo no planificado. Kízer S.	632	Ergonomía. Ramírez Peña M.	5
Uzcátegui-U O.	192	Erradicación. Esparza J.	968
Embarazo. Badell Madrid EI.	S538	Escala de evaluación familiar. Alarcón-Vásquez Y.	598
Belfort E.	S591	Escala de Rankin modificada. Machin A.	S367
Cabrera C.	585	Escalas de calificación psiquiátrica. Olivella-López G.	S76
Carvajal A.	676	Esfera psico-afectiva. Márquez Silva JC.	S546
Carvajal A.	913	Estadio. Lara Velásquez E.	S713
González Blanco M.	S697	Estados emocionales. Sánchez-Castillejo LM.	405
Saade Aure MJ.	84	Estenosis aórtica subvalvular. Silva-C G.	167
Sella Octaviana D.	S379	Esteroides androgénicos anabolizantes. Cervantes-Luna BS.	S174
Emergencia humanitaria compleja. Urbina-Medina H.	S617	Estilos de afrontamiento y estados emocionales en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). Sánchez-Castillejo LM.	405
Emergencias. Ochoa É.	249	Estilos de afrontamiento. Sánchez-Castillejo LM.	405
Emociones. Ortega-Aponte D.	S252	Estímulo del agente activador <i>Solanum melongena</i> L. sobre la calidad del esperma a través del perfil lipídico de <i>Rattus norvegicus</i> con inducción hiperlipídica. Rahmawati Samsudin R.	884
Endometriosis. Diagnóstico y tratamiento médico: presente y futuro. Núñez Troconis JT.	381	Estrategias de intervención en el desarrollo de las habilidades comunicativas en personas en condición de discapacidad: Una revisión sistemática. Ferreira-Ariza J.	107
Endometriosis. Núñez Troconis JT.	381	Estrategias multisensoriales. Ferreira-Ariza J.	107
Enfermedad coronaria. Hasanah U.	906	Estrés oxidativo. Hasyim E.	S436
Enfermedad de Berger. Aroca G.	58	Setyowatie S.	S373
Graves. Wironegoro R.	S323	Estrés. Carvallo Ruiz DE.	893
ovarios poliquísticos. Núñez Troconis JT.	128	Varela R.	32
Enfermedad familiar del Mediterráneo. Millán A.	239	Estudiantes de posgrado. Abrego Ramírez A.	S7
Enfermedad grave. Carvajal A.	676	Estudiantes universitarios. Guízar Mendoza JM.	S56
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Bastidas-Goyes A.	553	Estudio crítico del discurso escrito de la noticia suicidio publicada por un periódico local en la ciudad de Valledupar durante 2015. Medina-Pulido PL.	S90
Enfermedad renal crónica. Henri A.	S442	Estudio longitudinal. Gutiérrez-García RA.	S36
Enfermedad renal crónica. Perdhana L.	S429	Estudios de validación. Olivella-López G.	S76
Enfermedades tropicales y embarazo: revisión narrativa. Carvajal A.	913	Etiología. Widhanar E.	S334
Enfermedades tropicales. Carvajal A.	913	Euterios o metaterios. Chintemi Torres MR.	696
Enfoque de trabajo de campo en participantes socialmente excluidos de jóvenes neet.			

Evaluación de la masa ósea en la posmenopausia. Unidad de diagnóstico La Floresta, 2017–2019. Maracay. Aragua. Canache Campos LA.	292	Gestación. Vigil-De Gracia P.	376
Evidencia sobre estrategias de mindfulness en profesionales de la salud: <i>scoping review</i> . Sánchez Zambrano A.	646	Ginecología oncológica, una nueva especialidad en Venezuela. Calderaro Di Ruggiero F.	S758
Evolución futura. Esparza J.	968	Ginecología. Calderaro Di Ruggiero F.	S758
Exacerbación aguda. Syarif Humaidy R.	S313	Glándula de Bartholin. Lara Velásquez E.	S718
Experiencia positiva. Badell Madrid E.	S528	Glomerulonefritis por IgA. Aroca G.	58
Exposición a pantallas. Obando I.	537	Glucosa en sangre. Nurmadilla N.	871
Factor plaquetario 4 (FP4). Vizcaíno G.	665	Grado de tabaquismo. Salsabila Rahma N.	S319
Factores asociados al éxito de la lactancia materna. Putri Maghriza R.	S416	Grave. Witarto AP.	S277
Factores bioactivos. Mora de Orta S.	S514	Guzanos: una receta médica del siglo XVIII para el manejo de miasis en el Nuevo Reino de Granada. Aguirre-Bejarano P.	717
Factores de riesgo psicosocial para suicidio. Valdés-García KP.	S100	Habilidades comunicativas. Ferreira-Ariza J.	107
