

ALERTA

Revista científica del Instituto Nacional de Salud

San Salvador, El Salvador, Centroamérica, julio-diciembre 2020



ACCESO ABIERTO

ISSN: 2617-5274

Volumen 3, n.º 2

Posibles estrategias del tratamiento
para COVID-19

www.alerta.salud.gob.sv

Autoridades

Instituto Nacional de Salud

Dra. Xochitl Sandoval López
Subdirectora del INS

Dr. Carlos Hernández Ávila
Jefe de Gobernanza y Gestión del Conocimiento

Comité Editorial

Editora en jefe

Dra. Nadia Patricia Rodríguez Villalta
Instituto Nacional de Salud, El Salvador
✉ nrodriguez@salud.gob.sv
Teléfono: (503) 2591-8200

Editor adjunto

MSc. Edgar Quinteros Martínez
Instituto Nacional de Salud
✉ equinteros@salud.gob.sv

Equipo editorial

Dr. Héctor Castillo Reyes
Universidad Evangélica de El Salvador
✉ hector.castillo@uees.edu.sv

Dr. Jaime González Rodas
Universidad Católica de El Salvador
✉ jaime.gonzalez@catolica.edu.sv

Dra. Karina Mendoza Reyes
Hospital Nacional de la Mujer
✉ km359501@gmail.com

Dr. Víctor David Franco
Instituto Salvadoreño del Seguro Social
✉ victor.franco@iss.gob.sv

Dra. Dinorah Alvarado Miguel
Universidad Evangélica de El Salvador
✉ dinorah.alvarado@uees.edu.sv

Dr. Willy Vladimir González
Universidad de El Salvador
✉ wily.gonzalez@ues.edu.sv

Dra. Susana Peña
Hospital Nacional Rosales
✉ supeamart@yahoo.com

Dra. Celina Dolores Ventura Elías,
Instituto Especializado de Profesionales de la Salud
✉ celinaventura902@gmail.com

Corrección de estilo y fotografía de portada

Lic. Luis Trejo
Promoción de la Salud, MINSAL
✉ larivas@salud.gob.sv

Diseño de portada y coordinación gráfica de la publicación

Lic. Edwin López Morán
Ministerio de Salud
✉ elopez@salud.gob.sv

Diagramación

Lic. Edwin López Morán
Ministerio de Salud

Traducción

MSc. Fressia Cerna
Instituto Nacional de Salud
✉ joseduardoliva67@gmail.com

Soporte Tecnológico Informático

Ing. Francisco Orellana
Instituto Nacional de Salud

Comité Científico

PhD. Alberto Baly Gil
Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK Cuba)
✉ baly@ipk.sld.cu

PhD. Alexandre Ribó
Consultor independiente, España
✉ alexandre4rt@gmail.com

PhD. Ana Ruth Escoto Castillo
Universidad Autónoma de México
✉ ana.escoto.1@gmail.com

PhD. Carlos Alexander Ortega
Universidad de El Salvador
✉ carlos.ortega@ues.edu.sv

MD, MSc. Carlos Ortez González
Hospital San Juan de Dios, Barcelona, España
✉ ciortez@sjdhospitalbarcelona.org

PhD. Carlos Vinicio Coreas
Universidad de El Salvador
✉ vinicio.coreas@gmail.com

MD. David Saúl Rodríguez
Secretaría Ejecutiva del Consejo de Ministros de Centroamérica y República Dominicana
✉ drodriguez@sica.int

PhD. Dina Lario López
Universidad de Ohio, Estados Unidos
✉ lopezd@ohio.edu

PhD. Douglas Raymundo Velásquez
Universidad de El Salvador
✉ velasquezraim@yahoo.es

MD, MSc. Héctor Manuel Ramos
Dirección de Vigilancia Sanitaria, Ministerio de Salud
✉ hramos@salud.gob.sv

MD, MSc. Lorena Rivas de Mendoza
Universidad Centroamericana "José Simeón Cañas"
✉ lrivas@uca.edu.sv

PhD. Lorena Suárez Idueta
Universidad Oxford, Inglaterra.
✉ suarezidueta@gmail.com

MSc. Manuel Alfonso Delgado,
Dirección General de Estadística y Censos
✉ manuel.delgado@digestyc.gob.sv

MD, PhD Psiquiatría, Marta Castro Peraza,
Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK Cuba)
✉ martac@ipk.sld.cu

PhD. Marvin J. Núñez
Universidad de El Salvador.
✉ marvinjnunez@gmail.com

MSc. Miriam González
St. Jude Children's Research Hospital, Estados Unidos
✉ miriam.gonzalez@stjude.org

MSc. Nilson Correa Bedoya
Universidad Autónoma de México
✉ correanilson@gmail.com

PhD. Noé Rigoberto Rivera
Universidad de El Salvador
✉ noerigoberto_rivera@yahoo.com.ar

PhD. Tania Cuadra Zelaya
Universidad de El Salvador
✉ ethelcuadra@hotmail.com

MD MSc. María-Virginia Rodríguez Funes
Universidad de El Salvador
✉ maria.rodriguez3@ues.edu.sv

PhD. Yaxsier de Armas Rodríguez
Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK Cuba)
✉ yaxsier@ipk.sld.cu

Canje y suscripción

Dra. Nadia Patricia Rodríguez Villalta
✉ nrodriguez@salud.gob.sv

La revista ALERTA es propiedad del Instituto Nacional de Salud de El Salvador (INS), una dependencia del Ministerio de Salud de El Salvador, que cumple con los principios de acceso abierto. Su periodicidad es semestral y se publica en los meses de enero y julio de cada año. Es gratuita, pues ALERTA no cobra a los autores tarifas de envío y procesamiento editorial de los artículos que se publican. El acceso a los artículos a texto completo es gratuito a los lectores y acepta manuscritos de las diferentes ciencias de la salud de forma continua. Utiliza un sistema de revisión por pares de doble ciego.

Su misión es ser un instrumento para la difusión de información eminentemente científica en salud y contribuir a la toma de decisiones basadas en evidencia. De esta forma contribuye al fortalecimiento del sistema de salud y de la ciencia, tecnología e innovación en salud.

El número de ISSN electrónico es: 2617-5274.

La revista no publicará ningún tipo de propaganda comercial ni los nombres de equipos; los insumos mencionados no implican una recomendación para su uso.

Los autores son los únicos responsables de las opiniones expresadas en sus textos, que no necesariamente reflejan la opinión o política de la institución. La mención de compañías específicas o productos de ciertos fabricantes no implica su respaldo o recomendación.

Servicios de indización de la revista:

Lamjol: <https://www.lamjol.info/index.php/alerta>

Latindex: <https://www.latindex.org/latindex/ficha?folio=28515>

Citefactor: https://www.citefactor.org/journal/index/24932/alerta#Xdv7n_IKiUk

REDIB: https://redib.org/recursos/Record/oai_revista5103-alerta

Instituto Nacional de Salud de El Salvador.

Urb. Lomas de Altamira, Bulevar Altamira y Av. República de Ecuador No.33, San Salvador, El Salvador.
URL: <http://alerta.salud.gob.sv/>
ralerta@salud.gob.sv

ALERTA es una revista con licencia creative commons 4.0 CC BY: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Los autores están de acuerdo con permitir su copia y distribución por cualquier medio siempre que se mantenga el reconocimiento del autor, sin otras restricciones adicionales.



Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)

Índice

Editorial

La bioética en el contexto de la pandemia

Nadia Patricia Rodríguez Villalta 42

Informe de Caso

Embarazo múltiple en útero Didelfo y Bicollis. Reporte de caso

Aurora del Rosario Salazar de Escolero, Ruth Geraldina Flores Paredes 44

Regeneración ósea fisiológica en ameloblastoma mandibular con manejo conservador
seguimiento de 8 años

*Jorge Eugenio Flores Valdéz, Amílcar Antonio Barillas Torres, Katya Michelle Barillas Prieto,
Wendy Escobar De González, Ruth Fernández de Quezada* 50

Manejo de una fractura corono-radicular complicada. Reporte de un caso clínico

*Ana Lourdes Pérez Siciliano, Lucía Beatriz Gómez Aguilar, Henry Aristides Martínez Orellana,
Jacqueline Vanessa Castillo Marroquín, Melanie Elizabeth Díaz Ramos, Kevin Josué Larreynaga Portillo,
Arturo Atanasio Rubio Benavides* 57

Artículos Originales

Relación de la alimentación y el desarrollo de enfermedades en prematuros

Ruth Elizabeth Salinas de Romero, Astrid Leticia Erazo Sánchez 64

Adherencia a principios del manejo del dolor establecidos por la OMS en cirugía mayor electiva.

Javier Isaac Molina Velásquez, Susana Patricia Erazo Salas 72

Artículos de revisión

SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis

José Eduardo Oliva Marín 79

Posibles estrategias de tratamiento para COVID-19

José Eduardo Oliva Marín 87

El sendero hacia la vacuna contra SARS-CoV-2

Jose Eduardo Oliva Marin 101

Aplicaciones clínicas de Doppler Transcraneal en Neurología y Cuidados Neuro críticos.

Susana Lissete Peña Martínez, Manuel Enrique Bello Quezada, Gabino Alberto Cueli 108

Comunicaciones Breves

Efectos a la salud de dos bebidas carbonatadas en ratones experimentales

*José Guillermo Mejía Valencia, Elizabeth Monserrath Coto Hernández,
Wendy Maribel Campos Portillo, Cindy Betsabé Ramírez Merches* 116

Presencia de plaguicidas organoclorados en sangre, El Salvador

*Wilfredo Roberto Belteton Martinez, Carlos Hernández-Ávila, Elías Argueta,
Susana Suarez Tamayo, Manuel Romero Pláceres* 122

Asignación diagnóstica del CIE-10 entre psicólogos en un hospital salvadoreño

Miguel Geovanny Arias Rodas, Magda Archila, Marta Eugenia Moisa de Orozco, Michael Anastario 129

Carta al editor

La cultura sin ciencia: irracionalismo cultural

Javier Lovo 135

Content

Editorial

Bioethics in the context of the covid-19 pandemic <i>Nadia Patricia Rodríguez Villalta</i>	42
-----------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Case report

Multiple pregnancy in uterus Didelfo <i>Aurora del Rosario Salazar de Escolero</i>	44
---------------------------------------------------------------------------------------------	----

Physiological bone regeneration from Maxillary Ameloblastoma with conservative intervention. Follow up for 8 years. <i>Jorge Eugenio Flores Valdéz, Amílcar Antonio Barillas Torres, Katya Michelle Barillas Prieto, Wendy Escobar De González, Ruth Fernández de Quezada</i>	50
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Management of a complicated root-crown fracture a clinical case report <i>Ana Lourdes Pérez Siciliano, Lucía Beatriz Gómez Aguilar, Henry Arístides Martínez Orellana, Jacqueline Vanessa Castillo Marroquín, Melanie Elizabeth Díaz Ramos, Kevin Josué Larreynaga Portillo, Arturo Atanasio Rubio Benavides</i>	57
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Original Articles

Relationship of Feeding with the Development of Diseases in Premature Infants <i>Ruth Elizabeth Salinas de Romero</i>	64
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Adherencia a principios del manejo del dolor establecidos por la OMS en cirugía mayor electiva. <i>Javier Isaac Molina Velásquez, Susana Patricia Erazo Salas</i>	72
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Review articles

SARS-CoV-2: origin, structure, replication and pathogenesis <i>José Eduardo Oliva Marín</i>	79
------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Possible treatment strategies for COVID-19 <i>José Eduardo Oliva Marín</i>	87
-------------------------------------------------------------------------------------	----

The path to the SARS-CoV-2 vaccine <i>Jose Eduardo Oliva Marin</i>	101
-----------------------------------------------------------------------------	-----

Clinical applications of Transcranial Doppler in Neurology and Neurocritical care <i>Susana Lissete Peña Martínez, Manuel Enrique Bello Quezada, Gabino Alberto Cueli</i>	108
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Brief Communications

Health effects of two carbonated beverages on experimental mice <i>José Guillermo Mejía Valencia, Elizabeth Monserrath Coto Hernández, Wendy Maribel Campos Portillo, Cindy Betsabé Ramírez Merches</i>	116
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Presence of Organochlorine pesticides in human blood, El Salvador <i>Wilfredo Roberto Belteton Martinez, Carlos Hernández-Ávila, Elías Argueta, Susana Suarez Tamayo, Manuel Romero Pláceres</i>	122
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

A study of ICD-10 diagnostic assignment among psychologists in a Salvadoran hospital <i>Miguel Geovanny Arias Rodas, Magda Archila, Marta Eugenia Moisa de Orozco, Michael Anastario</i>	129
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Letter to the editor

Culture without science: cultural irrationalism <i>Javier Lovo</i>	135
-----------------------------------------------------------------------------	-----

ALERTA

Revista Científica del Instituto Nacional de Salud

Revista científica Alerta agradece
a los autores la confianza
depositada en nuestra revista.

Revista científica Alerta agradece a todo el
equipo del comité editorial, comité científico
y revisores externos, que garantizan
la calidad de nuestra revista.

La revista científica Alerta cumple su tercer año de vida como canal de difusión de la ciencia y agradece a todo el equipo editorial su compromiso y ardua labor para lograr su desarrollo e indexación.

Además, agradece el apoyo invaluable de los revisores externos, quienes de forma honoraria brindan sus observaciones como expertos en las temáticas de los artículos, y contribuyen a la calidad científica de las publicaciones, para la toma de decisiones basadas en evidencia.

La revista científica Alerta, presenta una renovada línea gráfica y plataforma web con adaptaciones que aumentan la visibilidad y facilitan la lectura de sus manuscritos.

Finalmente, los invitamos a seguirnos en redes sociales y hacemos una atenta convocatoria para publicar en las siguientes secciones: Editorial, Artículos Originales, Artículos de Revisión narrativa o sistemática, Comunicaciones Breve, Informe de Casos, Correspondencia

Editorial

La bioética en el contexto de la pandemia por COVID-19

DOI: [10.5377/alerta.v3i2.10094](https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.10094)

Nadia Patricia Rodríguez Villalta¹

1. Instituto Nacional de Salud, Departamento de Gobernanza y Gestión del Conocimiento, San Salvador, El Salvador

*Correspondencia

✉ nvillalta@salud.gob.sv

1 ☎ 0000-0002-2725-921

ACCESO ABIERTO

Citación recomendada:

Rodríguez-Villalta NP, La bioética en el contexto de la pandemia por COVID-19. *Alerta*. 2020;3(2):42-43. DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9549>

Recibido:

14 marzo de 2020

Aceptado:

11 mayo de 2020

Publicado:

3 julio de 2020

Conflicto de intereses:

Las autoras declaran no tener conflictos de interés con ninguna organización.

La pandemia ha llevado la investigación y las publicaciones a un ritmo de avance sin precedentes. A junio de 2020 se habían publicado más de 42 700 artículos académicos sobre COVID-19¹. Al ser esta una enfermedad polifacética y emergente, en la medida que se estudia, se descubren más afectaciones y surgen más preguntas que respuestas. Se necesita aún más tiempo e investigaciones para conocer todas las aristas clínicas y epidemiológicas de esta enfermedad, así como las repercusiones y secuelas a largo plazo. Por esto, se deben evitar las deducciones y conclusiones apresuradas.

Al mismo tiempo que existe la urgencia de investigar para generar evidencia sobre las mejores intervenciones, se deben tratar a los pacientes enfermos. Ante la inexistencia de un tratamiento eficaz, se ha permitido el uso compasivo de ciertos medicamentos que aún están siendo probados². Ambos procesos, investigación y manejo de pacientes, caminan de forma simultánea en esta pandemia.

Esto se convierte en un llamado a los profesionales de la salud, quienes diariamente toman decisiones clínicas. A recordar las enseñanzas de William Osler: *el buen médico trata la enfermedad; el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad*³. Para esto, se debe valorar el riesgo-beneficio en cada historia personal y prescribir únicamente las intervenciones que tienen suficiente evidencia de ser seguras y eficaces, sin causar daño.

La medicina basada en la evidencia ayuda a la toma de decisiones razonada, pero también se requiere el análisis crítico

por parte de los lectores. Sin embargo, no siempre las intervenciones no probadas se desarrollan en el marco de protocolos de investigación. A la luz del dinamismo de esta pandemia, se convierte en un deber moral actualizar con frecuencia los protocolos de manejo y valorar desde la ciencia y la bioética aquellas decisiones difíciles.

Es aquí donde desempeña un rol importante la bioética, entendida como la ciencia que relaciona los valores y principios morales con la medicina, en sus diferentes dimensiones⁴ y se encarga de esclarecer dilemas éticos, a través de los comités de bioética. Estos deben ser multidisciplinarios, íntegros, totalmente capaces y confiables.

A lo largo de la historia de la ciencia, se han establecido acuerdos internacionales sobre las pautas bioéticas, que se ven reflejadas en diferentes declaraciones, como la de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación la Ciencia y la Cultura (Unesco, por sus siglas en inglés). En condiciones ordinarias, las intervenciones se prueban en investigaciones² y son los comités de ética quienes deben velar porque se respeten las pautas éticas de la declaración de Helsinki y se cumplan los objetivos de la investigación en seres humanos. PLo anterior con el fin de comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades, al evaluar continuamente estas intervenciones a través de la investigación, para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad⁵.

En esta pandemia, la Organización Mundial para la Salud (OMS) ha brindado recomendaciones para que las intervenciones no probadas, que no se encuentren dentro

de una instancia de investigación, sean éticamente aceptables. Esto implica que exista una justificación, como en este caso, donde no hay un tratamiento con eficacia comprobada y que no se dispongan de los recursos para iniciar ensayos clínicos de forma inmediata. Otro criterio es que sea factible la supervisión ética y regulatoria; es decir, sea aprobado por las autoridades del país, así como un comité de ética y que se genere un adecuado proceso de consentimiento informado, incluyendo su revocación en cualquier momento. Finalmente, debe existir una contribución a la generación de evidencia². Sin embargo, sigue vigente el respeto a la dignidad, la confidencialidad, el valor y la autonomía de las personas como un derecho humano y como parte de sus libertades fundamentales⁵.

La Revista Alerta se adhiere a las Declaraciones de Helsinki y a la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005) de la Unesco, consciente de que el respeto y bienestar de los seres humanos participantes tiene primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad⁶. Además, vela por la protección de los grupos vulnerables, sin doble estándar⁸, discriminación ni estigmatización⁶.

Esta pandemia se ha posicionado como una prioridad de investigación en el campo de la salud. Ha sido positiva la cooperación entre los investigadores a nivel internacional, las publicaciones han crecido exponencialmente y en esto ha contribuido el acceso abierto. Sin embargo, la ciencia enfrenta otros riesgos, pues la rapidez por publicar ha hecho que revistas de gran renombre hayan tenido que retractar artículos importantes⁹. También se ha abierto un espacio a la difusión de noticias sin respaldo científico comprobado con deficiencias metodológicas y recomendaciones inapropiadas o que atentan contra la seguridad y dignidad de las personas. Las revistas arbitradas, en este sentido, tienen una gran responsabilidad, como canal que comunica los avances de la ciencia. Se debe priorizar la calidad antes que la rapidez de publicación, por los errores que esto podría traer y su incidencia en la toma de decisiones.

Es así como Alerta busca, además de lo anterior, desarrollar una cultura de publicación que se sustente en la bioética desde el profesionalismo, la honestidad y la integridad que caracterizan a la ciencia.

Referencias bibliográficas:

1. Hook D, Porter S. How COVID-19 is Changing Research Culture. Junio 2020; DOI: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12383267>.
2. Organización Panamericana de la Salud. Uso de emergencia de intervenciones no probadas y fuera del ámbito de la investigación. Orientación ética para la pandemia de COVID-19, 25 de junio del 2020. Washington, DC: PAHO; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52430>.
3. Young Pablo, Finn Bárbara C, Bruetman Julio E, Emery John D. C, Buzzi Alfredo. William Osler: el hombre y sus descripciones. Rev. méd. Chile. 2012;140(9):1218-1227. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000900018>.
4. Vega Toro S, Novoa Sotta F. Aspectos éticos de la pandemia por COVID-19 en pediatría. Rev Chil Pediatr. Forthcoming 2020;91(4). DOI: [10.32641/rchped.v91i4.2466](https://doi.org/10.32641/rchped.v91i4.2466).
5. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM—principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. DOI: <https://doi.org/10.17126/joralres.2013.009>.
6. Gros Espiell H. La Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la Unesco y la Declaración de Santo Domingo sobre Bioética y Derechos Humanos. Revista Brasileira de Bioética. 2007;3(1):7-13. DOI: <https://doi.org/10.26512/rbb.v3i1.8162>.
7. Cruz-Coke MR. universal de bioética y derechos humanos de UNESCO. Rev. méd. Chile. 2005 Sep;133(9):1120-1122. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005000900019>.
8. Mazzanti Di Ruggiero, MA. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. Revista Colombiana de Bioética. 2011;6(1):125-144. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=189219032009>.
9. Rabin RC. The Pandemic Claims New Victims: Prestigious Medical Journals. The New York Times. June 16, 2020. Fecha de consulta: 29 julio 2020. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2020/06/14/health/virus-journals.html>.

Informe de Casos

Embarazo múltiple en útero didelfo y bicollis

DOI: [10.5377/alerta.v3i2.9549](https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9549)

Aurora Salazar de Escolero¹, Ruth Gerardina Flores Paredes²

1,2. Hospital San Juan de Dios de San Miguel, El Salvador.

*Correspondencia

✉ aurorasalazarescolero@yahoo.com

1  orcid.org/0000-0002-7865-9046

2  orcid.org/0000-0002-6044-0505



ACCESO ABIERTO

Multiple pregnancy in uterus Didelfo/ bicollis Case report.

Citación recomendada:

Salazar de Escolero A, Flores-Paredes RG. Embarazo múltiple en útero didelfo y bicollis. Alerta 2020;3(2):44-49. DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9549>

Contribución de autoría:

ASDE¹: Concepción y diseño del artículo, adquisición, análisis e interpretación de datos, revisión crítica de contenido intelectual. RGFP²: Elaboración del reporte de caso.

Recibido:

14 marzo de 2020

Aceptado:

11 mayo de 2020

Publicado:

3 julio de 2020

Conflicto de intereses:

Las autoras declaran no tener conflictos de interés con ninguna organización.

Resumen

El útero didelfo forma parte del grupo de anomalías müllerianas. Este se produce posterior a una falla en la fusión de los conductos müllerianos, resultando dos cavidades uterinas diferentes y dos cérvix que se unen en el extremo uterino inferior. En la mayoría de los casos esta malformación se asocia a un tabique vaginal longitudinal. Todo esto debido a deficiencias en el proceso de formación de los conductos müllerianos. Los embarazos gemelares en úteros didelfos se estiman en uno por cada millón de embarazos, pero en la actualidad se encuentran reportados pocos casos en el mundo. Esta revisión relata el caso de una paciente con útero didelfo, quién presentó un embarazo múltiple con un feto en cada uno de los hemiúteros. Sin ningún método de apoyo para la concepción del embarazo, se obtuvieron dos recién nacidos sanos, tras cesárea de emergencia por iniciar trabajo de parto y ruptura de membranas, con distocia de partes blandas ocasionada por el tabique vaginal.

Palabras clave

Embarazo múltiple, Conductos Paramesonéfricos, Anomalías Congénitas, Cesárea, El Salvador

Summary

The didelphic uterus is part of the müllerian's malformations, and it is caused by a failure to merge of the müllerian's conducts, resulting in two different uterine cavities and two separate cervix, which merge in the inferior uterine segment. In most of the cases, these malformations are associated to a longitudinal wall of the vagina, due to a deficiency of the müllerian's conducts organogenesis. Twins pregnancies from didelphic uterus are reported as one in a million pregnancies, nevertheless, few cases have been reported around the world. This case reports a patient who presented didelphic uterus, who gave birth to twins, each one developed in each of the hemi-uterus. Healthy twins were born without complications through an urgent cesarean surgery, performed due to labor initiation, membrane rupture, dystocia of soft tissue resulted from the partition wall of the vagina. There is no evidence that confirmed the patient went through any kind of prenatal care.

Keywords

Multiple pregnancy, Mullerian Ducts, Cesarean Section, Congenital Abnormalities, El Salvador

Introducción

El aparato reproductor femenino deriva embriológicamente del seno urogenital y los conductos de Müller. A partir de la octava semana de edad gestacional se inicia la fusión de estos conductos permitiéndose la formación del útero, trompas de falopio y el tercio superior de la vagina, completándose el desarrollo de la vagina a partir del seno

urogenital. Cualquier alteración que ocurra en este periodo da origen a una malformación uterina.

Las anomalías uterinas o müllerianas son poco frecuentes. Su incidencia en las mujeres fértiles oscila entre 0.1 a 3.5 %. Estas malformaciones de origen multifactorial, constituyen un grupo diverso de entidades, como agenesia útero-vaginal, disgenesias, septos vaginales, útero unicornio, didelfo, bicorne, septado y arcuato¹⁻⁴.

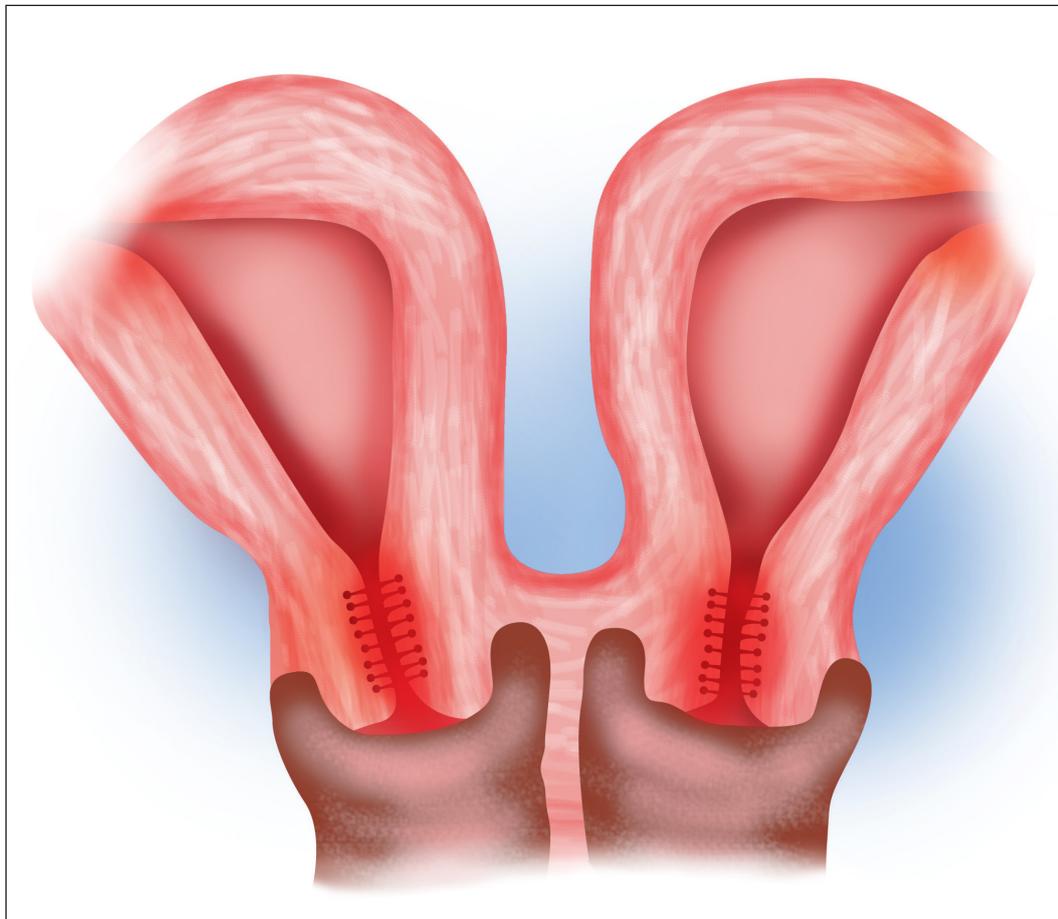


Figura 1. Útero didelfo bicollis.

El útero didelfo se presenta aproximadamente con una prevalencia del 5 a 11 % del total de las malformaciones müllerianas, con una frecuencia de 1 en 1000-30 000 mujeres.

El útero didelfo con septo vaginal, pero sin ningún tipo de obstrucción, puede presentarse con dispareunia, según las características del septo vaginal. La capacidad reproductiva es casi normal, aunque se reportan casos de infertilidad primaria, aborto recurrente, pérdida gestacional, parto pretérmino y distocias durante el parto, cesárea y ruptura uterina. La evidencia muestra que las tasas de embarazos para úteros didelfos sin obstrucciones son del 81 %, en seguimientos de siete años⁵⁻⁹.

Según datos del Sistema de Morbimortalidad en la Web (SIMMOW) del Ministerio de Salud, en los últimos cinco años se encuentran 22 casos de malformaciones uterinas a nivel de país y de estos, 9 casos corresponden a la región oriental. En El Salvador no se han encontrado casos publicados ni estudios de incidencia de las malformaciones uterinas en la población.

Se destaca la importancia de este caso por la baja incidencia de la malformación uterina. Además, por ser un embarazo múltiple concebido un feto en cada hemiótero, con el mismo tiempo de gestación; y que logra llegar al término sin presentar compli-

caciones perinatales. Su diagnóstico fue un hallazgo quirúrgico incidental.

Presentación de caso

Paciente de 25 años de edad, originaria de la región Oriental de El Salvador, ingresada el 10 de junio de 2019, en el servicio de emergencia de ginecología y obstetricia del Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel; primigesta con fecha de última regla del 30 de septiembre de 2018 y fecha probable de parto de 7 de Julio de 2019, con diagnóstico de embarazo gemelar de 36 6/7 semanas en trabajo de parto con dilatación de 1cm, borramiento del cuello del 80 % y ruptura de membranas de 1 hora y 40 minutos. Dinámica uterina de dos contracciones de veinticinco segundos en diez minutos, con frecuencia cardíaca fetal, de 145 y 150 latidos por minuto, para gemelo uno y dos respectivamente. Contaba con dos ultrasonografías; la primera a las 15 semanas de embarazo, la cual reportaba embarazo gemelar de 15 6/7 semanas bicorial biamniótico, con fecha estimada de parto de 2 de julio 2019. La segunda ultrasonografía a las 26 1/7 semanas, embarazo intrauterino, gemelar bicorial-biamniótico, de 26 1/7 semanas cefálico, líquido amniótico normal para su edad gestacional.

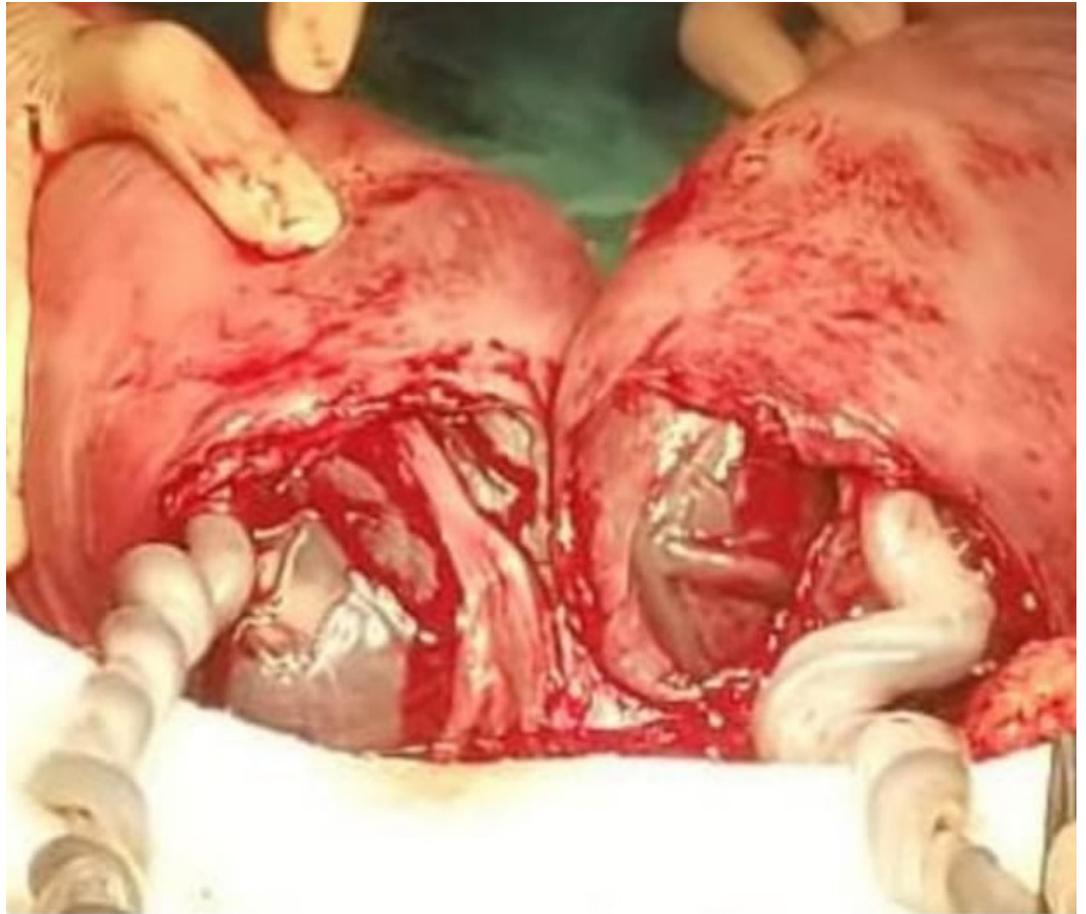


Figura 2. Útero didelfo donde se observan las placentas una en cada cavidad.

Antecedentes personales

Entre los antecedentes ginecoobstétricos de la paciente se encontró que la edad de la menarquía fue a los 14 años. A partir de entonces presentó ciclos menstruales regulares cada 15 días con duración de tres días. Tuvo un inicio de las relaciones sexuales a los 20 años y presentó dispareunia desde el inicio de vida sexual, con un único compañero sexual, con quien nunca uso métodos de planificación familiar.

En el embarazo actual, se le realizaron 6 controles prenatales, que iniciaron de forma temprana a las 10 semanas, sin presentar complicaciones durante el desarrollo del embarazo.

Al examen físico general, la paciente estaba en aparente buen estado de salud, consciente, orientada en tiempo, lugar y persona, con signos vitales normales. Su peso era de 73 kg, con una talla de 1.68 m y un índice de masa corporal de 25 kg/m². Su abdomen con una altura uterina de 36 cm. Al tacto vaginal se palpó un tabique vaginal longitudinal en tercio superior de vagina.

Se indicaron rayos X de abdomen, donde se observó 2 productos en situación longitudinal y cefálica.

Se ingresó con diagnóstico de embarazo gemelar de 36 6/7 semanas con ruptura

de membranas, iniciando trabajo de parto y distocia de partes blandas. El plan de manejo establecido fue cesárea por distocia de tabique vaginal.

Intervención terapéutica

Reporte quirúrgico

Se realizó cesárea bajo anestesia raquídea. Al entrar a la cavidad se encontraron dos úteros completamente separados, cada uno de estos con su trompa y ovarios sanos y también un feto en cada cavidad uterina. Se amplió la incisión en la piel para tener mejor visibilidad y exposición de ambos úteros (Figura 2). Se realizó una incisión tipo Kerr en el hemiútero izquierdo de donde nació un producto de sexo femenino, con 2600 g de peso, una talla de 46 cm y APGAR de 7 y 9, sin malformaciones congénitas. Luego se realizó una incisión tipo Kerr en el hemiútero derecho, de donde nació un producto masculino, con 2300 g de peso, una talla de 46 cm y un APGAR de 9 y 9 sin malformaciones congénitas. Ambos tenían 37 semanas por Ballard. Posteriormente, se extrajeron las placentas y se cerraron ambos hemiúteros en 2 planos. Luego se cerró por planos hasta piel (Figura 3).

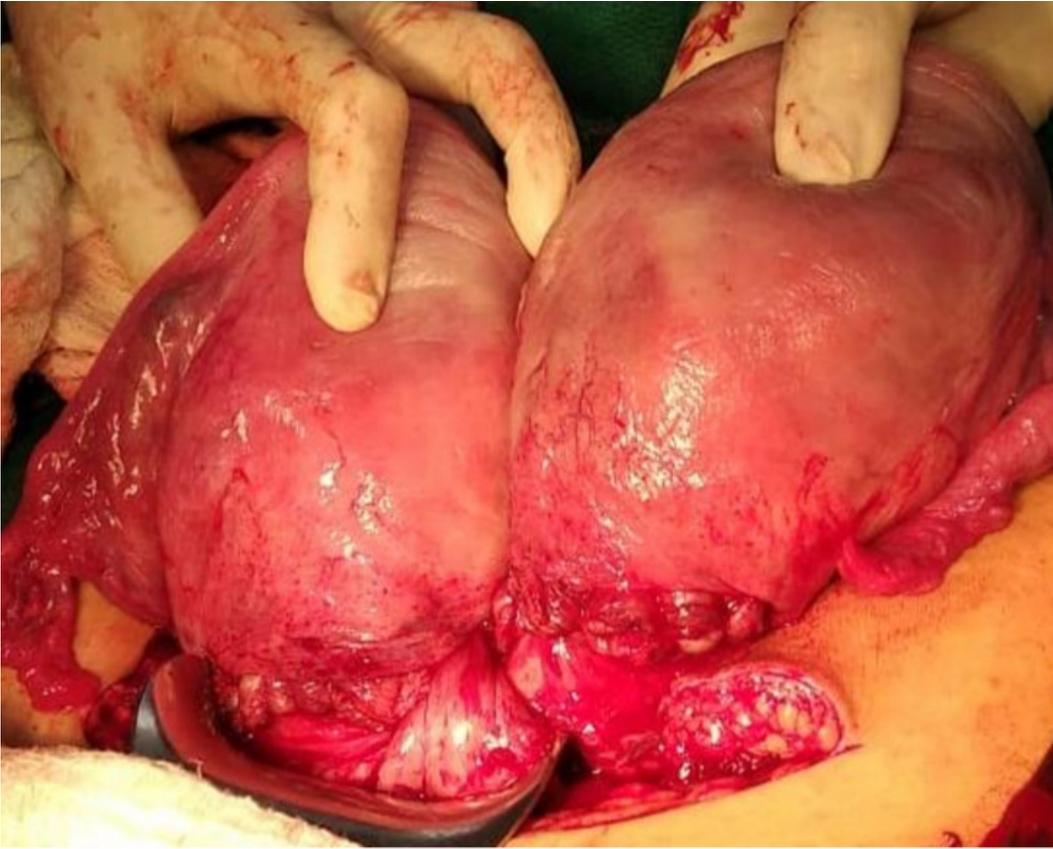


Figura 3. Histerorrafia en ambos hemiúteros.



Figura 4. Tabique vaginal longitudinal.

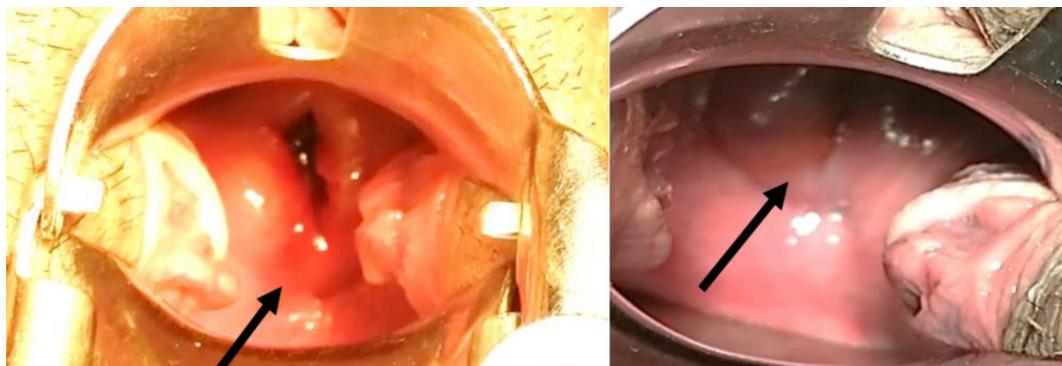


Figura 5. Cervix izquierdo y derecho

Diagnóstico clínico

Se realizó especuloscopia, identificando 2 cérvix de aspecto normal (Figura 5), separados por tabique vaginal completo (bicollis) (Figura 4). La ultrasonografía abdominal y renal dieron resultados normales.

Evolución clínica

La evolución de la paciente fue favorable y se dio de alta a los 3 días. Se le explicó su condición anatómica y todos los riesgos que podría presentar en futuros embarazos. Por tal motivo, se le dió seguimiento en la consulta externa en relación a la dispareunia.

Discusión

La verdadera prevalencia de anomalías uterinas congénitas en la población es desconocida; su importancia radica en el impacto de la salud reproductiva como causa de infertilidad primaria y complicaciones obstétricas. Puede ser causa de altas tasas de abortos, parto prematuro, distocias, cesáreas e incluso ruptura uterina. Por tal motivo, se ha convertido en un desafío para el proceso de toma de decisiones terapéuticas.

El útero didelfo o doble útero, es una de las malformaciones más raras y la variedad bicollis o doble vagina aún más. La frecuencia de doble gestación en uno de los dos hemiúteros es reducida; se estima en una por cada millón de habitantes. La paciente de este estudio desarrolló dos fetos, uno en cada hemiútero. La paciente desconocía su condición. El hallazgo fue de forma incidental durante la cesárea; en este caso no se contó con diagnóstico prenatal, no hubo ultrasonografía previa al embarazo, lo que dificultó llevar un control prenatal adecuado, plantear todos los escenarios y prevenir las complicaciones para el momento del parto, que sería lo ideal. Las dos vaginas y los dos úteros no tenían comunicación, por lo tanto, la concepción de cada uno de los fetos tuvo que ser por coitos independien-

tes, pero dentro del mismo mes, ya que los recién nacidos compartieron la misma edad gestacional.

El útero didelfo conlleva un mal resultado reproductivo, con tan solo 20-30% de probabilidades de llevar el embarazo a término. Sin embargo, presentamos el caso de un embarazo exitoso, de término, con un feto en cada uno de los hemiúteros¹⁰⁻¹³.

En relación a la técnica quirúrgica no se realizó una cesárea convencional, hubo necesidad de ampliar la herida en la piel para tener mayor exposición a los dos hemiúteros y poder realizar una exploración anatómica completa y una incisión tipo Kerr en cada segmento para la extracción de ambos fetos. De haber existido un diagnóstico previo, se pudo haber planificado la intervención.

Lo interesante radica no solo en la baja incidencia de estos casos, sino que la mayoría de ocasiones se acompañan de problemas de infertilidad, cosa que no ocurrió en la paciente. Sin embargo, lo ideal es que se diagnostique con antelación, ya sea estudiando posibles causas del síntoma de dispareunia o mediante la identificación del tabique en el examen con espéculo. Para esto se debe reforzar la importancia de la atención preconcepcional, donde se podría sospechar este tipo de anomalías orientándose en la historia clínica, pues la paciente aportaba datos de ciclos menstruales regulares, pero cada 15 días; así como en la importancia de la ultrasonografía del primer trimestre para lograr detectar estas anomalías y dar una atención de forma integral y acorde a la patología^{4,9,10,14-16}.

Conclusión

En este caso se presentó la gestación gemelar en paciente con útero didelfo, una rara condición donde se concibió como resultado de dos coitos y dos ovulaciones diferentes. El embarazo llegó al término sin ninguna complicación como parto pretérmino, rotura prematura de membranas o distocia de partes blandas. Además, al igual que en los

casos revisados, la decisión de vía de parto por el ginecólogo fue cesárea. Sin embargo, es necesario que se realice una evaluación, diagnóstico y manejo oportunos idealmente antes de la gestación, para poder mejorar la fertilidad, prever los riesgos en el embarazo y realizar el abordaje quirúrgico que tenga el mayor beneficio en la paciente.

Agradecimientos

A mis colegas del centro obstétrico y la Dra Mireya Salazar del Hospital San Juan de Dios de San Miguel por cada uno de sus aportes al caso.

Referencias Bibliográficas

1. Meléndrez RA, Alanís-Fuentes J. Estado actual de la clasificación, diagnóstico y tratamiento de las malformaciones mullerianas. *Ginecol Obstet Méx.* 2013;81:34-46. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2013/gom131f.pdf>
2. Cruz M, Pantoja T, García J. Malformación congénita del aparato reproductor femenino: útero didelfo. *Univ MÉDICA.* 2006;47(3):284-290. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231018722008>
3. Fernández RB. Malformaciones Müllerianas: clasificación, diagnóstico y manejo. *Ginecol Obstet Clínica.* 2009;10(3):165-169. Disponible en: <https://www.researchgatenet/publication/237594936>
4. Velandía-Avendaño MC, Sepulveda-Agudelo. Revisión de la clasificación y diagnóstico de malformaciones mullerianas. *MED.UIS.* 2018;31(2):57-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v31n2-2018007>
5. Carrillo G, David M. Ruptura de útero didelfo en el segundo trimestre de gestación. 2019. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/8443/jspui/handle/123456789/29795>
6. Meraz YOG, Hajj MC, García MGH, España JCT. Embarazo en paciente con útero didelfo, bicollis con vagina septada y colocación de cerclaje cervical profiláctico. 2015;60(2):151-155. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/analesmedicos>
7. Aguilar Gallardo C, García-Herrero S, Vicente Medrano J, Melo MAB. Pronóstico reproductivo de las malformaciones müllerianas. *Prog Obstet Ginecol.* 2008;51(12):721-36. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0304-5013\(08\)76314-3](https://doi.org/10.1016/S0304-5013(08)76314-3)
8. Novelle García M, Savirón Cornudella R, Suárez Mansilla P, Hernández Cortés G, Usandizaga Ello R. Rotura espontánea de Útero bicorne en gestación asociada a acretismo placentario. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2007;72(5):352-355. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262007000500013>
9. Chiriboga-Vivanco R, Gonzaga-Aguilar D, Chiriboga-Vivanco R, Gonzaga-Aguilar D. Útero didelfo, bicollis con embarazo gemelar: revisión de la literatura a propósito de un caso. *Rev.Chil.Obstet.Ginecol.* 2019;84(1):75-81. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262019000100075>
10. Rodríguez RG, Martínez LM, Puente C de la, Aguilar K. Hallazgo incidental de útero Didelfo en paciente adolescente embarazada: Reporte de caso. *Arch Med.* 2016;12(2):8. [doi:10.3823/1293](https://doi.org/10.3823/1293)
11. Carangui DAA, Villalba RMA, Rueda AMN, Llerena JSC, Ureña FGA, Intriago DET. Útero Didelfo. Reporte de un caso. *RECIMUNDO.* 2020;4(1):434-441. <https://doi.org/10.26820/recimundo/4.1.enero.2020.434-441>
12. Pardo-Novak AJ, Vidal-Gonzales M, Villaroel-Paredes IL. Uterus didelphys in Pregnancy: report of a case. 2013;5. *Revista Médico-Científica "Luz y Vida".* 2013;4(1): 54-57. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=325029251011>
13. Cubides AMT. Viabilidad de los embarazos y partos en pacientes con anomalías müllerianas: reporte de tres casos clínicos en el Hospital San Ignacio. *Universitas Médica.* 2015;56(3):356-365. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231042610010>
14. Ani EO, Ugwa EA, Taiye AB, Agbor IE, Suleiman IS. Simultaneous pregnancy in each uterine cavity of a double uterus in a young Nigerian multipara who presented with a retained second twin following an unsupervised preterm labor at home; Case report. *Int J Surg Case Rep.* 2018;42:224-226. DOI: [10.1016/j.ijscr.2017.11.068](https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.11.068)
15. Mirzai S, Wolf SB, Mili S, Rifai AO. Successful external cephalic version in a patient with uterus didelphys and fetal malpresentation. *BMJ Case Rep.* 2019;12(11). disponible en: <https://casereports.bmj.com/content/12/11/e230965>
16. VasquezBonilla WO, Ordoñez GMB, Hern AG, Orellana E, Rodríguez CLM, EspinozaFlores AL, et al. Utero Didelfo Reporte de un Caso y Revisión de la Literatura. *Arch Med.* 2016;12(3):1-5. Disponible en: doi: 10.3823/1301 <http://www.archivosdemedicina.com/abstract/utero-didelfo-reporte-de-un-caso-yrevisioacuten-de-la-literatura-10753.html>

Regeneración ósea fisiológica en ameloblastoma mandibular con manejo conservador, seguimiento de 8 años

DOI: [10.5377/alerta.v3i2.9631](https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9631)

Jorge Eugenio Flores Valdez¹, Amílcar Antonio Barillas Torres², Katya Michelle Barillas Prieto³, Wendy Escobar De González⁴, Ruth Fernández de Quezada⁵

1. Hospital Nacional Rosales, Facultad de Odontología Universidad de El Salvador, San Salvador, El Salvador.
2. Hospital Nacional Rosales San Salvador, El Salvador.
3. Facultad de Odontología, Universidad Evangélica de El Salvador, San Salvador, El Salvador.
- 4,5. Centro de Investigaciones de la Facultad de Odontología, Universidad de El Salvador, San Salvador, El Salvador.