Factores de riesgo. Núñez Troconis JT.	381	del terapeuta. Jiménez Pérez AL.	S138
Pulido PL.	S90	Habilidades para la vida e inteligencia social como elementos favorecedores de la salud mental en universitarios. Bonilla-Flores YH.	22
Valdés-García KP.	S100	Hábitos alimentarios. Pérez Pedraza BA.	S14
Factores influyentes en el riesgo de dependencia al ejercicio físico en usuarios de gimnasio colombianos. Castañeda Quirama T.	858	Hábitos alimenticios en niños escolares mexicanos. Pérez Pedraza BA.	S14
Familia. Alarcón-Vásquez Y.	598	Hábitos parentales. Obando I.	537
Santiago-P RJ.	S659	Hallazgos clínicos. Escobar-Perez J.	777
Fenomenología. Lara-Posada E.	140	HbA1c. Hamida A.	S293
Feto como paciente en gestantes con COVID- 19. Rivero Fraute A.	415	Hidayati PH.	852
Feto. Rivero Fraute A.	415	HDL. Witarto AP.	S277
FIGO. Lara Velásquez E.	S713	Hemo oxigenasa-1. Setyowatie S.	S373
Fisiología de aviación. Cabrera McGauran RA.	46	Hemodiálisis. Henri A.	S442
Fisiología. Badell Madrid EI.	S538	Perdhana L.	S429
Fisiopatología. Cabrera McGauran RA.	46	Hemorragia obstétrica. Cabrera Lozada C.	571
Fitoterapia. Tuta Quintero E.	475	Hemorrágico. Hartati E.	S350
Formación del terapeuta. Jiménez Pérez AL.	S138	Hepatitis B. Alfaray R.	S390
Formaldehído. Hasyim E.	S436	Sella Octaviana D.	S379
Formas de ser familia, narrativas. Gamboa-Aldana AS.	498	Hepatitis. Pradana A.	S340
Fracaso escolar. Moreno Mendoza IL.	74	Hermenéutica. Blandenier Bosson de Suárez C.	747
Fragilidad. Quintero-Cruz MV.	877	Higienista español. Briceño-Iragorry L.	488
FRAX. Canache Campos LA.	292	Hiperglucemia. Nurmadilla N.	871
Funcionamiento familiar. Alarcón-Vásquez Y.	598	Hipertensión. Cabrera C.	585
Ganancia de habilidades. Márquez Silva JC.	S546	Vinaccia Alpi S.	547
Ganglio centinela. Calderaro Di Ruggiero FJ.	447	Hipoacusia conductiva. Tuta-Quintero E.	482
Guerra JC.	343	Hipotiroidismo. Lanz-Luces JR.	625
Género, afectividad y comportamientos de riesgo psicosocial y a la salud en adolescentes de Tamaulipas, México. Orozco Ramírez LA.	S184	Historia. Tuta-Quintero E.	482
Género. Orozco Ramírez LA.	S184	Tuta-Quintero E.	975
Gestación. Mora EV.	S607	Historia clínica de lactancia humana. Badell Madrid E.	S627
		Historia clínica. Rojas Loyola G.	707
		Historia de la medicina.	

Aguirre-Bejarano P.	717	familiar para el tratamiento del abuso de alcohol. López-Beltrán I.	S115
Coronado-Sarmiento J.	981	Intervención psicoeducativa cognitivo-motivacional en el modelo de aceleración del aprendizaje. Moreno Mendoza IL.	74
Historia de lactancia. Badell Madrid E.	S627	Intervenciones basadas en mindfulness. Sánchez Zambrano A.	646
Historia del siglo XIX. Tuta Quintero E.	475	Intervenciones quirúrgicas. García-Espitia E.	933
Historia electrónica. Badell Madrid E.	S627	Investigación científica. Contreras RR.	723
HLA-G. Chintemi Torres MR.	696	cualitativa. Gutiérrez-García RA.	S213
HOMA B. Irawati A.	S357	-acción en educación. Moreno Mendoza IL.	74
Homosexualidad. Badell Madrid EI.	S637	Isquemia cerebral. García-Espitia E.	933
Hormonas en aguas residuales. Manzanillo B.	942	José Gregorio Hernández. Contreras RR.	723
Hospital. Daud Samodra I.	S403	José Gregorio. Blandenier Bosson de Suárez C.	747
Ictus hemorragia intracerebral. Setyowatie S.	S373	Jóvenes "ninis". Gutiérrez-García RA.	S213
Identificación de redes sociales de adolescentes escolares con comportamiento antisocial y delictivo. Pedroza Cabrera FJ.	316	Justicia. Rojas Loyola G.	203
Imagen corporal. Castañeda Quirama T.	858	Juventud. Alfaray R.	S390
Impacto ambiental de medicamentos. Manzanillo B.	13	La consulta prenatal como herramienta para fomentar la lactancia humana. Castro Napolitano J.	S524
Impacto psicológico del acoso laboral en una empresa automotriz en Guanajuato México. Vaca Rico NA.	S195	La depresión perinatal: ¿Cuándo referir? Belfort E.	S591