*Correspondencia
✉ eugenio.flores@ues.edu.sv

1.  0000-0003-0911-8956
2.  0000-0002-9252-1465
3.  0000-0001-8085-3203
4.  0000-0001-9725-0783
5.  0000-0002-2869-584X



ACCESO ABIERTO

Physiological bone regeneration from Maxillary Ameloblastoma with conservative intervention. Follow up for 8 years.

Citación recomendada:

Flores-Valdez JE, Barillas-Torres AA, Barillas-Prieto KM, Escobar de González W, Fernández de Quezada R. Regeneración ósea fisiológica en ameloblastoma mandibular con manejo conservador, seguimiento de 8 años. *Alerta*. 2020; 3(2):50-56
DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9631>

Recibido:

16 de abril de 2020

Aceptado:

9 de julio de 2020

Publicado:

17 de julio de 2020

Contribución de autoría:

JEFV¹: Búsqueda bibliográfica, redacción y revisión final de artículo. AABT²: procedimientos a paciente, controles postquirúrgicos hospitalarios KMBP³: Ortodoncia, controles y rehabilitación protésica WEdG⁴, RFdQ⁵: Redacción y revisión del caso clínico.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de interés

Resumen

El ameloblastoma es un tumor de origen odontogénico, con un comportamiento altamente agresivo. Estos pueden ser sólidos o multiquístico, unicístico, periférico o extraóseo y desmoplásico. Dentro de las alternativas de manejo, se prefiere un tratamiento que garantice seguridad para el paciente, como la resección radical o en bloque. Cada vez se utiliza menos el tratamiento conservador debido a una alta tasa de recidiva. Se presenta un caso de paciente masculino de 13 años, que fue visto en el Hospital Nacional Rosales, en el servicio de cirugía maxilofacial de El Salvador, por una inflamación en la región posterior mandibular en el lado izquierdo de la cara. El examen intraoral reveló leve extrusión y movilidad grado 2 de pieza 36 y 37. Los análisis clínicos, radiográficos e histopatológicos confirmaron el diagnóstico de ameloblastoma. Fue tratado de forma conservadora mediante curetaje, ostectomía periférica y marsupialización. Se tuvo buen resultado estético y funcional, con un adecuado proceso de cicatrización y regeneración ósea fisiológica, sin la necesidad de materiales de injerto óseo. Después de un seguimiento de 8 años, no hubo evidencia de recurrencia. Esta decisión depende de la variante clínica, la extensión tumoral y el adecuado control postoperatorio del paciente.

Palabras clave

Ameloblastoma, tumores odontogénicos, cirugía maxilofacial, El Salvador.

Abstract

Ameloblastoma is a tumor of odontogenic origin and highly aggressive. Four clinical variants of ameloblastomas are known: solid or multicystic, unicystic, peripheral or extra- osseous and desmoplastic. Among the treatment alternatives, a treatment that ensures a high percentage of successful prognosis for the patient is preferred, being the most indicated, radical resection, or in bulk. Conservative treatment is less used due to its recurrence rate. A clinical case of a 13-year-old male patient is presented to the Rosales National Hospital, in the Maxillofacial Surgery service of El Salvador with an inflammation in the posterior mandibular region on the left side of the face. Intraoral examination revealed mild extrusion and mobility grade 2 of parts 37 and 36. Clinical, radiographic and histopathological analyzes confirmed the diagnosis of Ameloblastoma. It was treated conservatively by curettage, peripheral osteotomy and marsupialization. A good aesthetic and functional result was obtained, applying the conservative technique, with an adequate healing and physiological bone regeneration, without recourse to bone grafting materials. After an 8-year follow-up no evidence was found of tumor recurrence. The decision regarding the type of treatment to be applied, depends on the clinical variables, tumor extension and adequate postoperative monitoring and care of the patient.

Keywords

Ameloblastoma, Odontogenic tumors, Maxillofacial surgery, El Salvador.

Introducción

El ameloblastoma es un tumor odontogénico epitelial benigno de crecimiento lento, localmente agresivo. Se origina en los restos epiteliales de la lámina dental, el órgano del esmalte, las células basales de la mucosa oral o el revestimiento epitelial de un quiste odontogénico^{1,2}. En cuanto a su prevalencia, constituye el 1 % de todos los tumores o quistes maxilares y el 11 % de los tumores odontogénicos mandibulares^{3,4}. En su comportamiento clínico se pueden clasificar cuatro tipos de ameloblastomas: ameloblastoma intraóseo, sólido o multiquístico; ameloblastoma uniuístico; ameloblastoma periférico o extraóseo; y ameloblastoma desmoplásico^{2,5}. Los ameloblastomas malignos son extremadamente raros; en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se reconocen dos subtipos principales: el ameloblastoma metastásico y el carcinoma ameloblástico^{6,7}.

Un meta-análisis acerca de la incidencia global y el perfil epidemiológico del ameloblastoma en el 2019 mostró una tasa de incidencia de 0.92 por 1 000 000 personas al año⁸, superior al 0.5 que presentó la OMS en su clasificación de tumores de cabeza y cuello del 2017^{2,6}.

El Ameloblastoma tiende más predilección en hombres que en mujeres, afecta más en la tercera década de vida^{1,8,9} y tiende a afectar más la región posterior de mandíbula que el maxilar^{2,8,9}. En el 40 % de los casos hay asociación de un diente no erupcionado, usualmente el tercer molar inferior⁶.

En un estudio, se menciona al ameloblastoma de tipo sólido multiquístico como el más común; de 2462 casos representó el 67.7 %. Los tipos uniuísticos, desmoplásicos y periféricos representaron el 26.2 % (953 casos), 3.6 % (130) y 1.0 % (38) de todos los casos, respectivamente⁸.

Clínicamente, el tumor crece de un modo lento y silente, sin originar signos ni síntomas en sus estadios más precoces. En estadios de evolución avanzados puede provocar migración, desviación y movilidad de piezas dentarias, como también reabsorción radicular y parestesia. Puede expandir corticales, aunque habitualmente las erosiona invadiendo el tejido blando³. También suele aparecer de manera muy similar a un quiste odontogénico no neoplásico y con frecuencia se diagnostica erróneamente como un quiste dentífero o un queratociste odontogénico. Por lo tanto, la confirmación histológica mediante la realización de una biopsia es obligatoria en estos casos⁵. Según los datos en la literatura, los patrones foliculares se presentan en un 24.8 %

de los casos y son plexiformes en el 24.7 %; ambos fueron los patrones histopatológicos más comunes. Los tumores acantomatoso (5.7 %), los patrones de células granulares (2.5 %) y de células basales (0.4 %) fueron raros según Faqui⁸.

Los ameloblastomas pueden presentarse en radiografías convencionales como una radiolucidez cortical unilobular o multilobular que se asemeja a un quiste. Los septos óseos pueden dar como resultado una apariencia de panal. La expansión bucal y lingual es más común en el ameloblastoma que en los tumores odontogénicos queratocísticos. La reabsorción de las raíces puede o no estar presente. El diagnóstico diferencial radiográfico incluye: un tumor odontogénico queratocístico, un mixoma odontogénico, así como tumores y quistes no odontogénicos, como un granuloma central de células gigantes y un quiste óseo simple, respectivamente^{2,5,6,10}.

El tratamiento del ameloblastoma es controversial, en donde muchos autores prefieren la extirpación quirúrgica amplia para evitar recidivas^{6,9} y el manejo conservador con terapias coadyuvantes^{11,12}. El objetivo del estudio es relatar el éxito de la técnica conservadora en estos tumores, con un buen resultado estético y funcional; en dependencia de la variante clínica, la extensión tumoral y la edad del paciente. Se describen las circunstancias relevantes del abordaje quirúrgico empleado en relación con el grado y la osteotomía periférica, sin evidencia de recidiva desde el año 2011 al 2019.

Previo a la presentación del caso y seguimiento clínico-radiográfico de 8 años, se obtuvo el consentimiento informado del paciente, además se cuenta con el acta de aprobación del comité de ética del Hospital Nacional Rosales.

Presentación del caso

Se presenta un joven masculino de 13 años de edad que acude al servicio de cirugía maxilofacial del Hospital Nacional Rosales, porque desde hacía 6 meses empieza a notar un aumento de volumen de la región submandibular, que describió como progresivo e indoloro. A la historia clínica el paciente no tenía antecedentes médicos, quirúrgicos o alergias que fueran contributorias al caso. Al examen clínico extraoral, el paciente tenía un aumento de volumen visible de aproximadamente 4 x 4 cm de diámetro en la región submandibular izquierda (Figura 1a.). En la región mandibular izquierda se palpa crepitación y dolor.

El examen intraoral reveló tumefacción en la región posterior del lado izquierdo de



Figura 1. a. Paciente 13 años con aumento de volumen submandibular. b. Lesión radiolúcida unilocular en la región del ángulo mandibular izquierdo de 5x3 cm. de diámetro.

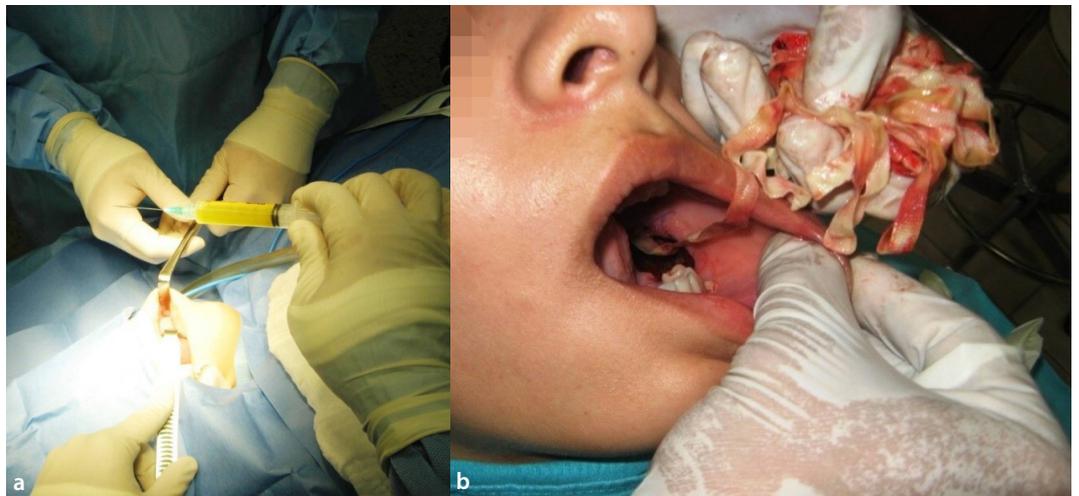


Figura 2. a. Citología aspirativa con aguja fina (CAAF) presentó contenido líquido de color amarillento. b. Cambio de mecha con nitrofurazona al 0.2%; 1 vez por semana.

la mandíbula, causando desplazamiento lingual y movilidad grado 2, de la primera y segunda molar permanente inferior izquierda (36-37).

Al examen radiográfico se pudo evidenciar una extensa lesión radiolúcida unilocular en la región del ángulo mandibular izquierdo, que se extendía hasta la escotadura sigmoidea. No presentó reabsorción radicular de la primera y segunda molar permanente inferior izquierda #36 y 37. Pero sí presentó desplazamiento del germen del diente 38 hacia la base de la mandíbula, cerca del ángulo mandibular (Figura 1b).

El diagnóstico diferencial en este caso fue queratoquiste odontogénico, ameloblastoma de tipo unicístico, quiste dentígero y lesión central de células gigantes. Al realizarle la citología aspirativa con aguja fina (CAAF), se obtuvo un líquido con aspecto amarillento, que reportaba presencia de histiocitos, leucocitos polimorfonucleares y material negativo a malignidad (Figura 2a).

Se realiza la toma de biopsia excisional que de acuerdo con las características al

microscopio confirmaron que se trataba de un ameloblastoma de la región mandibular izquierda.

Se procedió al tratamiento quirúrgico, que consistió en enucleación del tumor y marsupialización, con curetaje, ostectomía periférica, y extracción de primera, segunda y tercera molar permanentes inferiores izquierda #36-38.

Posteriormente se realizó cambios de mechas impregnadas con nitrofurazona al 0.2 %, una vez por semana durante 2 meses (Figura 2b). Luego se colocó un obturador acrílico temporal para facilitar la cicatrización y la regeneración ósea.

Debido a que el ameloblastoma se podría comportar como un tumor agresivo, con una alta tasa de recurrencia, el paciente fue monitorizado mediante controles clínicos frecuentes para realizar radiografía de la evolución. A los 3 meses de operado, el paciente se presentó a la consulta con buena cicatrización de la herida operatoria intraoral y radiográficamente no presentaba cambios óseos (Figura 3)



Figura 3. Radiografía panorámica a los 3 meses de la operación, evaluación de control.



Figura 4. a. Paciente sin asimetrías clínicas. b. Cicatrización de tejido blando. c. Radiografía de control al año y medio de postquirúrgico.

En la cita de control, después de un año y 7 meses del postquirúrgico, se presentó el paciente con buen estado general, sin asimetría facial (Figura 4a). Al examen intraoral se podía observar la lesión cicatrizada (Figura 4b) y buena regeneración ósea mandibular (Figura 4c).

En la consulta de seguimiento a los 3 años, se decide que el paciente inicie tratamiento ortodóntico por la extrusión de la primera y segunda molar permanente superior izquierda, sumado a una retroinclinación de los incisivos inferiores y una mordida cruzada anterior. Para el manejo del cuadro se

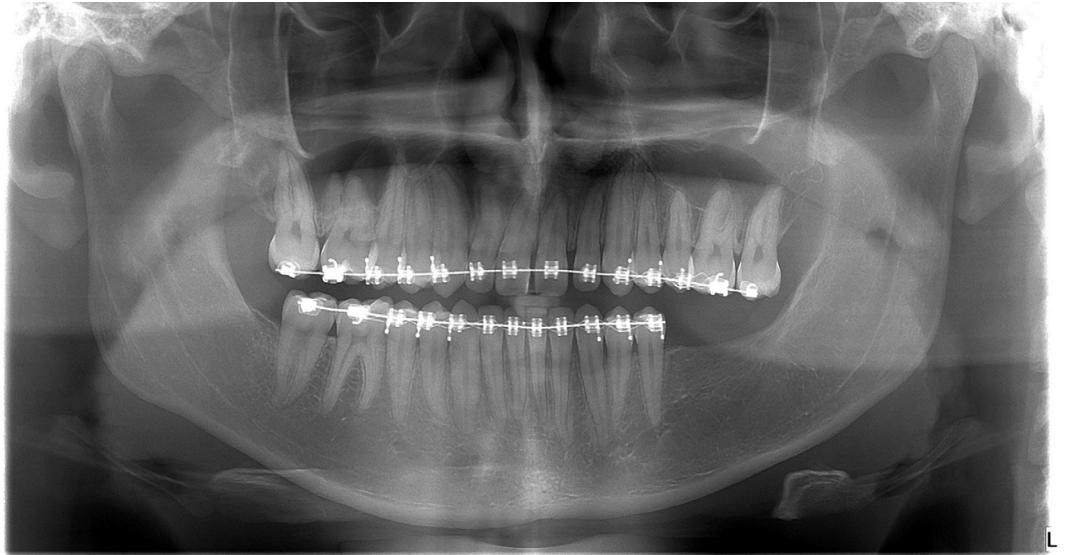


Figura 5. Paciente con tratamiento ortodóntico, 3 años del postquirúrgico.

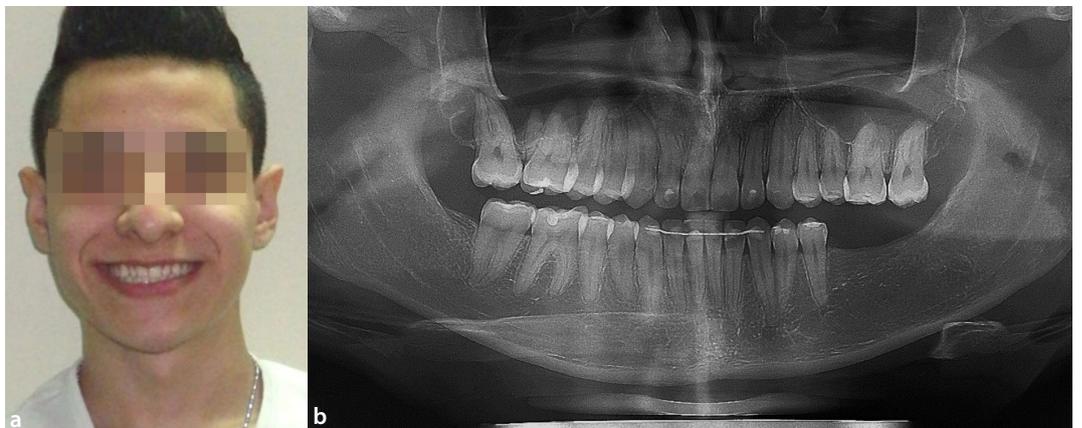


Figura 6. a. Foto Frontal, sin evidencia de asimetrías faciales. b. Regeneración ósea fisiológica normal, finalizado tratamiento ortodóntico.



Figura 7. a. y b. Evaluación clínica intraoral, donde no se evidencia lesión patológica. c y d. Fotos intraorales con buenas relaciones oclusales y prótesis removible.

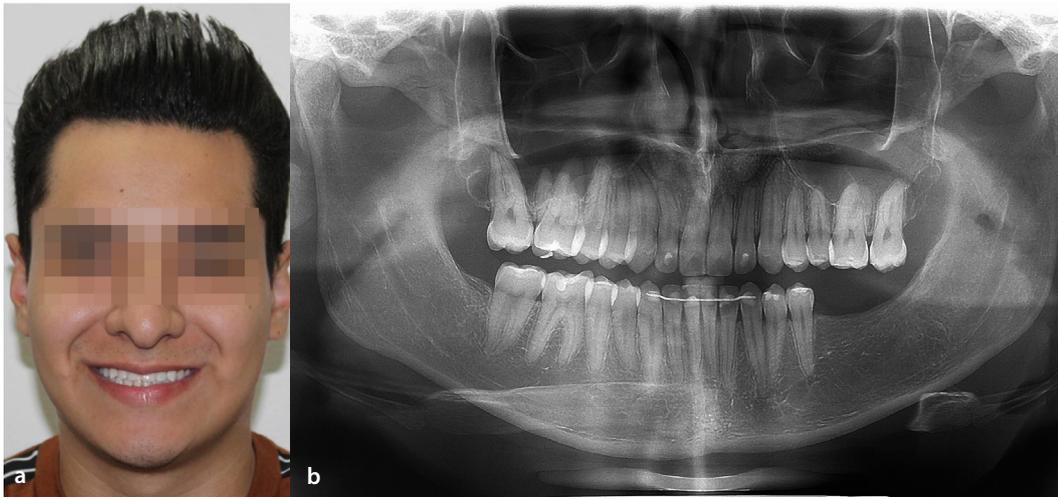


Figura 8. a. Paciente asintomático. b. Radiografía panorámica control 8 años.

realiza extracción de terceros molares retenidas (cordales) superiores e inferior (Figura 5).

Se observa paciente a los 7 años de operado con examen clínico y radiográfico normal, posterior a tratamiento ortodóntico (Figura 6a-6b).

Actualmente el paciente cuenta con su prótesis parcial removible de tipo valplast (Figura 7d).

El paciente fue visto en su último control en marzo del año 2020. Con buen estado general, sin sintomatología de patología a nivel maxilar. Tenía un plan quirúrgico y se encontraba a la espera de colocación de implantes dentales (Figura 8a-8b).

Discusión

En general, los ameloblastomas se caracterizan por agresividad a nivel local. Los tratamientos conservadores, como la marsupialización, la enucleación y el legrado, al tiempo que preservan la integridad ósea y permiten el crecimiento continuo de la mandíbula, parecen estar asociados con una alta tasa de recurrencia. Algunos artículos informan altas tasas de recurrencia para ameloblastomas que no fueron tratados radicalmente^{6,9}.

El enfoque terapéutico del ameloblastoma debe analizarse después de un análisis exhaustivo de diferentes factores³: tamaño y localización, características clínicas, tasa de crecimiento, relación con estructuras vecinas, histología, presentación clínica de la recurrencia, edad del paciente y condiciones generales.

A pesar de que en la literatura el tratamiento de resección con un margen de 1-1.5 cm de hueso aparentemente de tejido sano, evita recidivas^{4,6}. Muchos consideran que la resección quirúrgica debería considerarse cuando la afección se repite más de dos veces o cuando el paciente lo solicite¹³ y no ser adoptado un enfoque quirúrgico

más agresivo de entrada; o únicamente por tener el material y los recursos para reconstrucción inmediata de las mandíbulas, así como la disposición de rehabilitación protésica mediante el uso de implantes dentales⁶. Debido a este análisis y para favorecer al joven, el servicio de cirugía maxilofacial del Hospital Rosales tomó la decisión de optar por el tratamiento conservador, valorando su variante clínica uniuquístico, sus características radiográficas, edad del paciente, en lugar de un tratamiento invasivo.

Cuando el afecto es un paciente joven, el criterio de tratamiento se torna distinto, debido a que deben considerarse factores fisiológicos de la edad, por ejemplo¹³: el crecimiento facial continuo y la fisiología ósea diferente (hueso más esponjoso, aumento del recambio óseo y periostio reactivo), la presencia de piezas dentales no erupcionados y por la dificultad en el diagnóstico inicial.

Otro factor importante en cuanto a la selección de un tratamiento radical e invasivo, es que este puede presentar traumas psicológicos serios, debido a la etapa de desarrollo temprana en que se presenta la enfermedad^{4,12-14}.

Cuando se ha retirado quirúrgicamente un quiste, la cicatrización ósea es una etapa muy importante para la rehabilitación estética y funcional de los maxilares. El tratamiento conservador cumple con requisitos para la regeneración ósea espontánea. Estas son¹⁵: mantenimiento de la cavidad o defecto, para permitir la invasión vascular, celular y proliferativa; y para promover el reposo funcional gracias a la ausencia de carga mecánica.

Analizando la regeneración ósea, luego de la enucleación de este ameloblastoma, se controló en los primeros meses; así como años posteriores a la cirugía, que se presentaron aumentos significativos de la

densidad del hueso, sin necesidad de materiales de injerto, lo que puede dar la opción al paciente de poderse rehabilitar protésicamente.

Cabe aclarar la elección de los tratamientos para ameloblastoma no siempre permiten elegir un método conservador; será dependiente de las variantes clínicas, subtipo histológico, localización, la edad del paciente, entre otros aspectos. Ambas cirugías conservadora o agresiva se determinarán según individualización de cada caso.

Conclusiones

En este reporte de caso de un paciente joven en el servicio de cirugía maxilofacial se tomó la decisión de manejo conservador por su variante clínica, edad del paciente y por la localización del ameloblastoma; con el objetivo de no someter al riesgo de una intervención agresiva, con el consiguiente impacto psicológico. El éxito de este caso clínico ha sido la ausencia de recaída en 8 años de seguimiento, gracias a la colaboración del paciente y su familia. De no contar con ello, la decisión podría inclinarse a ser radical, pues las recidivas suelen ser más agresivas. En estos casos es vital el seguimiento después del tratamiento quirúrgico, por las posibles recurrencias, incluso después de 5 años de tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Silva JN da, Santos CN dos, Rocha AC, Carli ML de, Hanemann JAC, Pereira AAC. Extensive ameloblastoma in young patient: 5-year follow-up with no recurrence using conservative treatment. *RGO - Rev. Gaúcha Odontol.* 2018;66(2):181–186. DOI: [10.1590/1981-8637201800020000133357](https://doi.org/10.1590/1981-8637201800020000133357)
2. Adel K. El-Naggar JKCC. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th Edition. 2017.
3. Pozo JA, Espinoza J. Ameloblastoma unicístico, bases del tratamiento conservador. Presentación de caso clínico y actualización bibliográfica. *Rev. Esp. Cir. Oral Maxilofac.* 2010;32(2):88–91. DOI: [10.1016/S1130-0558\(10\)70022-8](https://doi.org/10.1016/S1130-0558(10)70022-8)
4. Isolan C, Moreira A, Edges A, Post L. Successful conservative treatment of a mandibular unicystic ameloblastoma: 13-year follow-up. *J. Clin. Exp. Dent.* 2018;10(11):1123–1126. DOI: <https://doi.org/10.4317/jced.54897>
5. Kim J, Nam E, Yoon S. Conservative management (marsupialization) of unicystic ameloblastoma: literature review and a case report. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2017. DOI: [10.1186/s40902-017-0134-0](https://doi.org/10.1186/s40902-017-0134-0)
6. Hertog D, Waal I Van Der. Ameloblastoma of the jaws: A critical reappraisal based on a 40-years single institution experience. *Oral Oncol.* 2010;46(1):61–64. DOI: [10.1016/j.oraloncology.2009.11.002](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.11.002)
7. Sakuranaka H, Sekine A, Miyamoto I, Yamakawa Y, Hirata A, Hagiwara E, et al. Pulmonary Malignant Ameloblastoma without Local Recurrence 31 Years after Primary Resection: A Case Report and Literature Review. *Intern. Med.* 2020:1–4. DOI: [10.2169/internalmedicine.3716-19](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3716-19)
8. Hendra FN, Cann EM Van, Helder MN, Ruslin M, Visscher JG De, et al. Global incidence and profile of ameloblastoma: A systematic review and meta-analysis. *Wiley Online Libr.* 2019;(October 2018):1–10. DOI: [10.1111/odi.13031](https://doi.org/10.1111/odi.13031)
9. Hendra FN, Sabrina D, Kalla N, Cann EM Van, Vet HCW De, et al. Radical vs conservative treatment of intraosseous ameloblastoma: systematic review and meta-analysis. *Wiley Online Libr.* 2018;31(0):0–2. DOI: [10.1111/odi.13014](https://doi.org/10.1111/odi.13014)
10. Kreppel M, Zöller J. Ameloblastoma Clinical, radiological, and therapeutic findings. *Oral Dis.* 2018;24(1–2):63–66. DOI: [10.1111/odi.12702](https://doi.org/10.1111/odi.12702)
11. Siriwardena BSMS. Unicystic ameloblastoma: Analysis of 370 cases in a single center, Sri Lanka. *J. Oral Pathol. Med.* 2018:0–2. DOI: [10.1111/jop.12740](https://doi.org/10.1111/jop.12740)
12. Takahashi K, Miyauchi K, Sato K, Case CR. Treatment of ameloblastoma in children. *Br. J. Oral Maxillofac Surg.* 1998;453–456.
13. Seintou A. Unicystic ameloblastoma in children: systematic review of clinicopathological features and treatment outcomes. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014;(3):1–8. DOI: [10.1016/j.ijom.2014.01.003](https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.01.003)
14. Baldasserini G, Scomparin LF. Epidemiological profile of ameloblastoma affected patients subjected to surgery at a tertiary hospital in the state of Sao Paulo. *Rev. Odontol. Mexicana.* 2018;22 (2):82–87.
15. Ricardo JH. Cicatrización y regeneración ósea de los maxilares después de una quistectomía: reporte de un caso y revisión de la literatura Healing and Bone Regeneration of the Jaws Cystectomy Post: Case Report and Literature Review. *Rev. Odontol.* 2011;30(65):71–78.

Manejo de una fractura corono-radicular complicada

DOI: [10.5377/alerta.v3i2.9530](https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9530)

Ana Lourdes Pérez Siciliano¹, Lucía Beatriz Gómez Aguilar², Henry Aristides Martínez Orellana³,
Jacqueline Vanessa Castillo Marroquín⁴, Melanie Elizabeth Díaz Ramos⁵, Kevin Josué Larreynaga Portillo⁶,
Arturo Atanacio Rubio Benavides⁷,

Universidad de El Salvador, San Salvador, El Salvador¹,
Clínica dental privada²⁻⁶,
Unidad Comunitaria de Salud Familiar de Lilisque, La Unión⁷.

*Correspondencia

✉ lourdes.sici27@gmail.com

1.  0000-0002-6470-0933
2.  0000-0001-7926-7995
3.  0000-0002-6828-4711
4.  0000-0001-7003-3551
5.  0000-0002-8735-9862
6.  0000-0003-0057-2968
7.  0000-0002-1848-8118

Resumen

Se presenta el manejo clínico de un paciente masculino de 26 años de edad, que acudió a la consulta odontológica tras sufrir un accidente de tránsito. En la práctica odontológica se presentan casos de fracturas corono radiculares complicadas, que representan un dilema al momento del abordaje y del tratamiento, pues el segmento coronal se encuentra con movilidad, pero el remanente cuenta con suficiente tejido dental para retenerse. La porción radicular de la fractura es capaz de soportar la rehabilitación, pero es difícil la preparación porque existe pobre visibilidad y es imposible su acceso. En este caso se decidió implementar la técnica de extrusión quirúrgica intencional como tratamiento alternativo a la exodoncia, para mantener por más tiempo en cavidad oral al órgano dental afectado. La técnica de extrusión quirúrgica intencional fue efectiva para dientes fracturados que cumplen los criterios de selección, ya que permite la conservación del órgano dental y reestablece sus funciones.

Palabras clave

Traumatismos de los dientes, extrusión ortodóntica, alargamiento de corona.

Abstract

The clinical management of a 26-year-old male patient who comes to a dental consultation after suffering a traffic accident is presented. In dental practice, there are cases of complicated crown fractures, which represent a dilemma at the time of approach and treatment, since the coronal segment is mobile, but the remainder has enough dental tissue to retain it. The root portion of the fracture is capable of supporting rehabilitation, but preparation is difficult because there is poor visibility and access is impossible. In this case, it was decided to implement the intentional surgical extrusion technique as an alternative treatment to tooth extraction, to keep the affected dental organ in the oral cavity for longer. The intentional surgical extrusion technique was effective for fractured teeth that meet the selection criteria, since it allows the preservation of the dental organ and restored its functions.

Keywords

Tooth injuries, orthodontic extrusion, crown Lengthening.

Introducción

Las fracturas radiculares en los dientes permanentes son lesiones poco frecuentes. Representan del 0.5 % al 7 % de los traumatismos dentales y se generan principalmente por caídas, accidentes de tránsito e impactos o luchas¹⁻⁵. Las lesiones traumáticas se presentan mayormente en el sexo masculino a partir de los 20 años de edad, resultando los

dientes centrales superiores más propensos a sufrir lesiones traumáticas (68 %) y en segundo lugar los dientes laterales superiores (27 %)^{1-3,5-7}. La pérdida de tejido dental por debajo del margen de la encía y del nivel óseo, ya sea por caries profunda, fracturas traumáticas, desgaste o reabsorción radicular, dificulta la rehabilitación. Estos problemas son la causa de un alto porcentaje de extracciones dentarias en El Salvador⁸, ya

 ACCESO ABIERTO

Management of a complicated root-crown fracture

Citación recomendada:

Pérez-Siciliano AL, Gómez-Aguilar LB, Martínez-Orellana HA, Castillo-Marroquín JV, Díaz-Ramos ME, Larreynaga-Portillo KJ, Rubio-Benavides AA. Manejo de una fractura corono-radicular complicada: Reporte de un caso clínico. *Alerta*. 2020; 3(2):57-63. DOI: [10.5377/alerta.v3i2.9530](https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9530)

Recibido:

27 de abril de 2020

Aceptado:

24 de julio de 2020

Publicado:

28 de julio de 2020

Contribución de autoría:

Todos los autores han contribuido de manera sustancial para la realización del presente reporte de caso, desde el abordaje del paciente hasta la elaboración del artículo como producto final del trabajo.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de interés

que ninguna de las partes del órgano dental se puede retener, por lo que se requiere de un abordaje multidisciplinario para mantener el órgano dental en cavidad oral por más tiempo⁹. Existen diversos métodos o técnicas que permiten exponer parte de la raíz del diente; por ejemplo, la gingivectomía, colgajo de reposición apical con o sin reducción ósea, técnica de extrusión ortodóncica, erupción forzada mediante ortodoncia (que puede ser lenta o rápida) y la técnica de extrusión quirúrgica intencional, procedimiento que ante una fractura corono radicular complicada es la técnica que ofrece resultados favorables, debido al tiempo y bajo costo. Además, expone estructura dental, preserva la arquitectura gingival y la integridad del tejido óseo; restableciendo función, estética y pronóstico favorable del órgano dental afectado^{6,9-18}.

A nivel nacional no se encuentra información publicada para tratar este tipo de lesiones traumáticas. Por lo que se presenta el abordaje clínico de un paciente con diagnóstico de fractura corono radicular complicada, quien fue intervenido con la técnica de extrusión quirúrgica intencional de alargamiento coronario, tomando en cuenta la longitud y forma de la raíz, nivel de fractura, importancia del diente afectado y pronóstico endodóntico-periodontal.

Presentación del caso

Paciente masculino de 26 años de edad, ASA I, sin antecedentes médicos relevantes, no refiere hábitos deletéreos. Se presenta el 12 de septiembre del 2017 a las clínicas de la Facultad de Odontología de la Universidad de El Salvador, con fractura de un órgano dental en el sector anterior. Refiere que el 01 de agosto de 2017 sufrió un accidente de tránsito, del cual resultó con múltiples lesiones. Fue hospitalizado durante 2 días.

Evaluación clínica

Al examen clínico se observa fractura corono radicular horizontal, a nivel de tercio cervical del incisivo lateral superior izquierdo, con movilidad grado III del segmento coronal. Historia de dolor provocado ante estímulos fríos y calientes e incomodidad al ingerir alimentos. Radiográficamente se observa línea radiolúcida de fractura, localizada 3 mm subgingival de la cresta ósea alveolar que separa los fragmentos radicular y coronal (Figura 1 y 2).

Dentro de los aspectos éticos, se le explicaron al paciente las distintas alternativas de tratamiento. Luego del análisis se determinó utilizar la técnica de extrusión quirúrgica y a

través de la firma del consentimiento informado, el paciente autorizó la ejecución del protocolo y su uso con fines educativos y de publicación.

Intervención terapéutica

Se detalla el protocolo a seguir para el tratamiento de una fractura corono radicular complicada, a través de la técnica de extrusión quirúrgica intencional. Se administró lidocaína al 2 % con epinefrina 1.80.000 (New Stetic S.A.) para cada tratamiento, con un máximo de 8 cartuchos por cita. Se utilizó la técnica infiltrativa supraperióstica y anestesia de paladar duro a nivel del incisivo lateral superior izquierdo, colocación de aislamiento absoluto con técnica de un solo paso y sellado periférico con barrera gingival.

Cita 1

Se inició con la remoción del segmento coronal. Luego, en la exposición pulpar, se colocó una torunda de algodón previamente exprimida con eugenol como desinfectante durante 5 días, por su efecto sedativo sobre el tejido pulpar inflamado. Posteriormente se cementó con provisional Coltosol (R) F (Coltène / Whaledent INC). Se medicó al paciente con Azitromicina 500 mg, 1 tableta vía oral cada 8 horas por 3 días y acetaminofén 500 mg, 1 tableta vía oral cada 8 horas por 5 días. Además, se medicó enjuague de gluconato de clorhexidina al 0.12 %, 10 ml por un minuto cada 12 horas, durante 15 días. Enjuague de ácido hialurónico al 0.025 % cada 6 horas por 1 semana, más dieta blanda y fría.

Cita 2

A los 5 días se realizó la técnica de extrusión. Se debridó en sentido sulcular del órgano dental 2-2, con un elevador fino recto acanalado. Posteriormente se procedió a extruir el diente con un fórceps número 69, manteniendo la integridad de las tablas óseas y la arquitectura del margen gingival¹³, con el fin de exponer estructura dental sana supraalveolar, posicionándolo coronalmente y fijándolo a los dientes adyacentes a través de una férula semirrígida confeccionada con alambre número 6 de ortodoncia y sutura interdental (Figura 3)^{2,9,12-15}. Se utilizó resina fotopolimerizable (Z350 3M(R)) para fijar la férula, siguiendo el protocolo de gravado con ácido ortofosfórico al 37 % (3M ESPE), durante 15 segundos y lavado por un minuto, aplicación del sistema adhesivo (Single Bond^(R) 3M) por 15 segundos y aire comprimido por 30 segundos; finalmente se polimerizó 15 segun-



Figura 1. Fotografía clínica de fractura corono radicular complicada del órgano dental 2-2 (incisivo lateral superior izquierdo).



Figura 2. Radiografía de fractura corono radicular complicada del órgano dental 2-2 (incisivo lateral superior izquierdo).

dos con lámpara de fotocurado Gnatús. Se realizaron controles semanales hasta remover la férula a la tercera semana. Se indicaron controles de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses, luego a los 5 y 10 años²

Cita 3

A las 3 semanas se tomó radiografía inicial (Figura 2). Continuó la eliminación del ce-

mento provisional y retiro de torunda previamente exprimida con eugenol. Se realizó preparación biomecánica del conducto radicular con sistema rotatorio (Protaper Universal Dentsply Maileffer(R)), conductometría con lima 25, utilizando localizador de ápice (Protaper Dentsply Maileffer®) con el que se obtuvo una medida de 18 mm. Se utilizó el sistema de radiografía digital (RVG bajo el software SOPRO(R)). Para la limpie-



Figura 3. Técnica de extrusión quirúrgica en diente 2-2, ferulización por 3 semanas y sutura interdental más controles semanales.



Figura 4. Cementación de corona de cerómero reforzada con porcelana y radiografía final del tratamiento (extrusión quirúrgica, endodoncia, poste de fibra de vidrio y cementación de corona dental).



Figura 5. Control radiográfico 2 años posterior al tratamiento.

za y desinfección del conducto radicular se utilizó solución de hipoclorito de sodio al 2.5 % como solución irrigadora. Además, se medicó por 7 días con hidróxido de calcio químicamente puro, por poseer un efecto antimicrobiano debido a su alcalinidad, diluido con lidocaína al 2 %, colocada con un léntulo #35 (endotek, 25 mm de longitud) por permitir la adaptación adecuada de la pasta contra las paredes del conducto radicular, girando hacia la derecha en sentido de las agujas del reloj para evitar que el instrumento se fracture.

Cita 4

Una semana después se eliminó medicación intraconducto de hidróxido de calcio, irrigando con hipoclorito de sodio al 2.5 % e instrumentación manual con lima 25 (Denstply Maillefer(R)). Se utilizaron puntas de papel número 30 para secar el conducto radicular; se utilizó cono principal #30; en seguida se realizó el presellado, con puntas accesorias, medianas, finas y finas-finas (Maillefer(R)), utilizando Sealpex (SybronEndo(R)). Luego se procedió a la desobturación del conducto radicular con una broca número 4. Se removió el cemento provisional seguido de la colocación de un poste de fibra de vidrio #4 (Coltene(R)), por poseer un módulo de elasticidad similar a la dentina y minimizar el riesgo de fracturas radiculares¹; finalmente fue cementado con U200 (3M(R)).

Cita 5

Una semana después se prepararon los cortes del diente 2-2. Se confeccionó una corona provisional de acrílico con técnica de confección directa, sin someter al diente a fuerzas masticatorias para permitir la adecuada adherencia del epitelio de unión y la re inserción de las fibras dentogingivales¹⁹. Posteriormente se realizó la toma de color con guía VITA clásica, estableciendo color A2. Se tomó impresión definitiva con material liviano y pesado (Putty y Wash 3M) y se cementó la corona provisional.

Cita 6

A los 3 días se removió corona provisional, se limpió el muñón y se cementó la corona de cerámico reforzado con porcelana utilizando Rely X Veneer 3M Espe.

Cita 7

Al día siguiente se realizó tratamiento de conductos en el órgano dental 2-1. Poste-

riormente se hizo un blanqueamiento dental con peróxido de hidrógeno (Figura 4). Finalizando con la ferulización por palatino del diente 2-2, con alambre twist flex 0.175 (Ortho Technology (R)) y resina Tetric N-Ceram Ivoclar Vivadent color A2; desde el diente 2-3 al diente 1-2.

Evolución clínica

Cita de control

Se realizó control de seguimiento dos años después de la intervención, observando hallazgos favorables, principalmente regeneración de la membrana periodontal, cicatrización de fibras del ligamento periodontal (LP) y de hueso alveolar, además de la preservación del margen de la encía y hueso alveolar (Figura 5).

Diagnóstico clínico

Diagnóstico clínico: fractura corono radicular complicada localizada a nivel cervical del órgano dental 2-2.

Diagnóstico radiográfico: pulpitis irreversible sintomática con periodontitis apical sintomática del órgano dental 2-2 y necrosis pulpar del órgano dental 2-1 con periodontitis apical sintomática.

Discusión

Uno de los objetivos de la práctica odontológica es la preservación de la dentición natural y restauración funcional de la cavidad oral. Por lo tanto, cuando se presentan dientes permanentes traumatizados, el principal objetivo es restablecer la función biológica, estética y funcional normal, logrando mantener la posición en el arco dental siempre que sea posible^{4,7,9,11,13-16,19}. La pérdida de estructura dentaria, ya sea por caries profunda a nivel cervical, fracturas traumáticas, desgaste, reabsorción radicular o perforaciones iatrogénicas, dificulta el tratamiento protésico y requiere un abordaje multidisciplinario para conseguir resultados óptimos y estables a largo plazo. Pues el fragmento coronal se encuentra con movilidad y no tiene suficiente estructura radicular para retenerse. La porción radicular es capaz de soportar una restauración, pero se complica la preparación por la poca visibilidad y acceso⁹. Estos problemas son la causa de muchas extracciones dentarias, pues ninguno de los segmentos puede ser retenido, teniendo así un pronóstico reservado^{9,12,19}.

Existen diversas técnicas o métodos que permiten exponer tejido dental sano y la posterior rehabilitación y función del órga-

no dental afectado. Entre ellos se encuentran la gingivectomía, técnica que conlleva compromiso de tejido gingival; colgajo de reposición apical con o sin reducción ósea, a través del cual se puede realizar osteotomía u osteoplastia. Otra técnica es la extrusión ortodóncica y erupción forzada mediante ortodoncia, que puede ser lenta o rápida; lo que implica mayor tiempo y costo del tratamiento^{5,6,19}. La extrusión quirúrgica intencional es una técnica conservadora, por lo que fue de primer escoge^{9,12-15}. Dicha técnica la introdujo Tegsjö *et al.*^{13,19}, en 1978, para los dientes fracturados por un traumatismo. A través de esta técnica es sencillo conseguir tejido dentario supracrestal sin eliminar tejido de soporte¹³. La técnica consiste en extruir quirúrgicamente el diente sin dañar las tablas óseas, posicionándolo a nivel coronal a través de la ferulización con los dientes adyacentes y sutura interdental. El principio básico de la técnica, es movilizar la zona afectada a una posición supragingival¹³. La principal indicación es en dientes o restos radiculares con pronóstico reservado o incierto que cumplan con las características de ser monorradiculares, rectos y cónicos^{1-4,9,12,13,17}. Kockich *et al.*,¹⁴ establece seis criterios para valorar si un diente puede tratarse con extrusión quirúrgica o de lo contrario debe extraerse. Se debe tener en cuenta la longitud y forma de la raíz, el nivel de la fractura, importancia relativa del diente, estética y pronóstico endodóntico-periodontal.

A través esta técnica se conservó el órgano dental 2-2 en cavidad oral, con la consecuente exposición de tejido dental sano, que permitió la preparación biomecánica del conducto radicular y rehabilitación protésica, sin eliminar tejido óseo. Se logró reestablecer la función estética y regeneración biológica de los tejidos por medio de la cicatrización de las fibras periodontales. No se registraron eventos adversos durante todo el proceso. Es importante destacar que la colaboración del paciente en estos casos, así como el conocimiento y la técnica efectuada por el operador son clave en el éxito del tratamiento. El paciente manifestó estar satisfecho con los resultados, ya que mantuvo el órgano dental afectado en boca.

Conclusión

El abordaje de lesiones traumáticas a través de la técnica de extrusión quirúrgica intencional de alargamiento coronario, es una alternativa de tratamiento a la exodoncia, pues permite la conservación del órgano dental en cavidad oral por más tiempo y a la

vez se restablece la función biológica, estética y funcional.