Impactos psicológico. Vaca Rico NA.	S195	La familia, el padre y la lactancia materna. Santiago-P.R.J.	S659
Implementación de entrevista motivacional y deserción al tratamiento. Jiménez Pérez AL.	S138	La Gaceta Médica de Caracas hace... 100... 50... 25 años. López-Loyo ES.	258,509,782,1012
Impulsividad. Becerra-Guajardo JR.	S153	La historia clínica: Una mirada desde la bioética. Rojas Loyola G.	707
Índice de Brinkman. Salsabila Rahma N.	S319	La historia y sus epidemias a través del arte. Hernández González O.	234
Índice Volumen 129. Dr. Rogelio Pérez D' Gregorio	1036	La importancia de la evaluación de la calidad de vida relacionada a la salud en pacientes con tuberculosis pulmonar: una revisión de la literatura. Mahendra A.	S454
Infección del sitio quirúrgico. Romadoni F.	S463	La investigación científica del Dr. José Gregorio Hernández Cisneros y su impacto en el desarrollo de la ciencia venezolana. El tratamiento de la tuberculosis pulmonar con aceite de chaulmoogra. Contreras RR.	723
Infección necrosante de piel y tejidos blandos. Escobar-Perez J.	777	La planificación familiar como acción preventiva frente al aborto. Uzcátegui-U O.	192
Infecciones por coronavirus. Hernández González O.	234	Lactancia humana en emergencia humanitaria compleja. Urbina-Medina H.	S617
Influencia de la personalidad y la motivación en la adherencia al tratamiento en pacientes venezolanos con VIH: análisis de ecuaciones teóricas y estructurales. Laborín Álvarez JF.	S144	Lactancia humana y sus implicaciones en el desarrollo. Márquez Silva JC.	S546
Infodemia. Omaña Ávila ÓD.	306	Lactancia humana. Hernández Rivero CE.	S652
Inmunidad de rebaño. Esparza J.	968	Márquez Silva JC.	S546
Inmunoglobulina E y anticuerpos receptor de hormonas estimulantes de la tiroides en la enfermedad de Graves con atopía. Wironegoro R.	S323	Urbina-Medina H.	S617
Inmunoglobulina E. Wironegoro R.	S323	Lactancia humana de lactancia. Mata de Carreño K.	S507
Insuficiencia cardíaca. Ali Firdaus A.	S476	Lactancia inducida. Badell Madrid EI.	S637
ovárica primaria. Canache Campos LA.	292		
respiratoria. Luján O.	655		
valvular aórtica. Silva-C G.	167		
Inteligencia social. Bonilla-Flores YH.	22		
Intervención e-comunidad. Hendro Prajitno J.	S299		
familiar. López-Beltrán I.	S115		
individual. López-Beltrán I.	S115		
Intervención motivacional individual y			

Lactancia.		la epidemia de COVID-19 - Sala Situacional	
Badell Madrid E.	S528, S538, S627	Razetti, 2020. Omaña Ávila ÓD.	306
Cabrera C.	S597	Macronutrientes. Mariño Elizondo M.	S580
Castro Napolitano J.	S524	Malaria. Carvajal A.	913
Mora de Orta S.	S514	Malestar psicológico. Gutiérrez-García RA.	S36
Mora EV.	S607	Malondialdehído.	
Lactancia materna exclusiva. Putri Maghriza R.	S416	Hasyim E.	S436
Lactancia materna.		Setyowatie S.	S373
Araque Sanguinetti CE.	S573	Mama.	
Castro MJ.	S550	Badell Madrid EI.	S538
Rosillón D.	S648	Mora EV.	S607
Santiago-P RJ.	S659	Manejo del “mal de costado”, una receta	
Lactancia y adopción. Badell Madrid EI.	S637	médica en el Nuevo Reino de Granada.	
Laparoscopia. Peña AC.	39	Tuta-Quintero E.	975
Laparotomía exploradora. Valls Puig JC.	220	Manejo del parto para minimizar la interferencia	
LDL. Witarto AP.	S277	en la lactancia. Badell Madrid E.	S528
Leche humana.		Manuscrito médico. Tuta-Quintero E.	975
Castro MJ.	S550	Mapeo epidemiológico. Pradana A.	S340
Mora de Orta S.	S514	Mapeo linfático. Guerra JC.	343
Leche materna. Mariño Elizondo M.	S580	Mascarilla. Hendro Prajitno J.	S299
Leiomioma vulvar. Una patología inusual.		Mastitis. Mora EV.	S607
Calderaro Di Ruggiero F.	956	Maternidad “Concepción Palacios”. Cabrera C.	323
Leiomioma. Calderaro Di Ruggiero F.	956	Materno. Afifah I.	S328
Lesión. Chasanatusy Syarifah M.	S484	Medicamentos en el ambiente: un problema	
Lesiones intraepiteliales cervicales. González		de salud pública. Revisión sistemática.	