Referencias bibliográficas

1. Karhade I, Gulve MN. Management of Horizontal Root Fracture in the Middle Third via Intraradicular Splinting Using a Fiber Post. *Case Rep Dent.*;2016:1-5. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/9684035>
2. Choi Y, Hong S-O, Lee S-R, Min K-S, Park S-J. Healing after horizontal root fractures: 3 cases with 2-year follow-up. *Restor Dent Endod.* 2014;39(2):126. DOI: <https://doi.org/10.5395/rde.2014.39.2.126>
3. Bansal R, Chowdhary P, Gurtu A, Mehrotra N, Kishore A. Splinting of Longitudinal Fracture: An Innovative Approach. *Case Rep Dent.* 2016 ;2016:1-8. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/5083874>
4. Serra-Pastor B, Peñarrocha-Diago M, Agustín-Panadero R. Treatment and restoration of adult dentoalveolar trauma: A clinical case report. *J Clin Exp Dent.* 2016 ;8(5):4. DOI: <https://doi.org/10.4317/jced.52990>
5. Herrera AC. Diagnóstico y tratamiento de las fracturas corono radiculares complicadas en dientes permanentes. Tesis doctoral. Bogotá. Universidad Nacional de Colombia; 2015. 65 p.
6. Mallqui-Herrada LL, Hernández-Añaños JF. Traumatismos dentales en dentición permanente. *Rev Estomatológica Hered.* 2014 ;22(1):42. DOI: <https://doi.org/10.20453/reh.v22i1.158>
7. Zambrano G, Rondón R, Sogbe R. Fracturas Coronarias de dientes permanentes y alternativas de tratamiento. *Rev Latinoam Ortod y Odontopediatría.* 2012. 1-32. Disponible en: <https://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2012/art-34/>
8. Ortega A, Herrera L, Díaz C. Diagnóstico Nacional de Salud Bucal. San Salvador. Ministerio de Salud. 2012. 45 p. Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/otrosdoc/diagnostico_nacional_salud_bucal.pdf
9. Pico A, Nieves C, González E, Martínez MR, Soca L. Extrusión dentaria en el tratamiento de una fractura mixta. *Medisan.* 2008; 12(2):2-4. Disponible en: <https://studylib.es/doc/6667246/extrusion-dentaria-en-el-tratamiento-de-una-fractura-mixta>
10. Thakur A, Arora KS, Kaur K, Dahiya S. Management of subgingivally fractured maxillary anterior tooth: a multidisciplinary approach. *BMJ Case Rep.* el 18 de julio de 2019;12(7):e231036. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-231036>

11. Alvarado-Núñez A, Ramírez-Duarte S, Nieto-Ramírez A, García-Contreras R. Alargamiento de corona estético previo a rehabilitación protésica. Informe de caso. Rev clínica periodoncia, Implantol y Rehabil oral. 2018;11(3):170–2. DOI: <https://doi.org/10.4067/s0719-01072019000100053>
12. Rivero J, Meltzer B, Castiñera A. Extrusión guiada: Puesta al día y nueva técnica invisible. Ortod Esp. 2010; 50(4):517–23. Disponible en: <https://www.ortodonciarivero.com/wp-content/uploads/2018/07/extrusionGuiada.pdf>
13. Escudero-Castaño N, García-García V, Bascones-Llundain J, Bascones-Martínez A. Alargamiento coronario, una necesidad de retención protésica, estética y anchura biológica. Av Odontostomatol. 2007;23(4):171–80. DOI: <https://doi.org/10.4321/s0213-12852007000100003>
14. Díaz O. Extrusión quirúrgica intencional a 180o. Presentación de caso clínico. Rev Mex Periodontol. 2014;5(2):60-64. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2014/mp142d.pdf>
15. Ferrando R, Ferrando Á, Ballester J, Bravo L. Extrusión Ortodóncica: LLave para la restauración de fracturas. Ortod Esp. 2015;53(2):43–9. Disponible en: <https://docplayer.es/29523193-Extrusion-ortodoncica-llave-para-la-restauracion-de-fracturas-radiculares-a-proposito-de-un-caso.html>
16. Díaz J, Barrera V, Jans A, Zaror C. Abordaje clínico de un incisivo maxilar permanente con fractura corono radicular compleja mediante reimplante intencional. Int J Odontostomat. 2014;8(2):299–307. DOI: <https://doi.org/10.4067/s0718-381x2014000200024>
17. Kumar G, Verma N, Parashar S. Management of Subgingival Root Fracture with Decoronation and Orthodontic Extrusion in Mandibular Dentition: A Report of Two Cases. Contemp Clin Dent. 2019;10(3):554–557. DOI: [10.4103/ccd.ccd_736_18](https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_736_18)
18. Mohammad Z, Penmetcha S, Bagalkotkar A, Namineni S. A Novel Approach to extrude Subgingivally Fractured Tooth using Customized Removable Appliance. Int J Clin Pediatr Dent. 2018;11(1):53-57. DOI: [10.5005/jp-journals-10005-1484](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1484)
19. Alargamiento quirúrgico de corona clínica. Guatemala. 2010. Disponible en: https://www.academia.edu/10354187/Alargamiento_quirurgico_de_corona_clinica_Por_el_Dr._Jose_Manuel_Lopez_R
20. Andreasen J, Bakland L, Flores M, Andreasen F, Andersson L. Traumatic Dental Injuries: 3rd Edition. Global editorial Office. 2012. 104 p.

Artículo original

Relación de la alimentación y el desarrollo de enfermedades en prematuros

DOI [10.5377/alerta.v3i2.9513](https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9513)

Ruth Salinas de Romero¹
Astrid Leticia Erazo Sánchez²

1,2. Universidad Evangélica de El Salvador, San Salvador, El Salvador.

*Correspondencia

✉ ruth.salinas@uees.edu.sv

1  0000-0003-2548-89651



ACCESO ABIERTO

Relationship of Feeding with the Development of Diseases in Premature Infants

Citación recomendada:

Salinas de Romero R, Erazo Sánchez AL. Relación de la alimentación y el desarrollo de enfermedades en prematuros. *Alerta*. 2020;3(2):64-71. DOI <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9513>

Contribución de autoría:

RSDR¹ Revisión de documento, corrección, seguimiento y evaluación de la investigación y del artículo. ALES² Elaboración del protocolo, recolección de datos y elaboración de informe final y del artículo.

Recibido:

2 de marzo de 2020

Aceptado:

11 de mayo de 2020

Publicado:

7 de julio de 2020

Conflicto de intereses:

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Resumen

Introducción. El uso de sucedáneos de leche materna se asocia a un mayor riesgo de presentar enfermedades respiratorias, diarreicas y peso inadecuado; además, provoca complicaciones a corto y largo plazo en la salud del lactante. **Objetivo.** Evaluar la relación de la alimentación con el desarrollo de enfermedades en prematuros atendidos en la red de salud del Sistema Básico de Salud Integral del departamento de La Libertad. **Metodología.** Estudio cuantitativo con diseño de casos y controles. La muestra fue de 64 casos y 64 controles, siendo los casos niños que recibieron fórmula, y los controles niños con lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad corregida. **Resultados.** Se encontró un OR de 2.435 (IC95% 1.197 – 4.958) para resfriado común; OR de 4.081 (IC95% 1.506 – 11.061) para neumonía; OR de 1.623 (IC95% 0.734 – 3.592) para diarrea; OR de 1.306 (IC95% 0.637 – 2.677) para peso inadecuado a los 6 meses de edad corregida y OR de 1.567 (IC95% 0.678 – 3.622) para peso inadecuado al año de edad corregida, siendo no significativos estos 3 últimos datos. **Conclusiones.** Los niños alimentados con sucedáneos de la leche materna presentan un riesgo mayor de padecer neumonía y resfriado común en comparación con los prematuros que recibieron lactancia exclusiva hasta los 6 meses de edad corregida. El riesgo de presentar diarreas y peso inadecuado no fue significativo; sin embargo, desde el punto de vista clínico, sí ejerce un impacto negativo la alimentación con sucedáneos sobre las diarreas y el incremento de peso.

Palabras clave

Sustitutos de la Leche Humana, Recién Nacido Prematuro, Factores de Riesgo.

Summary

Introduction: Bottle-feeding is associated with a higher risk of respiratory illnesses, diarrhea, and low weight. In addition, it produces short- and long-term complications in the newly born. **Objective:** To evaluate the relationship of feeding with the development of diseases in premature children treated in the health network of the Sistema Basico de Atencion Integral in the department of La Libertad. **Methodology:** Quantitative focus, and design of cases and controls. The group sample consisted of 64 cases and 64 controls. The cases were premature children who were bottle fed, and the controls were premature children who were exclusively breast fed until 6 months of age corrected. **Results:** Found a 1.623 OR with 95% CI of 0.734 – 3.592 for diarrhea; however, the number is not significant. 2.435 OR with 95% CI of 1.197 – 4.958 for common cold shows 2 times bigger risk in bottle-fed premature children. 4.081 OR with 95% CI of 1.506 – 11.061 for pneumonia shows 4 times bigger risk in bottle-fed children. 1.306 OR with 95% CI of 0.637 – 2.677 for underweight at 6 months of age corrected, and 1.567 OR with 95% CI of 0.678 – 3.622 for underweight at 1 year of age corrected; both numbers are not significant. **Conclusions:** The children fed with breast-milk substitutes presented a higher risk for pneumonia and common cold compared with the premature children who were breast fed until 6 months of age corrected. The risk for diarrhea or inappropriate weight was not significant; however, from a clinical point of view, bottle-feeding has an adverse impact on diarrhea and weight gain.

Keywords

Breast-milk substitutes, Premature infant, Risk Factors

Introducción

La prematuridad es definida como el nacimiento previo a las 37 semanas de gestación. De acuerdo con la edad gestacional (EG), el nacimiento prematuro se puede clasificar en prematuros extremos (menos de 28 semanas), muy prematuros (entre 28 a 32 semanas) y prematuros tardíos (32 a 37 semanas)¹. Posterior al nacimiento, la edad cronológica del prematuro deberá corregirse, para su monitoreo antropométrico, nutricional y del desarrollo².

El bajo peso al nacer puede ser consecuencia de un parto prematuro. Un recién nacido que pesa menos de 2500 gramos tiene bajo peso al nacer (BPN); si pesa entre 1000 a 1500 gramos, es muy bajo peso (MBPN); y aquellos con peso inferior a 1000 gramos son extremadamente bajo peso (EBPN)^{3,4}. La mortalidad varía según el peso y la edad gestacional, siendo mayor en prematuros extremos y con extremadamente bajo peso; desciende en la medida que avanza su edad gestacional y aumenta su peso⁵.

En el año 2013, a nivel mundial, de las 6.3 millones de muertes estimadas de niños menores de cinco años, las complicaciones del nacimiento prematuro representaron 965 000 muertes durante los primeros 28 días de vida y 125 000 muertes adicionales entre el primer mes y los cinco años⁶. Más de tres cuartas partes de esas muertes podrían prevenirse con atención preconcepcional y durante el posparto⁷.

Los recién nacidos menores de 32 semanas gestacionales son incapaces de lactar al no presentar coordinación en el reflejo de succión-deglución⁸, por lo que en las unidades de cuidados intensivos neonatales son alimentados con fórmula para prematuros, hasta su alta hospitalaria; incluso pueden ser indicado en circunstancias especiales, tal es el caso de desnutrición e hipoprecimiento^{2,3}.

Sin embargo, la implementación de sucedáneos de leche materna, presentados como sustitutos parciales o totales de leche materna⁹, implica riesgo a la salud del lactante. Muchos estudios indican que las muertes por diarreas y neumonía son más frecuentes en niños alimentados con sucedáneos y que podrían reducirse implementando lactancia exclusiva hasta los 6 meses³. Sin embargo, muchas madres no tienen o no consideran como opción la lactancia materna exclusiva, ya sea por diferentes problemas o mitos que se dan alrededor de la lactancia materna. Es por esto que se reduce la cantidad de niños alimentados con lactancia materna exclusiva.

Según datos del Ministerio de Salud (Minsal), en el año 2014, la prematuridad fue

responsable del 44.3 % de muertes neonatales¹⁰. Desde enero a agosto de 2017, el índice de prematuridad a nivel nacional fue de 8.3 %, siendo San Salvador el departamento con mayor índice, registrando 11.59 %; La Libertad cuantificó un 8.61 %¹¹.

Los *Lineamientos técnicos de atención a prematuros* garantizan la atención integral a dicho grupo poblacional², donde se incluyen las recomendaciones sobre el tipo de alimentación, aplicando la *Ley de Promoción, Protección y Apoyo de Lactancia Materna*. Dicha ley promueve la conservación de lactancia exclusiva hasta los 6 meses, así como la regulación de sucedáneos de leche materna¹², con el fin de garantizar e incrementar los niños alimentados con lactancia exclusiva y asimismo reducir la morbimortalidad en los niños.

En El Salvador no se registran estudios sobre el riesgo que tienen los prematuros alimentados con fórmula de desarrollar enfermedades diarreicas, respiratorias y peso inadecuado. Por esta razón se plantea el presente estudio que tiene como objetivo evaluar el tipo de alimentación que reciben los lactantes prematuros atendidos en los diferentes establecimientos del Sistema Básico de Salud Integral (SIBASI) La Libertad, como factor de riesgo de enfermedades diarreicas, respiratorias y peso inadecuado.

Metodología

Diseño del estudio

Estudio de casos y controles, donde se evaluó el tipo de alimentación brindada a prematuros y sus riesgos en la salud de los lactantes, en los establecimientos del Primer Nivel de Atención del SIBASI La Libertad, que abarca 22 municipios del departamento de La Libertad.

Contexto

Según las estadísticas vitales obtenidas a través de la plataforma virtual de Morbi-Mortalidad en la Web (SIMMOW) del Minsal, entre enero a diciembre de 2017, se registraron 877 nacimientos prematuros en el departamento de La Libertad, de los cuales 539 fueron niños prematuros de muy bajo peso. Estas cifras incluyen todas las instituciones que integran el Sistema Nacional Integrado de Salud, entre ellas el Minsal, Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS), Bienestar Magisterial, Sanidad Militar y hospitales privados¹³. En el estudio se tomaron únicamente los registros de los prematuros correspondientes al Minsal.

Participantes

Se aplicó la fórmula de comparación de dos proporciones para el cálculo de sujetos necesarios¹⁴, estimando una muestra representativa de 62 casos y 62 controles. En el estudio participaron 64 casos y 64 controles, siendo un total de 128 prematuros. Se empleó muestreo no probabilístico de tipo consecutivo¹⁴, puesto que se seleccionaron los registros que cumplían únicamente con los criterios de inclusión.

Para los casos se incluyeron a pacientes que fueran pretérmino de 1 año de edad corregida, alimentados con sucedáneos de leche materna hasta los 6 meses de edad corregida, nacidos en el año 2017. También se tomó en cuenta solamente aquellos con peso menor a 2000 gramos, que estuvieran inscritos en el Programa de Prematuros del Minsal en el SIBASI de La Libertad.

Para los controles se incluyeron a los pacientes pretérmino con edad corregida de 1 año, alimentados con lactancia exclusiva hasta los 6 meses de edad corregida; nacidos durante el año 2017. En cuanto al peso, solo se tomaron aquellos con un peso inferior de 2000 gramos. Finalmente, todos los prematuros tenían que estar inscritos en el Programa de Prematuros del Ministerio de Salud en el SIBASI de La Libertad.

Se excluyeron de los casos y los controles los pacientes con malformaciones congénitas, intolerancia a la lactosa, hipotiroidismo congénito, trastornos de hipersensibilidad que afecten el sistema respiratorio (asma bronquial) y pacientes con criterios macro-sómicos (madres con diabetes mellitus y diabetes gestacional).

La edad corregida del prematuro se obtuvo restando a cuarenta semanas (duración de un parto de término), la edad gestacional del prematuro al nacer. Este valor corresponde al ajuste de la prematuridad². Así, a cada prematuro se le calculó la fecha en la que cumplía el año de edad corregida, respecto a la fecha de su nacimiento.

VARIABLES

Los datos se obtuvieron de expedientes clínicos. Para la recolección de los datos se utilizó un instrumento con las siguientes variables: sin lactancia, lactancia materna exclusiva, enfermedades diarreicas, resfriado común, neumonía y peso inadecuado a los 6 meses y al año de edad corregida.

Fuente y selección de datos

Los datos se obtuvieron a partir del Sistema de Morbi-Mortalidad en la Web del Minsal.

Posteriormente, se creó una matriz de datos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2013, donde se tomaron en cuenta las características de edad gestacional, peso al nacer, número de controles, lactancia exclusiva, sin lactancia, diarrea, resfriado común, neumonía y peso inadecuado.

La base de datos tenía un total de 141 participantes, de los cuales se excluyeron 13 participantes por falta de información en las variables de tipo de alimentación. El análisis se realizó tomando en cuenta un total de 128 prematuros.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos, el programa utilizado fue *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versión 23, donde se codificó la base de datos y se sometieron a análisis estadístico las distintas variables para obtener datos descriptivos e inferenciales.

Se utilizó la prueba de *Odds Ratio* (OR) con su respectivo intervalo de confianza de 95 %, para la estimación de riesgo de presentar la enfermedad. Se sometieron a análisis las variables categóricas de tipo de alimentación (casos/controles) en contraste con presencia de enfermedades diarreicas, resfriado común, neumonía, peso inadecuado a los 6 meses y al año de edad corregida.

Además, se aplicó la prueba de chi-cuadrado para verificar la relación entre la variable cuantitativa de frecuencia de episodios (diarrea/resfriado/neumonía) y variable cualitativa de la condición de alimentación (casos/controles). Se usó la prueba exacta de Fisher para analizar las variables cualitativas de peso inadecuado vs el tipo de alimentación. Ambas pruebas determinaron la significancia de los resultados con un valor de $p < 0.05$.

Aspectos éticos

Este estudio cuenta con la autorización correspondiente por la Coordinación del SIBASI de La Libertad. Se garantizó la confidencialidad de los participantes; asimismo, se respetaron los principios éticos de investigación. A cada participante se le asignó un correlativo y la información fue manejada exclusivamente por las autoras. Este estudio fue de «riesgo mínimo», ya que se revisaron los registros de expedientes clínicos, por lo que no se influyó en la integridad física, psicológica o social de los participantes¹⁵.

Resultados

Se analizaron los datos y se obtuvieron resultados descriptivos. Además, se realizaron

análisis de asociación a las variables consideradas anteriormente. A continuación, se exponen los datos encontrados.

Dentro de los datos descriptivos se tiene que los 128 prematuros que participaron

en el estudio, poseían una edad gestacional entre 26 y 36 semanas (promedio de 32.4; desviación estándar de 2.4); y un peso entre 1010 y 1997 gramos (promedio de 1665.6; desviación estándar de 247.7).

Tabla 1. Promedio de la edad gestacional, peso al nacer, talla al nacer y número de controles infantiles en prematuros.

Parámetro	Casos		Controles		Total	
	N	Desviación estándar	N	Desviación estándar	N	Desviación estándar
Promedio de semana gestacional al nacer	32.6	2.2	32.3	2.6	32.4	2.4
Promedio de Peso al nacer (gr)	1750.1	191.7	1581.0	269.2	1665.6	247.7
Promedio de Talla al nacer (cm)	42.0	2.2	40.3	2.6	41.1	2.5
Promedio de controles a los 6 meses de edad corregida	5.4	1.3	5.3	1.3	5.3	1.3

Fuente: SIBASI La Libertad 2017.

Figura 1. Presencia de enfermedad vs condición de alimentación en prematuros al año de edad corregida, SIBASI, La Libertad, El Salvador, 2017

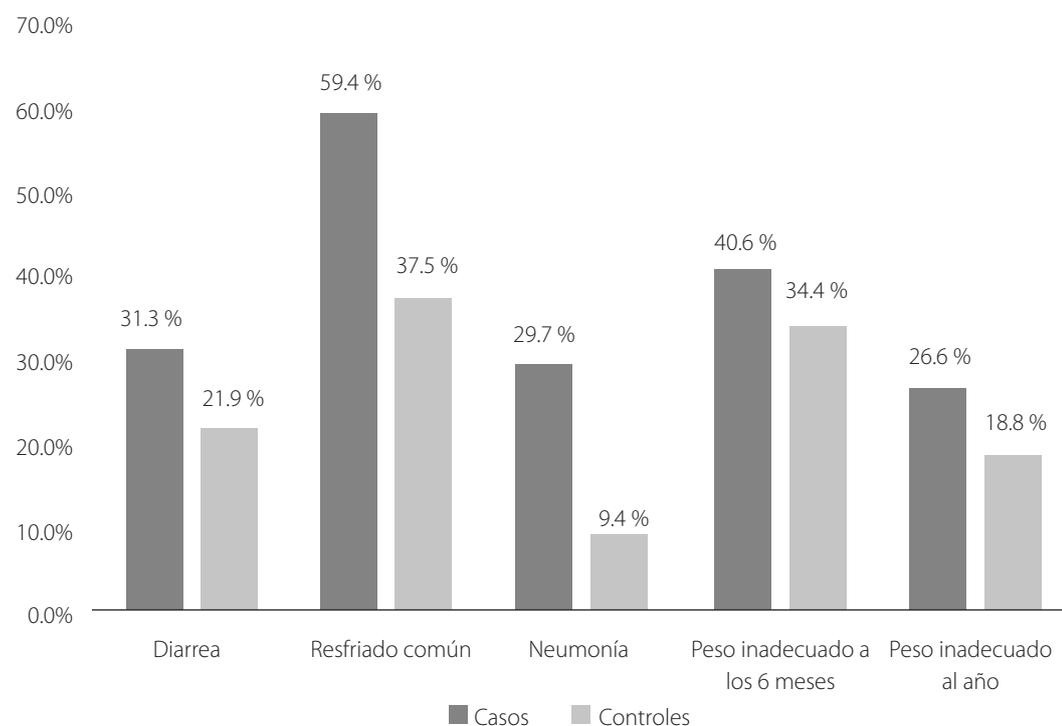


Tabla 2. Estimación de riesgo de padecer enfermedades, implementando sucedáneos de leche materna, SIBASI 2017

Condición	OR	Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
Diarreas	1.6	0.7	3.5
Resfriado común	2.4	1.2	5.0
Neumonías	4.1	1.5	11.0
Peso inadecuado a los 6 meses de edad corregida	1.3	0.6	2.7
Peso inadecuado al año de edad corregida	1.6	0.7	3.6

Fuente: SIBASI La Libertad 2017.

En la tabla 1 se muestran datos generales respecto a los prematuros registrados en el SIBASI La Libertad. Estos incluyen el promedio de la edad gestacional al nacer, peso al nacer, talla al nacer y número de controles hasta los 6 meses de edad corregida, con su respectiva desviación estándar para los casos y los controles. Según la edad gestacional, el promedio de los participantes del estudio se clasificaba como prematuros tardíos al poseer una media de 32 semanas de edad gestacional al nacimiento, tanto para los casos como para los controles. Según el peso al nacer, ambos grupos se clasificaron como bajo peso al nacer. Sin embargo, el grupo de casos presentó un peso promedio mayor con una diferencia de 169 gramos, con respecto a los controles; al igual que la talla, los niños pertenecientes al grupo de los casos presentó 2 centímetros más de longitud en promedio con respecto a los controles. Cabe aclarar que estos no fueron criterios para clasificarlos como casos o controles

En la figura 1, se muestran datos descriptivos respecto a la presencia de enfermedades en los casos y controles. Se evidencia un porcentaje mayor de morbilidades en los casos comparado con los controles en todas las variables estudiadas. Las diarreas representan un 31.3 % en los casos, mientras que 21.9 % en los controles, mostrando un 9.4 % más de participantes con diarrea para los casos. La presencia de resfriado común representa un 59.4 % en los casos y 37.5 % en los controles, dando una diferencia de 21.9 % de participantes resfriado común para los casos. La neumonía se presentó en un 29.7 % en los casos y 9.4 % en los controles, habiendo una diferencia de 20.3 % para los primeros. Respecto a la ganancia de peso, a los 6 meses de edad corregida, el 40.6 % de los casos y 34.4 % en los controles presentaron peso inadecuado, esto deja una diferencia de 6.2% en contra de los casos; al año de edad corregida, el 26.6 % de los casos y el 18.8 % de los controles presentaron peso inadecuado, siendo un 7.8 % más alto en los casos.

Se aplicó la prueba de Chi-cuadrado para verificar la relación entre la frecuencia de episodios (diarrea/resfriado/neumonía) y la condición de alimentación (casos/controles), obteniendo los valores de significancia para resfriado común ($p < 0.05$), neumonía ($p < 0.05$) y diarrea ($p = 0.10$). Por lo que desde el punto de vista estadístico los valores de ambas enfermedades respiratorias son significativos. Por el contrario, para la variable de diarrea, el dato no es significativo. Según la prueba de exacta de Fisher, los valores para peso inadecuado a los 6 me-

ses de edad corregida ($p = 0.10$) y al año de edad corregida ($p = 0.10$), ambos no son significativos. Desde la perspectiva de los datos descriptivos, todas las enfermedades se ven en mayor proporción para el grupo de casos con respecto a los controles; sin embargo, estas diferencias no son significativas para todas las patologías estudiadas.

En la tabla 2 se sometieron a análisis las variables categóricas de tipo de alimentación (casos/controles), en contraste con presencia de enfermedades:

Según la tabla 2, los resultados de OR indican que la alimentación con sucedáneos de leche materna en prematuros hasta los 6 meses de edad corregida, implica un riesgo de presentar diarreas (OR = 1.6, IC 95 % = 0.7 – 3.6), resfriado común (OR = 2.4, IC 95 % = 1.2 – 5), neumonía (OR = 4.1, IC 95 % = 1.5 – 11.1), peso inadecuado a los 6 meses (OR = 1.3, IC 95 % = 0.6 – 2.7) y al año de edad corregida (OR = 1.6, IC 95 % = 0.7 – 3.6).

Para resfriado común, el riesgo es 2 veces mayor en lactantes prematuros que consumen sucedáneos de leche materna, en comparación con los alimentados con lactancia exclusiva hasta los 6 meses de edad corregida. Para neumonía, el riesgo es 4 veces mayor en lactantes prematuros que tienen alimentación con sucedáneos de leche materna, en comparación con los alimentados con lactancia exclusiva.

Los resultados para las variables de diarreas y peso inadecuado a los 6 meses y al año de edad corregida, no son significativos.

Discusión

En la presente investigación se analizó el riesgo de padecer enfermedades diarreicas, respiratorias y peso inadecuado, asociado al consumo de sucedáneos de leche materna en niños prematuros de 1 año de edad corregida. En dichos resultados, se evidencia que el uso de fórmula es un riesgo para desarrollar diarreas, resfriado común, neumonía y peso inadecuado; sin embargo, sólo los datos para las enfermedades respiratorias fueron significativos.

Múltiples estudios sugieren que los lactantes alimentados con sucedáneos de leche materna enfrentan un mayor riesgo de gastroenteritis y diarrea. No obstante, son muy pocos los estudios de casos y controles que se han realizado y en especial con prematuros.

Uno de los estudios revisados fue un metaanálisis de 14 estudios de cohortes, en el que encontraron que los lactantes alimentados con fórmula o con una mezcla de fórmula y leche humana tenían 2.8 veces (IC 95 %, 2.4–3.1) más probabilidades de desarrollar

infección gastrointestinal que aquellos que fueron amamantados exclusivamente¹⁶.

Otro estudio realizado en Guinea Bissau también valoró el riesgo de presentar enfermedades diarreicas en niños no amamantados. En dicho estudio se encontró un riesgo de 1.32 veces¹⁷. En los datos obtenidos en la presente investigación, los niños tienen 1.62 veces más riesgo de presentar enfermedades diarreicas, similar al estudio realizado en Guinea. En ambos no se encontró significancia en los resultados. Esto podría deberse a que las madres están empleando adecuadas técnicas higiénicas en la preparación de fórmulas lácteas¹⁸.

Respecto a las enfermedades respiratorias, en estudios de casos y controles en Argentina¹⁹ y Porto Alegre, Brasil²⁰, indicaron que la falta de lactancia materna es un factor de riesgo para la infección aguda de las vías respiratorias inferiores, incluida la neumonía confirmada radiológicamente. Los niños no amamantados tenían 17 veces más probabilidades de ser hospitalizados por neumonía que los niños amamantados en Pelotas, Brasil. Este riesgo aumentó a 61 veces en los lactantes menores de 3 meses²¹.

Para las variables de resfriado común y neumonías, los resultados coinciden respecto a que existe un riesgo significativo de padecer infecciones respiratorias agudas en lactantes prematuros alimentados con fórmula, comparado con resultados en otros estudios, ya que en el presente estudio se encontró que el riesgo era significativo para los casos, pues se tuvo 2.4 y 4.8 más riesgo de presentar resfriado común y neumonía, respectivamente, que los controles.

En cuanto a la variable de peso inadecuado, se realizó un estudio de prevalencia en Chile que evaluó la situación alimentaria de menores de 18 meses y su relación con el estado nutricional. Entre los hallazgos, se destacó que la deficiencia de peso según la edad de los niños alimentados con sucedáneos de leche materna fue de 1.2 a 5 veces más elevada que la de los que recibían leche materna²².

Este resultado es similar a la variable de peso inadecuado estudiada en la presente investigación, que se determinó en dos momentos: a los 6 meses y un año. Pese a que el dato indica que hay riesgo de padecer desnutrición en prematuros alimentados con fórmula, no es significativo. Lo anterior se puede deber a que las fórmulas para prematuros son de contenido hipercalórico, comparado a la leche materna^{23,24}. Por tanto, habrá una ganancia de peso para la edad proporcionalmente alta, especialmente en prematuros de muy bajo peso.

La administración de fórmulas se encuentra indicada en las Unidades de Cuidados Intensivos neonatales², puesto que la mayor parte de prematuros no presentan coordinación en el reflejo de succión y deglución⁸. En El Salvador se dispone de Bancos de Leche Materna dirigidos a proveer alimentación apropiada a los prematuros de muy bajo peso^{12,25}. Por tanto, la lactancia materna deberá garantizarse durante la estancia hospitalaria y al alta^{12,26}, con el propósito de fortalecer al sistema inmune y brindarle protección ante enfermedades^{3,16}.

Al ser pocos los participantes en la investigación, no se pudo cumplir la relación de 2 controles por 1 caso; sin embargo, se cumplió con el requisito mínimo de un control por caso. Una limitante fue que no se logró obtener el tipo de fórmula administrada en los lactantes, ya que no se dispone de esta información en los expedientes clínicos. Únicamente se utilizó la variable sin lactancia materna exclusiva, para indicar que los prematuros fueron alimentados con sucedáneos de leche materna. Según los *Lineamientos técnicos de atención a prematuros* aplicado en el Minsal, se les indica fórmula especial para prematuros en caso de desnutrición o tendencia inadecuada crecimiento².

Se encontró un mayor riesgo de presentar enfermedades diarreicas, respiratorias y peso inadecuado en lactantes prematuros alimentados con sucedáneos. Por lo que se recomienda evitar el uso de fórmula en recién nacidos prematuros, para prevenir complicaciones inmediatas y a largo plazo que ponen en peligro la salud de los infantes^{3,16}. Además, se debe promover ampliamente la relactación una vez el prematuro ha sido dado de alta hospitalaria posterior al nacimiento. La lactancia materna exclusiva deberá de conservarse hasta los 6 meses de edad corregida². Sin embargo, existen condiciones especiales donde se indica el uso de sucedáneos; entre ellas destacan los recién nacidos con errores innatos del metabolismo, hijos de madres con enfermedades mentales severas, hijos de madres con VIH, hijos de madres con abuso de sustancias adictivas, entre otras. En estos casos, los prestadores de servicios de salud deberán brindar consejería y explicar el uso correcto de los sucedáneos de leche materna²⁷.

Conclusiones

La alimentación con sucedáneos de leche materna implica un riesgo de padecer diarreas; no obstante, no hay una diferencia significativa entre el consumo de fórmula y la lactancia exclusiva en prematuros de 1 año de edad corregida. Dichos resultados no ex-

cluyen la tendencia negativa que representa el consumo de sucedáneos en la morbilidad de enfermedades diarreicas.

La alimentación con sucedáneos de leche materna implica un riesgo significativo de padecer enfermedades respiratorias como el resfriado común y la neumonía, para prematuros de 1 año de edad corregida.

La alimentación con sucedáneos de leche materna implica un riesgo de padecer peso inadecuado en prematuros a los 6 meses de edad corregida y al año de edad corregida. Pese a que la comparación de administrar lactancia exclusiva comparado con el uso de sucedáneos hasta los 6 meses de edad corregida, no demuestra una diferencia significativa; existe una clara tendencia de un efecto negativo en el peso de los lactantes.

Agradecimientos

A Lic. Interiano, coordinador del Programa de Prematuros del SIBASI La Libertad, por su asesoría técnica y ayuda para el acceso a la información. Al Dr. Héctor Castillo, coordinador de Investigación, Facultad de Medicina de la Universidad Evangélica de El Salvador, por su asesoría metodológica.

Referencias bibliográficas

1. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth. Eds CP Howson, MV Kinney, Je Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433_eng.pdf?sequence=1
2. Ministerio de Salud. Lineamientos técnicos para la atención integral en salud del prematuro con peso menor de dos mil gramos al nacer. San Salvador, El Salvador. 2013. Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_atencion_prematuro_con_peso_menor_al_nace_v2.pdf
3. OMS/OPS. La alimentación del lactante y del niño pequeño. Washington, D.C. Organización Mundial de la Salud. 2010. 107 p. Disponible en: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/IYCF_model_SP_web.pdf
4. Starvis R. Recién nacidos prematuros. Merck Sharp & Dohme Corp. 2017. Fecha de consulta: 29 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-professional/pediatr%C3%ADa/problemas-perinatales/reci%C3%A9n-nacidos-prematuros>
5. Rellán S, García C, Aragón M. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Neonatología. 2da. Edición. Madrid. Asociación Española de Pediatría; 2008. Capítulo 8, El recién nacido prematuro. 68 – 76. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf
6. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, UNICEF. El nacimiento prematuro es ahora la principal causa de muerte en niños pequeños. Organización Mundial de la Salud. 2014. Fecha de consulta: 30 de mayo de 2020. Disponible en: https://www.who.int/pmnch/media/events/2014/wpd_release_es.pdf
7. OMS. Nacimientos prematuros. Organización Mundial de la Salud. 2018. Fecha de consulta: 30 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
8. Rendon M, Serrano M. Fisiología de la succión nutritiva en recién nacidos y lactantes. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2011; 68(4). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462011000400011
9. WHO. International code of marketing of breast-milk substitutes. Geneva. World Health Organization. 1981. 24 p. Disponible en: https://www.who.int/nutrition/publications/code_english.pdf
10. CALMA. Foro Nacional de Prevención y Atención Integral de la Prematurez. Centro de Apoyo a la Lactancia Materna. 2015. Fecha de consulta: 5 de junio de 2019. Disponible en: <http://www.calma.org.sv/noticias/?id=300>
11. Ministerio de Salud. V Foro Nacional de la Prevención y Atención de la Prematurez. Ministerio de Salud. 2017. Fecha de consulta: 5 de junio de 2019. Disponible en: <https://www.salud.gob.sv/17-11-2017-v-foro-nacional-de-la-prevencion-y-atencion-de-la-prematurez/>
12. Ley de Promoción y Protección y Apoyo a la Lactancia Materna. El Salvador. 12 de agosto de 2013.
13. Ministerio de Salud de El Salvador. SIMMOW. Sistema de morbimortalidad en línea. 2019.
14. Argimon J, Jiménez J. Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica. 4 Ed. Barcelona. Elsevier; 2013. 402 p.
15. Ministerio de Salud. Política Nacional de Investigación para la Salud. San Salvador, El Salvador. 2017. Disponible en: http://ins.salud.gob.sv/wp-content/uploads/2017/11/Pol%C3%ADtica_Nacional_de_Investigaciones.pdf
16. Stuebe A. The Risk of Not Breastfeeding for Mothers and Infants. Rev Ostet Gynecol. 2009; 2(4): 222–231. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2812877/>

17. Molbalk K, Jensen H, Ingholt L, Aaby P. Risk factors for diarrheal disease incidence in early childhood: a community cohort study from Guinea-Bissau. *Am J Epidemiol*. 1997; 146(3): 273-282. DOI: [10.1093/oxfordjournals.aje.a009263](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009263)
18. Han AM, Nwe OO, Aye T, Hlaing T. Personal toilet after defaecation and the degree of hand contamination according to different methods used. *J Trop Med Hyg* 1986; 89(5): 237–241. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2948025/>
19. Cerqueiro MC, Murtagh P, Halac A, Avila M, Weissenbacher M. Epidemiologic risk factors for children with acute lower-respiratory infection in Buenos Aires, Argentina: a matched case-control study. *Rev Infect Dis* 1990;12: 1021–1028. DOI: [10.1093/clinids/12.supplement_8.s1021](https://doi.org/10.1093/clinids/12.supplement_8.s1021)
20. Victora CG, Fuchs SC, Flores JAC, Fonseca W, Kirkwood B. Risk factors for pneumonia among children in a Brazilian metropolitan area. *Pediatrics* 1994; 93: 977–985. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8190587/>
21. Cesar JA, Victora CG, Barros FC, Santos IS, Flores JA. Impact of breast feeding on admission for pneumonia during postneonatal period in Brazil: nested case-control study. *BMJ* 1999; 318: 1316–1312. DOI: [10.1136/bmj.318.7194.1316](https://doi.org/10.1136/bmj.318.7194.1316)
22. Castillo C, Atalah E, Riumalló J, Castro R. Lactancia natural y estado nutricional del lactante chileno. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1995; 119(6): 494-502. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/15519>
23. Agostini C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T et al. Enteral nutrient supply for preterm infant: Commentary from the European of Pediatric, Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50: 85 – 91. DOI: [10.1097/MPG.0b013e3181adaee0](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181adaee0)
24. Mena P, Milad M, Vernal P, Esclante MJ. Nutrición intrahospitalaria del prematuro. *Rev Chil Pediatr*. 2016; 87(4):305-321. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v87n4/art13.pdf>
25. Ministerio de Salud. Lineamientos técnicos para la implementación y operativización de bancos de leche humana y centros recolectores. San Salvador, El Salvador. 2017. Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_tecnicos_implementacion_bancos_de_leche_humana_v1.pdf
26. Ministerio de Salud. Norma técnica en lactancia materna en los hospitales. San Salvador, El Salvador. 2019. Disponible en: <http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/norma/normalactanciamaternahospitales2019.pdf>
27. Ministerio de Salud. Reglamento de la ley de promoción, protección y apoyo a la lactancia materna. San Salvador, El Salvador. 2015. Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/reglamento/reglamento_ley_promocion_y_apoyo_lactancia_materna.pdf

Adherencia a los principios de OMS en el manejo del dolor posoperatorio en cirugía electiva

DOI [10.5377/alerta.v3i2.9741](https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9741)

Susana Patricia Erazo Salas¹, Javier Isaac Molina Velásquez²

1. Hospital ISSS Amatepec, Soyapango; Hospital El Salvador, San Salvador, El Salvador.
2. Hospital Nacional "Dr. Jorge Arturo Mena", Santiago de María, Usulután, El Salvador. Hospital Regional ISSS, San Miguel, San Miguel, El Salvador.

*Correspondencia

✉ javier_molina100@hotmail.com

1. ☎ 0000-0002-1179-0875

2. ☎ 0000-0002-0520-2707



ACCESO ABIERTO

Adherence to the WHO's Principles in the management of Post-Surgical Pain in Elective Surgery.

Citación recomendada:

Erazo-Salas SP, Molina-Velásquez JI. Adherencia a los principios de OMS en el manejo del dolor posoperatorio en cirugía electiva. *Alerta* 2020;3(2):72-78. DOI [10.5377/alerta.v3i2.9741](https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9741)

Recibido:

19 mayo de 2020

Aceptado:

16 julio de 2020

Publicado:

29 de julio de 2020

Contribución de autoría:

SPES¹: Concibió el estudio y contribuyó en la adquisición de datos. SPES¹ y JIMV²: diseñaron el estudio, realizaron la tabulación, interpretaron, análisis de datos y escribieron el manuscrito del artículo. Todos los autores contribuyeron a la discusión, revisión y aprobación del manuscrito final.

Conflicto de interés:

Los autores no tienen conflicto de interés

Resumen

Introducción. La Organización Mundial de la Salud elaboró el manual "Alivio del dolor en el cáncer" que proponía 5 recomendaciones para la analgesia. Se han hecho modificaciones para adaptarlo al manejo del dolor agudo en sentido inverso, de más severo a más leve, pero los principios fundamentales se mantienen. **Objetivo.** Determinar la tasa de adherencia a los principios de la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud en el manejo del dolor agudo posquirúrgico en cirugía electiva. **Metodología.** Diseño transversal descriptivo, en pacientes de cirugía mayor electiva del Hospital Nacional Rosales durante el periodo del 1 de agosto al 31 de octubre de 2018. Se compararon las indicaciones al momento del alta de la analgesia posoperatoria con el estándar, se recolectaron los datos a partir de la revisión de expedientes y se calculó el índice kappa. **Resultados.** De 360 pacientes incluidos, la modalidad quirúrgica electiva más utilizada fue ingreso hospitalario (75.3 %). Un total de 215 pacientes (59.7 %) recibieron anestesia general. El índice de concordancia kappa para la adherencia a los principios analgésicos fue pobre en los cuatro momentos medidos, con una tasa de adherencia del 0 % y no uso de escala analgésica para evaluar el dolor. **Conclusión.** En los momentos posquirúrgicos mediano e inmediato, pese a que se utilizó escala para valorar la severidad del dolor, los medicamentos analgésicos no fueron los ideales o no fueron utilizados en las combinaciones recomendadas, prevaleciendo la monoterapia.

Palabras claves

Dimensión del dolor, dolor posoperatorio, Organización Mundial de la Salud, El Salvador.

Abstract

Introduction. The World Health Organization, prepared a manual: "Pain Relief in Cancer" which proposed 5 recommendations for analgesia. Modifications have been made to the initial approach for management of acute pain, which goes in the opposite direction: from more severe to milder, but the fundamental principles remain. **Objective.** To learn about the adherence to the principles of the WHO's analgesic scale in the management of post-surgical pain in elective surgery at the Rosales National Hospital (Hospital Nacional Rosales) in the period from August 1st, 2018 to October 31st, 2018. **Methodology.** Descriptive, cross-sectional design study of patients of elective major surgery at the Hospital Nacional Rosales during the period of August 1st to October 31st. The post-surgery indications provide at the hospital discharge time, were compare with the standards, data were collected from the reviewing of clinical records, and Kappa index was calculated. **Results.** Of 360 patients included in the study, it was found that the most widely used elective surgical modality was hospital admission (75.3%). A total of 215 (59.7%) patients received general anesthesia. The kappa concordance index for adherence to the WHO's analgesic principles for the management of post-surgical pain was poor at the Hospital Nacional Rosales, at the four measured moments, with an adherence rate of 0%, and no use of an analgesic scale to assess the pain. **Conclusion.** In the post surgical moments mediate and immediate, despite the fact that a scale was used to assess the severity of pain, analgesic medications were not were ideal or were not used in the recommended combinations, monotherapy prevailing.

Keywords

Pain Measurement, postoperative pain, World Health Organization, El Salvador.

Introducción

Los protocolos del manejo del dolor agudo posoperatorio datan de protocolos del manejo del dolor en los pacientes con cáncer a cargo de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁻³. El abordaje del dolor propuesto por la OMS tiene 5 recomendaciones, que son la piedra angular para el adecuado manejo de la analgesia²⁻⁶. La administración debe realizarse por vía oral (cuando sea posible su uso), con reloj en mano (intervalos fijos y regulares), se debe utilizar la escalera analgésica (analgésicos prescritos de acuerdo a la intensidad del dolor evaluada por una escala de intensidad)^{2,3}, debe administrarse según el sujeto (dosis individualizadas y adaptadas) y debe darse una atención al detalle^{3,6}.

La escala consiste en unos peldaños que ilustran el proceso de selección de un fármaco específico para un tipo de dolor determinado en función de la intensidad del mismo¹¹. Existen estudios que validan la escala analgésica y la adherencia, yendo desde el 69 hasta el 87.5 %⁷⁻¹⁰.

Posterior a 1984 se han hecho muchos descubrimientos alrededor de la fisiología del dolor, reconociendo la existencia de diferentes tipos^{4,5,12}, planteando la necesidad de modificar o adaptar la escala, siendo la etiopatogenia del dolor multimodal¹³. En el dolor posoperatorio por su instauración aguda, su abordaje inicial se trataría con un modelo de una escalera descendente⁶. Pero siempre cumpliendo las 5 recomendaciones ya descritas^{3,21-26}.

Para poder valorar la severidad del dolor en el posoperatorio, se debe tener en consideración el grado de la cirugía (menor, intermedia y mayor)⁴ y la intensidad del dolor mediante una escala de medición^{6,16-20}. El manejo del dolor inadecuado es una de las condiciones de los países en desarrollo⁴. Al ser manejado inadecuadamente puede llevar a morbilidad aumentada y hasta mortalidad, ya que se acompaña de respuestas hormonales, metabólicas y psicológicas como respuesta al trauma.

En el 2018, el Hospital Nacional Rosales (HNR), uno de los más importantes de El Salvador, se realizaron 8510 cirugías mayores, siendo 6285 cirugías electivas para hospitalización y 2225 cirugías electivas ambulatorias²⁴. Sin embargo, se desconoce la tasa de adherencia a los principios de analgesia recomendados por la OMS, por lo que el objetivo del presente estudio es determinar la tasa de adherencia a los principios de la escala analgésica de la OMS en el manejo del dolor agudo posquirúrgico en cirugía electiva.

Metodología

Estudio transversal descriptivo, de concordancia de variables categóricas, con datos provenientes de los expedientes clínicos de pacientes sometidos a cirugía electiva para hospitalización y ambulatorias del HNR, durante el periodo del 1 de agosto al 31 de octubre de 2018 ingresados en servicios de cirugía.

Se tomó como unidad de análisis las indicaciones inmediatas al momento del alta de la analgesia posoperatoria. En el estudio se incluyeron 360 pacientes sin importar la edad y sexo, que residieran en El Salvador y fueran de nacionalidad salvadoreña.

Para la selección de los pacientes primero se identificaron en los listados de cirugías realizadas electivamente, y se tomó el nombre y el número de expediente. Luego se solicitó al Departamento de Estadísticas y Documentos Médicos (ESDOMED), los expedientes de egreso, los cuales fueron revisados y verificados con los criterios de inclusión y de las variables necesarias.

Se elaboró una hoja de recolección de datos para cada expediente revisado que contenían las variables en estudio. Estas se registraron diariamente en una base de datos en Excel®. Posteriormente se realizó el análisis en el software estadístico SPSS® versión 23.

Los datos se presentaron en estadística descriptiva: variables cualitativas en frecuencias y porcentajes y las cuantitativas en medidas de tendencia central y su respectiva dispersión.

Se compararon las variables de indicaciones analgésicas, y la indicación ideal según el grado de cirugía y el momento, según la indicación en la escala de la OMS. La concordancia o adherencia se presentó por cada momento posquirúrgico utilizando el valor del índice kappa y su respectiva variabilidad por valor de p y en tasa donde el numerador fue los que le dieron la indicación correspondiente al dolor sobre el denominador la población total.

Se evaluaron los acuerdos entre la indicación del HNR contra la indicación según los principios OMS en una tabla de 2×2 y se calculó el índice kappa, teniendo como base la hipótesis nula que $k=0$.

La investigación fue sometida a evaluación ética al comité de ética de investigación del HNR, y se solicitó excepción del consentimiento informado ya que la unidad de análisis fue las indicaciones médicas escritas en los expedientes y no los sujetos en quien se indicó la analgesia. Los investigadores desarrollaron el estudio con apego a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki versión 2013, así como

también de las buenas prácticas clínicas, respetando los datos, no falsificando datos y no haciendo uso inadecuado de ellos.

Resultados

La edad media de los pacientes encontrada fue de 49.3 años (DS \pm 19). El 58.1 % eran pacientes del sexo femenino, con una relación femenino/masculino de 1.4:1. Según las modalidades quirúrgicas, el 75.3 % de los pacientes requirieron cirugía con ingreso hospitalario y el 24.7 % fueron atendidos ambulatoriamente. El tipo más utilizado de analgesia fue la general (Tabla 1).

Los procedimientos más frecuentemente encontrados fueron los de tipo abdominal, abordados por laparoscopia en el 19.4 %, de los cuales se encontraban: 58 colecistectomías, 7 apendicetomías, 2 esplenectomías, 2 funduplicaturas y 1 cirugía bariátrica. La modalidad más utilizada de re-

cuperación anestésica inmediata fue el uso de dos analgésicos opioides potentes más un antiinflamatorio no esteroideo (AINES) en el 47.8 % de los casos (Tabla 2).