Blanco M.	S697	Manzollillo B.	942
Lesiones intraepiteliales de cuello uterino asociadas		Medicamentos en el ambiente. Manzollillo B.	942
al embarazo. González Blanco M.	S697	Medicamentos. Cabrera C.	S597
Lesiones preinvasoras del cuello uterino.		Medicina de hierbas.	
Belandria Suárez E.	S691	Aguirre-Bejarano P.	717
Levantamiento de pesas. Cervantes-Luna BS.	S174	Tuta-Quintero E.	975
Libertad. Rojas Loyola G.	203	Medicina en el Antiguo Egipto. Müller A.	734
Life flight, vuelo de vida. Transporte aéreo		Medicina. Contreras RR.	723
de pacientes en aeronaves presurizadas,		Medicinas sin uso. Manzollillo B.	13
fisiología de vuelo, fisiopatología, casuística y		Médico. Rojas Loyola G.	203
sugerencias. Cabrera McGauran RA.	46	Médicos residentes. Varela R.	32
Linfocitos. Syarif Humaidy R.	S313	Memoria de trabajo, atención sostenida y	
Lipoleiomioma uterino. Reporte de un		desempeño académico en estudiantes de	
caso. García V.	962	14 a 16 años de una institución educativa	
Lipoleiomioma. García V.	962	de Valledupar. Medina-Pulido PL.	S66
Logística inversa: una solución a la dispo-		Memoria de trabajo. Medina-Pulido PL.	S66
sición de medicamentos en el hogar.		Menopausia.	
Manzollillo B.	13	Canache Campos LA.	292
Logística Inversa. Manzollillo B.	13	García V.	962
Los grandes enigmas del Almirante		Metabólico. Castro MJ.	S550
– incluyendo el cuarto. Millán A.	239	Metformina. Núñez Troconis JT.	88,128
Los pacientes con tuberculosis pulmonar con		Método canguro. González N.	S562
diabetes mellitus tienen un grado más severo		Metodología observacional. Jiménez Pérez AL.	S138
de radiografía de tórax en comparación con		Métodos anticonceptivos. Uzcátegui-U O.	192
los pacientes con tuberculosis pulmonar		Métodos de diagnóstico. Núñez Troconis JT.	381
sin diabetes mellitus. Ramzi M.	S448	México.	
Lucha contra la infodemia en Venezuela durante		González-González R.	S24

ÍNDICE VOLUMEN 129

Gutiérrez Sánchez FJ.	S30	Neuromonitorización. García-Espitia E.	933
Gutiérrez-García RA.	S36	Neuropatía diabética. Hamida A.	S293
Miasis. Aguirre-Bejarano P.	717	Niño y adolescente con discapacidad. Concha Mendoza CC.	S224
Microbioma intestinal. Mora de Orta S.	S514	Niños y niñas. Camacho Ruiz EJ.	S166
Micronutrientes. Mariño Elizondo M.	S580	Niños. Hartati E.	S350
<i>Mikania glomerata</i> . Coronado-Sarmiento J.	981	Nivel de educación. Putri Maghriza R.	S416
Mindfulness. Sánchez Zambrano A.	646	Niveles de colesterol. Rahmawati Samsudin R.	884
Miocardopatía arritmogénica. Blandenier de Suárez CA.	172	Niveles de fragilidad en el adulto mayor no institucionalizado y características sociodemográficas. Quintero-Cruz MV.	877
Miocardopatía/displasia arritmogénica del ventrículo derecho. Diagnóstico de 13 pacientes con biopsia endomiocárdica. Aspectos clínicos, etiopatológicos y anatomopatológicos. Blandenier de Suárez CA.	172	Niveles de HbA1c con albuminuria en pacientes con diabetes mellitus. Hidayati PH.	852
Mitos creencia. Putri Maghriza R.	S416	Niveles de malondialdehído y resultados clínicos evaluados por la escala de Rankin modificada en pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico intracerebral agudo. Machin A.	S367
Modelo biopsicosocial. Valdés-García KP.	S100	Niveles de malondialdehído. Machin A.	S367
Modelo predictivo de uso problemático de medios sociales y teléfonos móviles: impulsividad y ansiedad social. Becerra-Guajardo JR.	S153	Niveles de salud mental, depresión y calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca. Ali Firdaus A.	S476
Modelo psicológico. Laborín Álvarez JF.	S144	Niveles séricos de HDL-c y LDL-c como predictores de la severidad por COVID-19. Witarto AP.	S277
Modelo transteórico. López-Beltrán I.	S115	Normas sociales alimentarias. Pérez Pedraza BA.	S14
Momificación. Müller A.	734	Noticias falsas. Omaña Ávila ÓD.	306
Mortalidad materna por sepsis. Tragedia evitable Maternidad "Concepción Palacios". 1939-2019. Cabrera C.	323	Nuevas guías para la pesquisa de cáncer de cuello uterino. ¿Tenemos la capacidad de lograrlo? Escalona Bonilla S.	S707
Mortalidad materna por trastornos hipertensivos del embarazo. ¿Es inevitable? Maternidad "Concepción Palacios" 1939-2020. Cabrera C.	585	Nutrición materna durante el amamantamiento. Mariño Elizondo M.	S580
Mortalidad materna. Cabrera C.	211,323,585	Obesidad. Lanz-Luces JR.	625
Cabrera Lozada C.	571	Obstrucción intestinal maligna asociada a cáncer ginecológico. Revisión de la literatura. Freytez J.	S733
Mortalidad. Sánchez-Traslaviña L.	613	Obstrucción intestinal maligna. Freytez J.	S733
Motivación escolar. Moreno Mendoza IL.	74	Ocupación. Putri Maghriza R.	S416
Motivación. Alfaray R.	S390	Oncología. Calderaro Di Ruggiero F.	S758
Motivos. Laborín Álvarez JF.	S144	Ooforectomías radicales y cáncer de ovario avanzado. Experiencia del servicio oncológico hospitalario - IVSS. Calderaro Di Ruggiero F.	S723
Muerte antinatural. Chasanatusy Syarifah M.	S484	Ooforectomías radicales. Calderaro Di Ruggiero F.	S723
Muerte materna. Cabrera C.	211	Organización. Vaca Rico NA.	S195
Cabrera Lozada C.	571	Osteopenia. Canache Campos LA.	292
Mujeres en edad reproductiva. Rochmaya N.	S489	Osteoporosis. Canache Campos LA.	292
Músculo liso. García V.	962	Osteoporosis. Definición. Epidemiología. Yabur JA.	464
Narcissus. Tuta-Quintero E.	482	Oxigenación por membrana extracorpórea en COVID-19: Una revisión narrativa. Luján O.	655
Necesidad insatisfecha. Rochmaya N.	S489	Oxigenación por membrana extracorpórea. Luján O.	655
Nefritis por IgA. Aroca G.	58		
Nefropatía por IgA. Aroca G.	58		
Neoplasia intraepitelial cervical. González Blanco M.	S697		
Neurocirugía. Rodríguez-R JM.	337		
Neurodesarrollo. Castro MJ.	S550		
Ferreira-Ariza J.	107		

ÍNDICE VOLUMEN 129

Pacientes con tuberculosis. Mahendra A.	S454	Posparto. Belfort E.	S591
Pacientes con VIH. Laborín Álvarez JF.	S144	Potenciador- L. Chintemi Torres MR.	696
Pacientes hospitalizados con COVID-19: Recuento de un año de pandemia. Sánchez-Traslaviña L.	613	Pre-escolares. Obando I.	537
Padre. Santiago-P RJ.	S659	Premisas para el análisis de la muerte materna. Cabrera C.	211
Padres. González N.	S562	Premisas. Cabrera C.	211
Pandemia.		Prensa. Pulido PL.	S90
Esparza J.	968	Preservación de fertilidad. Calderaro Di Ruggiero FJ.	447
Rozo-Sánchez A.	S261	Prevalencia de depresión, ansiedad y estrés en médicos residentes de un hospital venezolano. Varela R.	32
Sánchez-Traslaviña L.	613	Prevalencia.	