La forma analgésica utilizada según especialidad en la analgesia inmediata (recuperación) fue muy diversa (Tabla 3). Al evaluar el acuerdo entre lo que se les indicó a los pacientes en la recuperación anestésica y lo que según la escala analgésica sería el ideal y la evaluación del dolor, se encontró que la concordancia es pobre, con un índice de Kappa de 0 ($p = >0.10$).

Se evaluó el acuerdo entre la indicación dada en la recuperación anestésica y la indicación ideal que debía darse siguiendo las pautas de la escalera analgésica de la OMS. La tasa de adherencia para la analgesia fue de 100 % para la evaluación por escala, usando la escala de evaluación visual de Aldrete, obteniendo todo un valor de 1. Para la analgesia fue 0 adherencia.

Tabla 1. Distribución de los sujetos según cirugía y anestesia utilizada

Área de cirugía	Anestesia utilizada		Total
	Locorregional	General	
Respiratorio	1	6	7
Digestivo	17	89	106
Genitourinario	45	14	59
Vascular	16	12	28
Óseo	39	18	57
Neurológico	0	24	24
Piel y celular subcutáneo	8	27	35
Pared abdominal	19	3	22
Endocrinología	0	21	21
Otros	0	1	1
Total	145	215	360

Tabla 2. Formas de indicación de analgesia al momento de la recuperación anestésica

Forma de analgesia en la recuperación anestésica	Frecuencia	Porcentaje
Un opioide potente	30	8.3
Dos opioides potentes	35	9.7
Dos opioides potentes + AINES	172	47.8
Un opioide potente + un opioide débil	1	.3
Un opioide potente + AINES	113	31.4
Un opioide débil + AINES	1	.3
Un AINES	7	1.9
Un opioide débil	1	.3
Total	360	100.0

Tabla 3. Forma de analgesia en la recuperación anestésica por especialidad quirúrgica

Forma de analgesia en la recuperación anestésica	Especialidad quirúrgica							Total
	Cirugía general	Ortopedia	Neurocirugía	Cirugía plástica	Urología	Coloproctología	Otros	
Un opioide potente	15	0	0	0	11	0	4	30
Dos opioides potentes	10	5	2	1	7	3	7	35
Dos opioides potentes + AINES	59	32	21	20	12	12	16	172
Un opioide potente + un opioide débil	0	0	0	0	0	0	1	1
Un opioide potente + AINES	55	9	7	7	19	7	9	113
Un opioide débil + AINES	0	0	0	0	1	0	0	1
Un AINES	5	0	0	0	1	0	1	7
Un opioide débil	0	0	0	0	0	0	1	1
Total	144	46	30	28	51	22	39	360

En relación a la indicación de analgesia en la llegada al servicio proveniente de la recuperación, al 60.6 % de los pacientes solo se les indicó un AINES; seguido de un 28.3 % con un solo opioide débil. En cuanto a la forma analgésica utilizada según especialidad, en la analgesia mediata se observó que todas las especialidades, excepto ortopedia, utilizaron un solo AINE como analgesia mediata y ortopedia utilizó un solo opioide débil. Al evaluar el acuerdo entre los analgésicos que se les indicó a los pacientes de forma mediata y lo que según la escala analgésica sería el ideal, tomando en consideración el grado de cirugía y la evaluación del dolor, se encontró que hay pobre concordancia, con un índice de Kappa de 0 ($p > 0.10$).

La tasa de adherencia analgésica con base en los principios de la escala analgésica de la OMS fue, para la evaluación por escala, de 100 %, utilizando la escala visual de Aldrete; el 100 % obtuvo un valor de 1. Para la analgesia fue 0.

En la indicación de analgesia a las 24 horas posoperatorias, al 41.7 % de los pacientes se les indicó un AINE; seguido de un 21.7 % con un opioide débil.

La forma analgésica utilizada más frecuentemente según especialidad a las 24 horas posoperatorias fue un solo AINE para todas las especialidades, excepto ortopedia y urología, que utilizaron un opioide débil. Al evaluar el acuerdo entre los analgésicos que se les indicó a los pacientes a las 24 horas y lo que según la escala analgésica sería el ideal, tomando en consideración el grado de cirugía y la evaluación del dolor, se encontró que no hay concordancia, con un índice de Kappa de 0.002 ($p > 0.10$). Dando una tasa de adherencia para la analgesia a las 24 horas según los principios de la esca-

la analgésica de la siguiente forma: para la evaluación por escala 0 % y para la analgesia 0.5 %.

En la indicación de analgesia al alta, al 51.9 % de los pacientes solo se les indicó un analgésico antipirético; seguido de un 25 % a quienes se les indicó solo un AINE. En la forma de analgesia posquirúrgica al alta contra el grado de cirugía, se observó que, en todos los grados, la forma más frecuente de indicación analgesia al alta es un analgésico antipirético.

La forma analgésica utilizada según especialidad en la analgesia al alta se pudo observar que, para todas las especialidades, dar alta con analgésico antipirético es lo más frecuente, excepto coloproctología que da alta con un AINE.

Al evaluar el acuerdo entre los analgésicos que se les indicó a los pacientes al alta y lo que según la escala analgésica sería el ideal, tomando en consideración el grado de cirugía, y el momento posquirúrgico, se encontró pobre concordancia, con un índice de Kappa de 0.009 ($p > 0.10$). Dando una tasa de adherencia para la analgesia al alta según los principios de la escala analgésica de la siguiente forma: para la evaluación por escala 0 % utilización de escala; para la analgesia 10.3 % (37 casos de 360).

En relación a la adecuación de la analgesia, al 100 % de los sujetos se les valoró la severidad del dolor en la recuperación anestésica con la Escala Visual Análoga del dolor, como parte de la evaluación con Aldrete modificada. Igualmente fue valorada a la llegada al servicio de hospitalización con la Escala Visual Análoga del dolor al 100 %, pero en las siguientes mediciones, a las 24 horas y al alta, a ninguno se le realizó evaluación del dolor con escala.

Discusión

Los principales hallazgos en esta investigación fueron la poca o nula adherencia a la escala analgésica de la OMS en el manejo del dolor agudo posoperatorio, siendo cero la adherencia analgésica en los momentos posquirúrgico inmediato, mediato (llegada al servicio) y a las 24 horas. En el momento posquirúrgico del alta, se observó una adherencia analgésica muy baja. Esto puede explicarse al compararse con otros estudios que reportan una inadecuada analgesia, atribuyendo a que el manejo del dolor agudo es aún controversial^{15,16,17}. Dichos estudios reportan pacientes con inadecuada analgesia, siendo frecuente el mal manejo del dolor moderado y en menor proporción el dolor severo posoperatorio, mostrando que aún el manejo del dolor posoperatorio sigue sin abordarse de manera integral.

En la modalidad de analgesia posquirúrgica al alta contra el grado de cirugía, se observó que, en todos los grados, la forma más frecuente de indicación analgesia al alta es un analgésico antipirético, mientras que la forma analgésica utilizada según especialidad en la analgesia al alta se pudo observar que, para todas las especialidades, indicar un analgésico antipirético al momento del alta es lo más frecuente, observándose un mal manejo del dolor, pues en muchas ocasiones la analgesia se debe indicar según el grado de cirugía, siendo importante una adecuada evaluación del dolor y manejo en el momento del alta. En la evaluación del acuerdo entre los analgésicos que se les indicó a los pacientes al alta y lo que según la escala analgésica sería el ideal, tomando en consideración el grado de cirugía, y el momento posquirúrgico, se encontró pobre concordancia, esto relacionándose con que a ninguno se le realizó evaluación del dolor con escala.

Se presentó la limitante de no haber registro en los expedientes clínicos de la utilización de una escala para valoración del dolor a las 24 horas y al alta, por lo cual fue imposible obtener un resultado concreto de esos momentos posquirúrgicos respecto a si el paciente tenía adecuado manejo del dolor. Esta falta de datos hizo que, para la identificación de la analgesia ideal a comparar, solo se hicieran con el momento posquirúrgico inmediato y mediato, ya que se disponía de registro por personal de anestesiología donde utilizaron la Escala Visual Análoga del Dolor⁴. De tal manera que los investigadores apoyados en la literatura procedente de la revisión bibliográfica asignaron los analgésicos que idealmente debieron ser indicados y se compararon con el o

los analgésicos registrados en las hojas de indicaciones del expediente clínico.

La forma analgésica utilizada de manera más frecuente, según especialidad en la analgesia inmediata, fue combinación de dos opioides potentes más un AINE, demostrando que al realizar la evaluación de la relación entre la modalidad analgésica indicada y la modalidad analgésica ideal, se encontró poca concordancia en la analgesia utilizada en el momento posquirúrgico inmediato, debido a una evaluación inadecuada del dolor posquirúrgico inmediato. La indicación analgésica utilizada según especialidad, en la analgesia mediata se observó que todas las especialidades, excepto ortopedia, utilizaron un solo AINE como analgesia mediata y ortopedia utilizó un solo opioide débil, mientras que la forma analgésica utilizada más frecuentemente según especialidad a las 24 horas posoperatorias fue un solo AINE para todas las especialidades, lo cual tomando en consideración el grado de cirugía, se debe mejorar la valoración del dolor y su posterior manejo analgésico adecuado.

Es necesario investigar las causas de no adherencia en futuras investigaciones para poder implementar medidas encaminadas a disminuir los altos índices de inadecuado dolor posquirúrgico. Así mismo, disminuir la morbimortalidad asociada a esta problemática del inadecuado manejo del dolor posoperatorio, siendo esta una de las muchas problemáticas de salud observadas en los países en vía de desarrollo.

Conclusiones

No hubo adherencia de la escala analgésica en el manejo del dolor posquirúrgico en cirugías electivas realizadas en el Hospital Nacional Rosales. La forma analgésica utilizada según especialidad en la analgesia inmediata fue muy diversa y las combinaciones analgésicas no fueron las ideales. En los momentos posquirúrgicos mediato e inmediato, pese a que se utilizó escala para valorar la severidad del dolor, los medicamentos analgésicos no fueron los ideales o no fueron utilizados en las combinaciones recomendadas, prevaleciendo la monoterapia. En los momentos de dolor posquirúrgicos, a las 24 horas y al alta, predominó la analgesia únicamente con un analgésico.

No se identificó la utilización de algún método para la indicación de los analgésicos para el manejo de dolor posquirúrgico por los residentes y especialistas de cirugía, desde el ingreso del paciente al servicio hasta el alta. Así mismo, no existió registro en expediente clínico de la valoración del

dolor mediante escalas de valoración de la severidad del dolor. La mayor proporción de cirugías se realizó en el sexo femenino y la mayor cantidad de cirugías electivas realizadas requirieron hospitalización. La mayoría de procedimientos quirúrgicos se realizaron en el área abdominal.

Agradecimientos

A la doctora María Virginia Rodríguez Funes, por su ayuda técnica. A cada uno de los médicos que han contribuido a la formación de especialistas en el Hospital Nacional Rosales. Al personal de ESDOMED del Hospital Nacional Rosales.

Referencias bibliográficas

1. Rico MA. La escalera analgésica de la OMS cumplió 20 años: historia y desafíos. *Revista Iberoamericana del Dolor*. 2007;2(3):10-15. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/271843273/Escalera-Algesia>
2. World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva, Switzerland. 1986. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43944/1/9241561009_eng.pdf
3. World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva, Switzerland. 1996. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf>
4. Kopf A, Patel NB. *Guide to pain management in Low Resource Settings*. First Edition. Seattle. International Association for the Study of Pain. Disponible en: https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Guide_to_Pain_Management_in_Low-Resource_Settings.pdf
5. Intramed. *Palliative Care. Pain Assessment*. 2017. Fecha de consulta: 5 de diciembre de 2017. Disponible en: http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/magistr/classes_stud/English/First%20year/Palliative%20Medicine/02%20Pain%20Assessment.htm
6. Vargas-Shaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? *Canadian Family Physician*. 2010 June; 56(6):514-517. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902929/pdf/0560514.pdf>
7. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*. 1985;63(1):65-76. DOI: [10.1016/0304-3959\(95\)00017-m](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00017-m)
8. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA*. 1995;274(23):1870-1873. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/392969>
9. Orhan ME, Bilgin F, Ergin A, Dere K, Guzeldemir ME. Pain treatment practice according to the WHO analgesic ladder in cancer patients: eight years experience of a single center. *Agri*. 2008;20(4):37-43. Disponible en: https://www.journalagent.com/agri/pdfs/AGRI_20_4_38_44.pdf
10. Carlson CL. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. *Journal of Pain Research*. 2016;9:515-534. DOI: [10.2147/JPR.S97759](https://doi.org/10.2147/JPR.S97759)
11. Fredheim OMS, Brelvi S, Hjermstad MJ, Loge JM, Aass N, Johannesen TB, et al. Prescriptions of analgesics during complete disease trajectories in patients who are diagnosed with and die from cancer within the five-year period 2005-2009. *European Journal of Pain*. 2017;21(3):530-540. DOI: [10.1002/ejp.956](https://doi.org/10.1002/ejp.956)
12. Rodríguez MJ. Valoración de la actitud terapéutica ante el paciente con dolor crónico en las Unidades de Dolor en España. Estudio STEP. *Revista Sociedad Española del Dolor*. 2006;13(8):525-532. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v13n8/original.pdf>
13. Raffa RB, Pergolizzi Jr JV. A modern analgesics pain 'pyramid'. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2014;39:4-6. DOI: [10.1111/jcpt.12110](https://doi.org/10.1111/jcpt.12110)
14. McMain L. Principles of acute pain management. *Journal of perioperative practice*. 2008;18(11):472-478. DOI: [10.1177/175045890801801102](https://doi.org/10.1177/175045890801801102)
15. Duan G, Guo S, Zhang Y, Ying Y, Huang P, Zhang L, et al. Effects of Epidemiological Factors and Pressure Pain Measurements in Predicting Postoperative Pain: A Prospective Survey of 1,002 Chinese Patients. *Pain Physician*. 2017;20:E903-E914. Disponible en: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NDYxOQ%3D%3D&journal=107>
16. Toms L, Derry S, Moore RA, Mc Quay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;9(CD008659). DOI: [10.1002/14651858.CD008659.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008659.pub2)
17. Brodner G, Merles N, Buerkle H, Marcus ME, Van Aken H. Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *European Journal of Anaesthesiology*. 2000;17(9):566-575. DOI: [10.1046/j.1365-2346.2000.00738.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2346.2000.00738.x)

18. Gaskell H, Derry S, Moore RA, Mc Quay H. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2009;CD002763(3). DOI: [10.1002/14651858.CD002763.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002763.pub2)
19. Armstrong J, Forrest H, Crawford MW. A prospective observational study comparing a physiological scoring system with time-based discharge criteria in pediatric ambulatory surgical patients. *Can J Anaesth*. 2015;62(10):1082-1088. DOI: [10.1007/s12630-015-0428-6](https://doi.org/10.1007/s12630-015-0428-6)
20. Langford RM, Chang KY, Ding L, Abraham J. Comparison of fentanyl iontophoretic transdermal system and routine care with morphine intravenous patient-controlled analgesia in the management of early postoperative mobilisation: results from a randomised study. *British Journal of Pain*. 2016;10(4):198-208. DOI: [10.1177/2049463716668905](https://doi.org/10.1177/2049463716668905)
21. Ebben RH, Vloet LC, Verhofster MH, Meijer S, Mintjes-de Groot JA, Van Achterberg T. Adherence to guidelines and protocols in the prehospital and emergency care setting: a systematic review. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2013;21:9. DOI: [10.1186/1757-7241-21-9](https://doi.org/10.1186/1757-7241-21-9)
22. Flodgren G, Conterno LO, Mayhew A, Omar O, Pereira CR, Shepperd S. Interventions to improve professional adherence to guidelines for prevention of device-related infections (Review). *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2013;3(CD006559). DOI: [10.1002/14651858.CD006559.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006559.pub2)
23. Ament SM, de Groot JJ, Maessen JM, Dirksen CD, van der Weijden T, Kleijnen J. Sustainability of professionals' adherence to clinical practice guidelines in medical care: a systematic review. *British Medical Journal Open*. 2015;5(12):e008073. DOI: [10.1136/bmjopen-2015-008073](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008073)
24. Ventura M, Martínez E. Informe de labores 2018. San Salvador. Hospital Nacional Rosales. 2019. 26 p. Disponible en: <https://www.transparencia.gob.sv/institutions/h-rosales/documents/memorias-de-labores>
25. Meldrum M. The ladder and the clock: Cancer Pain and Public Policy at the end of the twentieth century. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 29(1):41-54. DOI: [10.1016/j.jpainsymman.2004.08.004](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2004.08.004)
26. Romero J, Gálvez R, Ruiz S. ¿Se sostiene la escalera analgésica de la OMS?. *Revista Sociedad Española del Dolor*. 2008;1:1-4. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v15n1/editorial.pdf>

SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>

José Eduardo Oliva Marín*

Departamento de Gobernanza y Gestión del Conocimiento del Instituto Nacional de Salud, San Salvador, El Salvador.

*Correspondencia

✉ joseduardoliva67@gmail.com

📄 0000-0002-6005-0558

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019, es una enfermedad respiratoria aguda con una amplia gama de manifestaciones: desde un simple resfriado, pasando por una neumonía leve, moderada o grave, hasta sepsis, shock séptico o la muerte. Inició presuntamente en un mercado de animales vivos en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, en diciembre de 2019. Su agente etiológico es el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave, cuyo origen específico aún no se ha determinado. Estudios filogenéticos orientan a, pero no confirman, que el virus pudo haberse originado en murciélagos. En lo que va del siglo XXI, esta es la tercera enfermedad en el ser humano provocada por un coronavirus altamente patógeno. Las primeras dos fueron el Síndrome Respiratorio Agudo Grave y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente. Este artículo describe el conocimiento actual del origen, la estructura y la patogénesis del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave, así como el daño tisular que provoca en los pacientes infectados.

Palabras clave

Infecciones por coronavirus, síndrome respiratorio agudo grave, zoonosis.

Abstract

Coronavirus disease 2019 is an acute respiratory illness with multiple clinical manifestations, ranging from a simple cold to mild, moderate or severe pneumonia, or even sepsis, septic shock and death. It allegedly started in a live animal market in Wuhan City, Hubei Province, China, in December 2019. Its etiological agent is the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, its specific origin has not yet been determined. Phylogenetic studies guide, but do not confirm, that the virus may have originated in bats. This is the third disease in humans caused by a highly pathogenic coronavirus during the 21st century. The first two were Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. This essay describes current knowledge about the origin, structure and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, as well as the tissue damage it causes in infected patients.

Keywords

coronavirus infections, severe acute respiratory syndrome, zoonoses.

Introducción

Durante las últimas dos décadas, se han identificado dos coronavirus zoonóticos como causa de brotes de enfermedades de alto impacto: el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés). SARS y MERS

surgieron en 2003 y 2012, respectivamente; SARS en China y MERS en el Oriente Medio. SARS provocó 8098 infectados y 774 muertes en 2002 y MERS, desde su aparición en 2012 a la fecha, ha ocasionado 2494 casos y 858 muertes¹. Los agentes etiológicos de ambas enfermedades tienen características en común: son coronavirus altamente patógenos para los humanos y sus reservorios

 ACCESO ABIERTO

SARS-CoV-2: origin, structure, replication and pathogenesis

Citación recomendada:

Oliva Marín JE. SARS-CoV-2 origen, estructura, replicación y patogénesis. Alerta. 2020;3(2):79-86. DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>

Recibido:

4 de marzo 2020

Aceptado:

16 de abril 2020

Publicado:

30 de abril 2020

Contribución de autoría:

JEOM: elaboración del manuscrito y rendición de cuentas del mismo

Conflicto de intereses:

El autor declara no tener conflicto de intereses

animales originales son los murciélagos (en el caso de SARS el reservorio intermedio fue el gato civet y en el caso de MERS son los camellos dromedarios). Durante 2016 y 2017, otro coronavirus derivado de murciélagos causó un brote grave en animales, conocido como el síndrome de diarrea aguda porcina (SADS, por sus siglas en inglés), ocasionando la muerte de 24 693 lechones a lo largo de 4 granjas en China². En este brote, el coronavirus fue transmitido directamente de los murciélagos a los cerdos, a través de sus heces.

Ante esto, Fan *et al.*³, en febrero de 2019, expresaron que era muy probable que a futuro, se originen brotes de enfermedades por coronavirus de murciélagos (como SARS o MERS), especialmente en China. Once meses después, sus palabras se hicieron realidad con la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19, por sus siglas en inglés). El impacto final de esta pandemia no está claro y al momento, la situación se está desarrollando de manera vertiginosa¹.

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es el séptimo coronavirus que se sabe que infecta a los humanos; SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, pueden causar enfermedades graves, mientras que HKU1, NL63, OC43 y 229E, están asociados a sintomatología leve⁴.

Características especiales del virus y teorías de su origen

Se han identificado dos características genómicas notables en el SARS-CoV-2. La primera es la optimización de la unión de su proteína espiga S (S, de su término original en inglés Spike) al receptor humano enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)⁵. La estrecha unión a ECA2 podría explicar la transmisión eficiente de SARS-CoV-2 entre humanos, como lo fue en SARS-CoV. Esta alta afinidad de unión a ECA2 es probablemente el resultado de una selección natural en el humano, o en un hospedero intermedio, permitiendo la unión óptima entre el virus y la célula. Lo anterior, orienta a que el SARS-CoV-2 es el producto de una evolución natural, no de una manipulación intencionada⁶.

La segunda característica genómica notable del SARS-CoV-2 es la presencia de un sitio de escisión polibásica en la unión de S1 y S2, las dos subunidades de la proteína espiga S, a través de la inserción de 12 nucleótidos, lo cual posteriormente condujo a la adquisición prevista de tres glicanos unidos a O alrededor del sitio^{5,6}. Esto permite una escisión efectiva por furina y otras proteasas, pudiendo tener un papel en la determina-

ción de la infectividad viral y en el rango de hospederos⁷.

Existen dos escenarios que pueden explicar el origen del SARS-CoV-2, en los cuales pudo haber adquirido las dos características genómicas antes descritas: (i) selección natural en un hospedero animal antes de la transmisión zoonótica y (ii) selección natural en humanos después de la transmisión zoonótica⁶.

En lo referente a la selección natural en un hospedero animal antes de la transmisión zoonótica, muchos casos tempranos de COVID-19 fueron vinculados al mercado de Huanan, en Wuhan. Es posible que una fuente animal estuviera presente en esta ubicación⁸. La secuencia del genoma del SARS-CoV-2 es 96.2 % idéntica al genoma del coronavirus RaTG13, encontrado en la especie de murciélagos *Rhinolophus affinis*, y a la vez, comparte 79.5 % de identidad con el genoma del SARS-CoV⁹. Los datos genéticos orientan a que el SARS-CoV-2 pudo haberse originado en murciélagos^{8,9,10}.

Aunque con base en los resultados de la secuenciación genómica del virus y su análisis evolutivo, se considera al murciélago como el reservorio original más probable del SARS-CoV-2, a la fecha se desconoce la especie animal específica a través de la cual se llevó a cabo la transmisión zoonótica en China, pudiendo haber sido transmitido el virus directamente del reservorio original al hombre, o bien, a través de anfitriones intermedios desconocidos (Figura 1)^{9,10}. Los candidatos más fuertes a la fecha, como anfitriones intermedios entre el reservorio original y el humano para la transmisión de SARS-CoV-2, son los pangolines (*Manis javanica*)¹⁰. Lo anterior, tomando en cuenta que se han aislado de ellos coronavirus cuyos genomas se identifican ampliamente con SARS-CoV-2 y además, son vendidos ilegalmente en los mercados de vida silvestre en China^{3,11}.