<i>A. paniculata</i> . Handayani.	814	Belfort E.	S591
Papel del pediatra en la promoción de la lactancia materna. Mata de Carreño K.	S507	Varela R.	32
Papiro de		Prevención de COVID-19 en las gestantes eventual uso de las nuevas vacunas. Cuadra-Sánchez C.	421
Ebers. Müller A.	734	Prevención. Camacho Ruiz EJ.	S166
Edwin Smith. Müller A.	734	Prisiones. Vinaccia Alpi S.	547
Lahun. Müller A.	734	Procedimientos neuroquirúrgicos en parálisis cerebral. Estudio en 475 infantes, 1988- 2018. Rodríguez-R JM.	337
Papiros médicos. Müller A.	734	Proceso de paz. Concha Mendoza CC.	S239
Parálisis cerebral. Rodríguez-R JM.	337	Procesos de Co – adaptabilidad en familias de la Organización Aldeas Infantiles SOS Bogotá. Gamboa-Aldana AS.	498
Parámetros hematológicos. Müller A.	279	Programa de autoayuda en línea para reducir el malestar psicológico en estudiantes universitarios mexicanos. Gutiérrez-García RA.	S36
Paridad. Afifah I.	S328	Programa de prevención de síntomas de trastornos alimentarios en niños mexicanos. Camacho Ruiz EJ.	S166
Parto seguro. Badell Madrid E.	S528	Programas de autoayuda en línea. Gutiérrez- García RA.	S36
Parto y lactancia. Badell Madrid E.	S528	Promoción de médicos-cirujanos “Bicentenario de los estudios médicos Dr. Lorenzo Campins y Ballester”, 1963. Algunas anotaciones. Blandenier de Suárez C.	996
Patogenia. Núñez Troconis JT.	381	Pronóstico. Lara Velásquez E.	S713
Patógenos etiológicos causantes de diarrea en niños. Widhanar E.	S334	Propiedades psicométricas de la escala de comunicación familiar en población colombiana. Cudris-Torres L.	S44
Patógenos. Widhanar E.	S334	Propiedades psicométricas. Alarcón-Vásquez Y.	598
Patología quirúrgica de la mama y su relación con la lactancia. Mora EV.	S607	Cudris-Torres L.	S44
Pedraza Vega G. Ver Ramírez Peña M.	5	Propuestas. Briceño-Iragorry L.	488
Perfil de mortalidad no natural en un hospital terciario. Chasanatusy Syarifah M.	S484	Protección y defensa de lactancia. Mata de Carreño K.	S507
Perfil. Sella Octaviana D.	S379	Prueba de función autonómica. Lanz-Luces JR.	625
Periflebitis retiniana. Roig-Marín N.	951	Pruebas diagnósticas. Escobar-Perez J.	777
Peroxidación lipídica. Setyowatie S.	S373	Psicología clínica y la práctica basada en la evidencia	
Personal de salud. Sánchez Zambrano A.	646		
Personalidad. Laborín Álvarez JF.	S144		
Peso corporal. Rahmawati Samsudin R.	884		
Peter Medawar. Chintemi Torres MR.	696		
Piel con piel. Badell Madrid EI.	S637		
Placenta.			
Pujol FH.	436		
Rivero Fraute A.	415		
Placer sexual. Ochoa É.	249		
Planificación familiar.			
Rochmaya N.	S489		
Uzcátegui-U O.	192		
Planta Sambiloto. Handayani.	814		
Posgrado. Varela R.	32		
Posgrados. Calderaro Di Ruggiero F.	S758		
Posmenopausia. Canache Campos LA.	292		

ÍNDICE VOLUMEN 129

en México: ¿moda pasajera o necesidad apremiante? Vargas-Contreras E.	S203	Revisión sistemática. Witarto AP.	S277
Psicología		Riesgo de síncope neuromediado en hipotiroidismo y obesidad. Lanz-Luces JR.	625
clínica. Concha Mendoza CC.	S224	Salud. Orozco Ramírez LA.	S184
de la salud. Pérez Pedraza BA.	S14	Salud materna. Mariño Elizondo M.	S580
existencial. Lara-Posada E.	140	Salud mental.	
Psicología. Mendoza-Rincón BM.	152	Carvallo Ruiz DE.	893
Psicoterapia basada en la evidencia en un caso de distimia y crisis de pánico. Mendoza-Rincón BM.	152	González-González R.	S24
Publicidad alimentaria. Pérez Pedraza BA.	S14	Rozo-Sánchez A.	S261
Recetas médicas.		en tiempos de pandemia: revisión bibliográfica. Rozo-Sánchez A.	S261
Coronado-Sarmiento J.	981	y posacuerdo. Concha Mendoza CC.	S239
Tuta Quintero E.	475	y salud física. Mahendra A.	S454
Recién nacido. Mora de Orta S.	S514	Salud pública.	
Recomendaciones. Cabrera McGauran RA.	46	Briceño-Iragorry L.	488
Recuento de espermatozoides. Rahmawati Samsudin R.	884	Hernández González O.	234
Recursos psicológicos y gaudibilidad. Reyna Barajas GV.	S128	Santiago Ruesta, Pionero de la Salud Hispano-americana. Briceño-Iragorry L.	488
Redes de apoyo. Gutiérrez-García RA.	S213	Sarcoma de vulva. Calderaro Di Ruggiero F.	956
Redes sociales.		SARS-CoV-2.	
Becerra-Guajardo JR.	S153	Pujol FH.	436
Castañeda Quirama T.	858	Sánchez-Traslaviña L.	613
Gutiérrez Sánchez FJ.	S30	Vivas JD.	356
Omaña Ávila ÓD.	306	Witarto AP.	S277
Pedroza Cabrera FJ.	316	Satisfacción del paciente. Daud Samodra I.	S403
Referencia. Belfort E.	S591	sdLDL. Novida H.	S305
Reflujo gastroesofágico. Peña AC.	39	Semblanza	
Refuerzo. Mendoza-Rincón BM.	152	de la Promoción de Médicos 1962 de la Universidad Central de Venezuela. Briceño-Iragorry L.	989
Regulación emocional. Becerra-Guajardo JR.	S153	del Dr. Mario Sánchez-Borges. Capriles Hulett A.	774
Rehabilitación. Ferreira-Ariza J.	107	del Dr. Oscar Alberto Rodríguez Grimán. Navas Farfán H.	769
Relación del desempeño de los médicos en pacientes ingresados relativo al nivel de satisfacción del paciente. Daud Samodra I.	S403	Sepsis. Cabrera C.	323
Relación médico paciente. Rojas Loyola G.	707	Serpentes, Insecta et Rabiem: manejo de las mordeduras de serpiente, una emergencia médica durante el período colonial. Coronado-Sarmiento J.	981
Relación padre e hijos recién nacidos. González N.	S562	Sexología. Ochoa É.	249
Relactación. Badell Madrid EI.	S637	Shock. Hartati E.	S350
Rendimiento académico de los estudiantes. Yuliyanasari N.	S423	Sífilis. Sella Octaviana D.	S379
Rendimiento académico. Medina-Pulido PL.	S66	Siglo XVIII. Aguirre-Bejarano P.	717
Residuos sólidos urbanos. Manzollillo B.	13	Síncope mediado neuralmente. Lanz-Luces JR.	625
Resiliencia. Gómez-Acosta A.	562	Síndrome. Hartati E.	S350
Responsabilidad médica. Rojas Loyola G.	707	Síndrome de	
Responsabilidad. Lara-Posada E.	140	ASIA. Torres J.	429
Respuestas emocionales, cuidado, auto-cuidado personal y SARS-CoV-2 (COVID-19). Ortega-Aponte D.	S252	Behçet. Millán A.	239
Resultados clínicos. Machin A.	S367	Cushing iatrogénico en un paciente VIH por una dosis de triamcinolona. Roig-Marín N.	443
Retinitis. Roig-Marín N.	951	Cushing iatrogénico. Roig-Marín N.	443
Retrato. Blandenier Bosson de Suárez C.	747		
Retrotransposon. Chintemi Torres MR.	696		

dificultad respiratoria. Luján O.	655	Transporte de pacientes críticos. Cabrera McGauran RA.	46
Reiter. Millán A.	239	Transposones. Chintemi Torres MR.	696
Síndrome muerte súbita lactante. Hernández Rivero CE.	S652	Traquelectomía radical vaginal con biopsia de gangliocentinela, por laparoscopia. Presentación de un caso y descripción de la Técnica Quirúrgica. Calderaro Di Ruggiero FJ.	447
Síndrome trombocitopénico inmune trombótico posvacunación. ¿Causalidad o casualidad? Especial referencia a las vacunas Astra-Zeneca COVID-19 (Vaxzevria®) y Johnson & Johnson. Vizcaíno G.	665	Traquelectomía radical vaginal. Calderaro Di Ruggiero FJ.	447
Sistema Bethesda. González Blanco M.	S676	Trasporte urbano. Ramírez Peña M.	5
Sistema de información geográfica. Pradana A.	S340	Trastorno	
Sistema inmunitario. Mora de Orta S.	S514	de ansiedad generalizada en los trabajadores del área de la salud de Salud Chacao. Carvallo Ruiz DE.	893
Sobrecarga y calidad de vida en cuidadores familiares de personas con discapacidad intelectual. Aroca G.	65	de pánico. Mendoza-Rincón BM.	152
Sobrecarga. García Ortiz KD.	65	distímico. Mendoza-Rincón BM.	152
Sucedáneos. Urbina-Medina H.	S617	Trastornos	
Sueño infantil. Hernández Rivero CE.	S652	del comportamiento alimentario. Camacho Ruiz EJ.	S166
Sueño. Guízar Mendoza JM.	S56	del sueño, uso del móvil y síndrome metabólico en estudiantes universitarios. Guízar Mendoza JM.	S56
Suicidio.		Tratamiento.	
Olivella-López G.	S76	Belfort E.	S591
Pulido PL.	S90	Lara Velásquez E.	S713
Valdés-García KP.	S100	Núñez Troconis JT.	381
Suplementos		Tratamiento contra la viruela usado en el siglo XIX en la Nueva Granada. Tuta Quintero E.	475
alimenticios. Cervantes-Luna BS.	S174	Tratamiento de las lesiones preinvasoras de cuello uterino. ¿Qué dice la medicina basada en la evidencia? Belandria Suárez E.	S691
dietéticos. Mariño Elizondo M.	S580	Tratamiento del trauma abdominal penetrante desde el final de la Gran Guerra hasta nuestros días. Valls Puig JC.	220
Sustancias ergogénicas y motivación por la musculatura entre usuarios de gimnasio con diferente nivel de riesgo de dismorfia muscular. Cervantes-Luna BS.	S174	Tratamientos. Belandria Suárez E.	S691
Técnicas de lactancia materna. Manejo del agarre para una lactancia efectiva. Araque Sanguinetti CE.	S573	Tratamientos con base en la evidencia. Vargas-Contreras E.	S203
Técnicas de lactancia. Araque Sanguinetti CE.	S573	Trauma abdominal penetrante. Valls Puig JC.	220
Teléfono móvil. Becerra-Guajardo JR.	S153	Triamcinolona. Roig-Marín N.	443
Tendencias de la mortalidad materna por hemorragia, ¿tragedia evitable? Maternidad “Concepción Palacios” 1939-2020. Cabrera Lozada C.	571	Triple eliminación. Sella Octaviana D.	S379
Terapia potencial de la planta de Sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i>) mediante análisis de compuestos múltiples. Handayani.	814	Trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Vizcaíno G.	665
Test de VPH. Escalona Bonilla S.	S707	Trombocitopenia. Vizcaíno G.	665
TNF- α , IL-10. Primadina N.	S495	Trombosis. Vizcaíno G.	665
Tomografía computarizada de tórax. Vivas JD.	356	Tuberculosis pulmonar. Ramzi M.	S448
Toxina diftérica. Carvajal A.	676	Tuberculosis. Contreras RR.	723
Trabajo. Vaca Rico NA.	S195	Tumor de ovario. Guerra JC.	343
Transferencia del conocimiento. Vargas-Contreras E.	S203	Tumores de ovario: determinación de ganglio centinela. Mapeo linfático. Guerra JC.	343
Transgénero. Badell Madrid EI.	S637	Tutoría académica y tutoría personal de estudiante de posgrado con ansiedad. Abrego Ramírez A.	S7
Transmisión vertical. Pujol FH.	436		
Transporte aeromédico. Cabrera McGauran RA.	46		

ÍNDICE VOLUMEN 129

Tutoría académica. Abrego Ramírez A.	S7	Vacunas, embarazo. Cuadra-Sánchez C.	421
Tutoría personal. Abrego Ramírez A.	S7	Vacunas.	
Ultraestadiaje. Calderaro Di Ruggiero FJ.	447	Calderaro Di Ruggiero F.	S669
Un análisis descriptivo de la distribución espacio-temporal del brote del virus de la hepatitis A en Pacitan, Java Oriental, Indonesia. Pradana A.	S340	Carvajal de Carvajal AC.	454
Universidad. Omaña Ávila ÓD.	306	Rosillón D.	S648
Universitarios. Gutiérrez-García RA.	S36	Validación y estandarización de la escala de riesgo de suicidio de Plutchik en la población civil y policía activa en Colombia. Olivella-López G.	S76
Urgencias y emergencias sexológicas. Ochoa É.	249	Validación. Cudris-Torres L.	S44
Urgencias. Ochoa É.	249	Vaxzevria® (AstraZeneca). Vizcaíno G.	665
Uso adecuado. Hendro Prajitno J.	S299	Venezuela.	
Uso de la metformina en cáncer ginecológico. Núñez Troconis JT.	88	Contreras RR.	723
Uso de la metformina en el síndrome de ovarios poliquísticos. Núñez Troconis JT.	128	Rojas Loyola G.	203
Uso del móvil. Guízar Mendoza JM.	S56	25 (OH) D. Irawati A.	S357
Uso problemático. Becerra-Guajardo JR.	S153	Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas. López-Loyo ES.	263,514,786,1017
Útero. García V.	962	VIH.	
Utilidades del razonamiento bayesiano en la aproximación diagnóstica de las infecciones necrosante de piel y tejidos blandos. Escobar-Perez J.	777	Roig-Marín N.	443
Utopía del tratamiento médico de la sordera: un agente cerumenolítico en el período colonial. Tuta-Quintero E.	482	Roig-Marín N.	951
Vacuna Johnson & Johnson. Vizcaíno G.	665	Sella Octaviana D.	S379
Vacunas COVID-19 y lactancia materna. Rosillón D.	S648	Viruela. Tuta Quintero E.	475
		Virus de papiloma humano y cáncer de cuello uterino. Una mirada al futuro. Calderaro Di Ruggiero F.	S669
		Virus del papiloma humano. Calderaro Di Ruggiero F.	S669
		Zika y Chagas. Carvajal A.	913