En cuanto a la selección natural en humanos después de la transmisión zoonótica, es posible que un progenitor de SARS-CoV-2 saltara a los humanos, adquiriendo las características genómicas antes descritas posterior al salto, a través de un fenómeno de adaptación durante la transmisión no detectada de humano a humano. La presencia en los pangolines de un dominio de unión al receptor, muy similar al encontrado en la proteína espiga S del SARS-CoV-2, significa que probablemente esta característica ya se encontraba en el virus que saltó a los humanos. Esto abre las puertas a que la inserción del sitio de escisión polibásica, se produjera durante transmisión de persona a persona⁶.

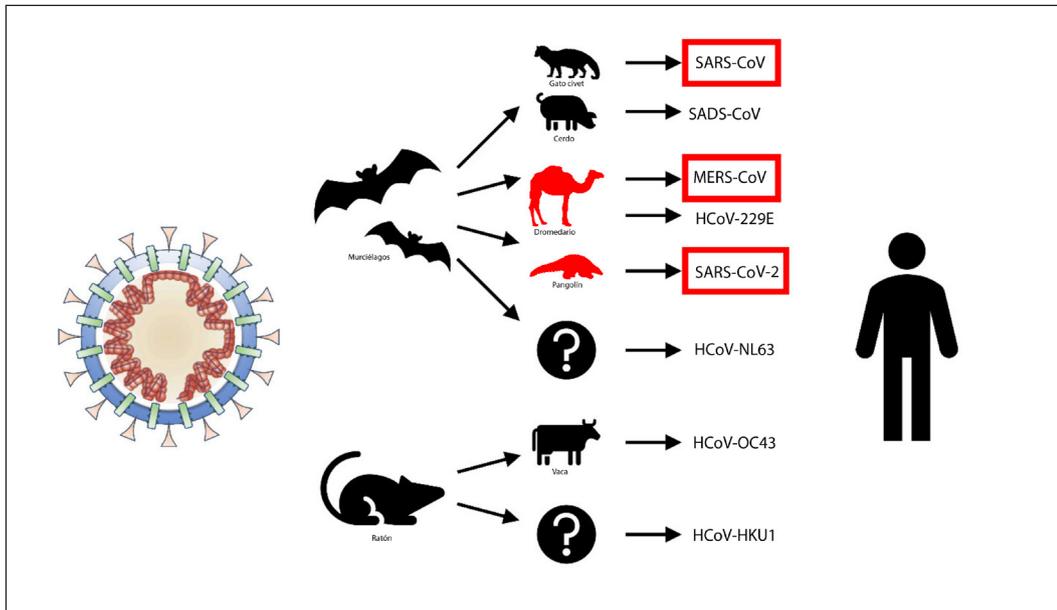


Figura 1. Orígenes animales de los coronavirus humanos.

Fuente: Rabi A. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020; 9(3): 231. DOI: [10.3390/pathogens9030231](https://doi.org/10.3390/pathogens9030231). Se efectuaron modificaciones. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Existe una tercera posibilidad que puede explicar el origen del SARS-CoV-2: una liberación o fuga inadvertida de laboratorio. Al respecto, se han llevado a cabo durante muchos años investigaciones que implican siembras a repetición de coronavirus asociados a murciélagos en cultivos celulares y/o modelos animales, en laboratorios de bioseguridad nivel 2 en todo el mundo^{6,12}, y hay eventos documentados de fugas accidentales de SARS-CoV^{6,13}. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de una liberación inadvertida de laboratorio de SARS-CoV-2.

El o los orígenes de una pandemia son importantes, ya que la comprensión de cómo un virus animal saltó fronteras e infectó a los humanos, ayudará en la prevención de futuros eventos zoonóticos. Por ejemplo, si SARS-CoV-2 adquirió sus nuevas características genómicas "preadaptándose" en otra especie animal, existe el riesgo de futuros eventos de resurgimiento. A diferencia de si el proceso adaptativo ocurrió ya durante la transmisión de humano a humano; entonces, incluso si se repiten las transferencias zoonóticas, es poco probable que el virus "despegue" si no cuenta con la misma serie de mutaciones⁶.

Estructura

El SARS-CoV-2 es un beta coronavirus envuelto, conteniendo un ARN de cadena sencilla (ssRNA, por sus siglas en inglés), no segmentado, en sentido positivo; pertenece al subgénero sarbecovirus, subfamilia *Orthocoronavirinae*¹⁴. Se les llama coronavirus

por la corona de puntas que se observa alrededor del virus en imágenes de microscopía electrónica. Estas puntas corresponden a las glicoproteínas espiga S, distribuidas en toda la superficie viral.

Dos tercios del ARN viral, ubicados principalmente en el marco de lectura abierto 1a/1b (ORF 1a/1b, por sus siglas en inglés), codifican 16 proteínas no estructuradas, que interfieren con la respuesta inmune innata del hospedero. La parte restante del genoma del virus codifica cuatro proteínas estructurales esenciales, incluida la glicoproteína espiga S, responsable de la unión y fusión del virus con las membranas celulares; la proteína de membrana (M), responsable del transporte transmembrana de nutrientes, liberación de la partícula viral y eventual formación de su envoltura; las proteínas de nucleocápside (N) y las proteínas de envoltura (E)¹⁵(Figura 2)⁹.

Replicación

La unión a un receptor expresado por las células hospedero es el primer paso de una infección viral. El receptor celular que se ha identificado para la glicoproteína espiga S de SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). La afinidad de la glicoproteína espiga S del SARS-CoV-2 por ECA2 es igual o superior a la encontrada en los SARS-CoV aislados durante la epidemia de SARS, de 2002 a 2003^{5,16}.

Este es un paso crítico para la entrada del virus, en el cual la glicoproteína espiga S utiliza sus dos subunidades funcionales para lograr-

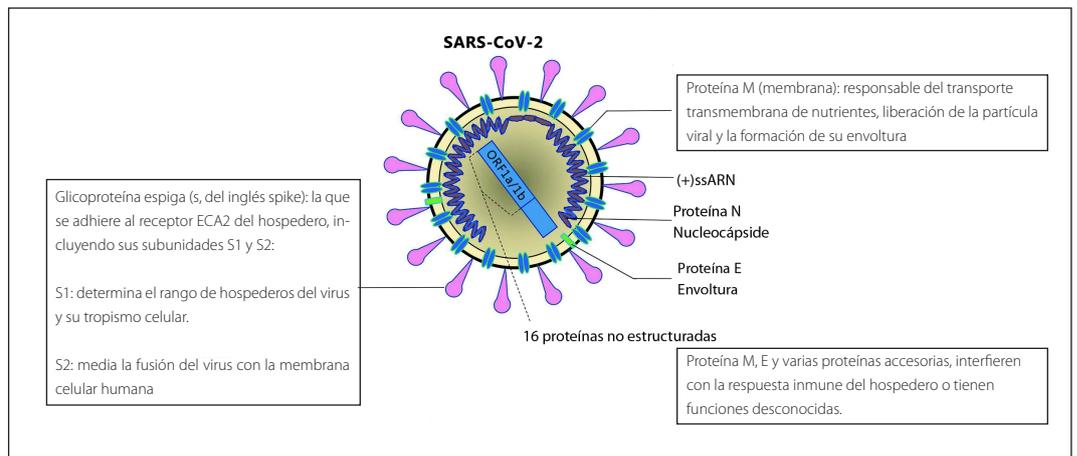


Figura 2. Estructura del SARS-CoV-2.

Fuente: Modificado de Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. *The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status.* *Military Med Res.* 2020; 7(1):11. DOI: [10.1186/s40779-020-00240-0](https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0). Se efectuaron modificaciones. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

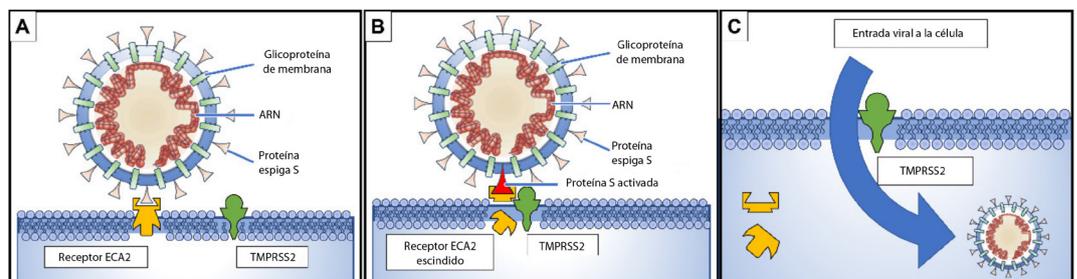


Figura 3. Entrada del SARS-CoV-2 a la célula hospedero.

(A) Las proteínas espiga S en la superficie del coronavirus se unen a los receptores enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) en la superficie de la célula diana; (B) La proteasa de serina transmembrana de tipo II (TMPRSS2) se une y escinde el receptor ECA-2. En el proceso, la proteína espiga S se activa; (C) El receptor ECA-2 escindido y la proteína espiga S activada facilitan la entrada viral. La expresión de TMPRSS2 aumenta la captación celular del coronavirus. Fuente: Rabi A. *SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far.* *Pathogens.* 2020; 9(3): 231. DOI: [10.3390/pathogens9030231](https://doi.org/10.3390/pathogens9030231). Se efectuaron modificaciones. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

lo: la subunidad S1, responsable de la unión con el receptor de la célula hospedero y la subunidad S2, responsable de la fusión del virus con las membranas celulares^{5,16}(Figura 3-A)¹⁰. Cuando la glicoproteína espiga (S) de SARS-CoV-2 se une al receptor ECA2, el complejo resultante es procesado proteolíticamente por la proteasa de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2, por sus siglas en inglés), lo que conduce a la escisión de ECA2 y a la activación de la glicoproteína espiga S (Figura 3-B)¹⁰, iniciando así el proceso de unión y fusión del virus con la membrana celular, finalizando con la entrada del virus a la célula hospedero^{10,17}(Figura 3-C)¹⁰.

Una vez se completa la unión virus-membrana celular, inicia la fusión del virus con esta. Al finalizar la fusión virus/membrana celular, el ARN genómico viral se libera en el citoplasma y se desnuda para permitir la formación de las poliproteínas (pp) 1a y 1ab, la transcripción de los ARNs subgenómicos y replicación del genoma viral. Posteriormente, las glicoproteínas de envoltura re-

cién formadas se insertan en el retículo endoplásmico rugoso o en las membranas de Golgi. Seguidamente, el ARN mensajero y las proteínas de nucleocápside se combinan para formar los viriones. Las partículas virales recién formadas entonces brotan dentro del compartimento intermedio Retículo Endoplásmico-Golgi (ERGIC, por sus siglas en inglés). De este compartimento, las vesículas que contienen los viriones emergen y migran hacia la membrana plasmática celular. Las partículas virales son liberadas por la célula y proceden a infectar nuevas células, en un ciclo repetitivo que culmina con la recuperación o con la muerte del paciente¹⁸.

Patogénesis

Según la literatura publicada y las observaciones clínicas de pacientes con COVID-19, se han propuesto hipótesis razonables sobre la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2 en humanos. El virus puede acceder al tracto respiratorio a través de las mem-

branas mucosas, especialmente la nasal, orofaríngea y laríngea, y luego ingresar a los pulmones por continuidad. Posteriormente, ingresa a la sangre desde los pulmones causando viremia, y así, adquiere acceso y ataca a todos los órganos que expresan ECA2²⁰.

ECA2, el receptor identificado como puerta de entrada para SARS-CoV-2, es una enzima adherida a la membrana celular de células ubicadas en el cerebro, corazón, arterias, endotelio respiratorio, pulmones, específicamente en sus células alveolares tipo II (AT2, por sus siglas en inglés), hígado, intestinos, riñones y testículos²¹. Su función principal es reducir la presión arterial al catalizar la escisión de angiotensina II (un péptido vasoconstrictor) en angiotensina 1-7 (un vasodilatador)²².

El SARS-CoV-2 se une a toda célula corporal que expresa ECA2 y TMPRSS2 en su superficie, causando una respuesta inflamatoria sistémica. Esta se inicia con una tormenta de citocinas, la cual consiste en una liberación de grandes cantidades de citocinas pro inflamatorias (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , etc.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10)^{23,24}. Se trata de un violento ataque del sistema inmune, causando daño alveolar difuso, insuficiencia orgánica múltiple y muerte, en los casos graves de infección por SARS-CoV-2, al igual que ocurrió con SARS-CoV y ocurre con MERS-CoV²⁵.

La unión de SARS-CoV-2 a los receptores ECA2 ubicados en la superficie de las AT2 reviste especial importancia, ya que desencadena una cascada de inflamación en las vías respiratorias inferiores, ocasionando un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La lesión característica de este síndrome, el daño alveolar difuso, ha sido encontrado en la mayoría de pacientes fallecidos por neumonía grave por COVID-19^{23,26}.

El SARS-CoV-2 no solo obtiene la entrada a las células pulmonares a través de ECA2. Regula de forma negativa su expresión en la superficie de estas células, a tal grado que la enzima se torna incapaz de ejercer sus efectos protectores sobre los órganos corporales²⁷. La regulación negativa de la expresión de ECA2 en las células pulmonares, conlleva a la acumulación sin oposición de angiotensina II y a la activación local del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Se ha postulado, pero no probado, que esta actividad no controlada de angiotensina II puede ser en parte responsable de la lesión orgánica en COVID-19^{28,29}, conllevando a lesión pulmonar aguda, remodelación desfavorable del miocardio, vasoconstricción periférica y permeabilidad vascular aumentada. Mientras que la activación local del SRAA puede

modular las lesiones pulmonares provocadas por la agresión viral²⁷.

Recientemente, en un estudio realizado en 2020, Mao *et al.*³⁰ reportó manifestaciones neurológicas como dolor de cabeza, mareos, alteración del conocimiento, ataxia, enfermedad cerebrovascular aguda, epilepsia, hipogeusia, hiposmia, hipoxia y neuralgia, en 78 (36.4 %) de 214 pacientes con COVID-19. Como la pandemia aún está en curso, una descripción detallada de las manifestaciones neurológicas por COVID-19 surgirá a medida que se publiquen más estudios. Los mecanismos patogénicos subyacentes a la invasión del sistema nervioso central (SNC) aún se desconocen. La ruta hematogena parece ser la vía más probable para que el SARS-CoV-2 llegue al cerebro, pero hay otras rutas hacia el SNC, como a través de la placa cribiforme del hueso etmoides, cerca del bulbo olfatorio³¹. Esta puerta de entrada debe tomarse en cuenta, sobre todo, en pacientes con COVID-19 que en fase temprana presenten pérdida del olfato y/o el gusto. No hay que perder de vista que varios de los signos y síntomas neurológicos, observados en casos de COVID-19, podrían ser una manifestación de hipoxia, acidosis respiratoria y/o metabólica, en una etapa avanzada de la enfermedad³².

COVID-19 a lo largo de la pandemia se ha caracterizado por presentar complicaciones como miocarditis, enfermedad tromboembólica, coagulación intravascular diseminada, hipercitoquinemia y complicaciones renales, además de la enfermedad respiratoria. Los mecanismos subyacentes de estas comorbilidades aún no se comprenden completamente³³. Sin embargo, es de hacer notar que los receptores ECA2 también son expresados ampliamente en las células endoteliales de múltiples lechos vasculares y órganos³⁴.

Varga Z. *et al.*³⁵ reportaron en abril de 2020, haber encontrado en una serie de pacientes con COVID-19, mediante estudio histopatológico, evidencia de daño en las células endoteliales de múltiples vasos sanguíneos y órganos, así como evidencia de infección viral directa en las mismas, inflamación endotelial difusa y apoptosis.

Estos hallazgos sugieren que la infección por SARS-CoV-2 facilita la inducción de endotelitis en varios órganos, como consecuencia directa de la infección viral y/o de la respuesta inflamatoria del hospedero. La endotelitis por COVID-19 podría explicar la disfunción microcirculatoria sistémica y sus secuelas clínicas, al cambiar el equilibrio vascular hacia una mayor vasoconstricción, con una isquemia orgánica subsecuente, edema tisular y un estado proclive a la hipercoagulación³⁵.

Patología

El daño alveolar difuso es la lesión patológica pulmonar clásica del SDRA, encontrado en la mayoría de las autopsias realizadas a los pacientes fallecidos por neumonía grave por COVID-19^{25,36-38}. En detalle, se caracteriza por un rápido desarrollo de congestión capilar, atelectasias, edema y micro hemorragia alveolar; seguidos días después, por formación de membrana hialina, hiperplasia de células epiteliales y edema intersticial³⁹. El engrosamiento de la pared alveolar no permite el intercambio gaseoso O₂-CO₂ entre la luz del alveolo y la luz capilar.

Consideraciones finales

Con dos brotes de enfermedades graves por coronavirus originados en China, SARS en 2002 y de COVID-19 en 2019, significativamente vinculados a mercados de vida silvestre, estos últimos se han convertido en un objetivo obvio para los programas de control y prevención de epidemias y pandemias futuras. Para prevenir la próxima epidemia y/o pandemia, relacionadas con estas interfaces, se requiere investigación e inversión en tres áreas: 1) vigilancia en la vida silvestre para identificar los patógenos de alto riesgo que contiene; 2) vigilancia entre personas que tienen contacto con la vida silvestre, para identificar eventos zoonóticos tempranamente; y 3) mejorar la bioseguridad de los mercados que se dedican al comercio de vida silvestre⁴⁰.

De hecho, ya ha habido iniciativas de conservacionistas chinos, líderes de salud pública y formuladores de políticas públicas, para reducir el consumo de vida silvestre. Sin embargo, prohibir o incluso reducir la venta y consumo de animales vivos es un desafío, ya que implica cambiar comportamientos que están influenciados por la cultura y las tradiciones chinas⁴¹, así como por otras culturas globalmente.

Conclusiones

El SARS-CoV-2 un virus nuevo que ha entrado en contacto con la raza humana. Su origen más probable es el murciélago, ya sea que la zoonosis pudiera haberse dado de manera directa o indirecta.

De su estructura, el componente más importante es la glicoproteína espiga S, la cual tiene la función de unir y fusionar al virus con las células hospedero. En estas últimas, el receptor que recibe a glicoproteína espiga S es la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2). La amplia distribución de

este receptor en los tejidos humanos, incluidos los alveolos, explica la alta capacidad del virus de multiplicarse, así como la respuesta inflamatoria sistémica que se desencadena a raíz de ello.

El hallazgo más frecuentemente encontrado en pacientes que fallecen por neumonía grave por COVID-19 es el daño alveolar difuso, lesión patológica pulmonar clásica del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Referencias bibliográficas

1. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020; 323(8):707. DOI: [10.1001/jama.2020.0757](https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757)
2. Zhou P, Fan H, Lan T, Yang X-L, Shi W-F, Zhang W, *et al.* Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature*. 2018; 556(7700):255-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0010-9>
3. Fan Y, Zhao K, Shi Z-L, Zhou P. Bat Coronaviruses in China. *Viruses*. 2019; 11(3):210. DOI: [10.3390/v11030210](https://doi.org/10.3390/v11030210)
4. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2018; 100:163-188. DOI: [10.1016/bs.aivir.2018.01.001](https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.01.001)
5. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020; DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.058](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058)
6. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020. DOI: [10.1038/s41591-020-0820-9](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9)
7. Nao N, Yamagishi J, Miyamoto H, Igarashi M, Manzoor R, Ohnuma A, *et al.* Genetic predisposition to acquire a polybasic cleavage site for highly pathogenic avian influenza virus hemagglutinin. *mBio*. 2017; 8(1): e02298-16. DOI: [10.1128/mBio.02298-16](https://doi.org/10.1128/mBio.02298-16)
8. Zhou P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798): 270-273. DOI: [10.1038/s41586-020-2012-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7)
9. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res*. 2020;7(1):11. DOI: [10.1186/s40779-020-00240-0](https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0)
10. Rabi A. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020;9(3):231. DOI: [10.3390/pathogens9030231](https://doi.org/10.3390/pathogens9030231)

11. Cyranoski D. Did pangolins spread the China coronavirus to people? *Nature*. 2020. DOI: [10.1038/d41586-020-00364-2](https://doi.org/10.1038/d41586-020-00364-2)
12. Ge X-Y, Li J-L, Yang X-L, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, *et al.* Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013;503(7477):535-8. DOI: [10.1038/nature12711](https://doi.org/10.1038/nature12711)
13. Lim PL, Kurup A, Gopalakrishna G, Chan KP, Wong CW, Ng LC, *et al.* Laboratory-Acquired Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2004;350(17):1740-5. DOI: [10.1056/NEJMoa032565](https://doi.org/10.1056/NEJMoa032565)
14. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. DOI: [10.1056/NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017)
15. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-34. DOI: [10.1038/nrmicro.2016.81](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81)
16. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7): 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
17. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *J Virol*. 2019;93(6):e01815-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01815-18>
18. Masters, P. S. & Perlman, S. *Fields virology in Fields Virology* (eds. Knipe, D. M. & Howley, P. M.) 825–858 (Wolters Kluwer, 2013). 18a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins.; 2013.
19. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):727-32. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>
20. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020; 5(4):562-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
21. Hamming I, Timens W, Bultuis MLC, Lely AT, Navis GJ, Goor H van. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*. 2004;203(2):631-7. DOI: [10.1002/path.1570](https://doi.org/10.1002/path.1570)
22. Keidar S, Kaplan M, Gamliellazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1–7). *Cardiovascular Research*. 2007;73(3):463-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.09.006>
23. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
24. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-39. DOI: [10.1007/s00281-017-0629-x](https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x)
25. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;420–22. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
26. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
27. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. DOI: [10.1056/NEJMSr2005760](https://doi.org/10.1056/NEJMSr2005760)
28. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
29. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364-74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
30. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, *et al.* Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv*; 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
31. Baig AM, Khan NA. Novel Chemotherapeutic Strategies in the Management of Primary Amoebic Meningoencephalitis Due to *Naegleria fowleri*. *CNS Neurosci Ther*. 2014;20(3): 289-90. DOI: [10.1111/cns.12225](https://doi.org/10.1111/cns.12225)
32. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther*. 2020. DOI: [10.1111/cns.13372](https://doi.org/10.1111/cns.13372)
33. Horton R. Offline: COVID-19—bewilderment and candour. *The Lancet*. 2020;395(10231):1178. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30850-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30850-3)
34. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, *et al.* Effect of

- Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605–10. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461)
35. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al*. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
 36. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *Pathology*. 2020. DOI: [10.1101/2020.04.06.20050575](https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575)
 37. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2020; DOI: [10.1016/j.jtho.2020.02.010](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010)
 38. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020;XX:1-9. DOI: [10.1093/AJCP/AQAA062](https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAA062)
 39. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. Drazen JM, editor. *N Engl J Med*. 2017;377(6):562-72. DOI: [10.1056/NEJMra1608077](https://doi.org/10.1056/NEJMra1608077)
 40. Daszak P, Olival KJ, Li H. A strategy to prevent future epidemics similar to the 2019-nCoV outbreak. *Biosafety and Health*. 2020;2(1):6-8. DOI: [10.1016/j.bsheal.2020.01.003](https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.01.003)
 41. Zhang L, Yin F. Wildlife consumption and conservation awareness in China: a long way to go. *Biodivers Conserv*. agosto de 2014;23(9):2371-81. DOI: [10.1007/s10531-014-0708-4](https://doi.org/10.1007/s10531-014-0708-4)

Posibles estrategias de tratamiento para COVID-19

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9626>

José Eduardo Oliva Marín*

Departamento de Gobernanza y Gestión del Conocimiento del Instituto Nacional de Salud, San Salvador, El Salvador.

*Correspondencia

✉ joseduardoliva67@gmail.com

☎ 0000-0002-6005-0558

Resumen

No hay tratamiento antiviral específico para el COVID-19. Sin embargo, conocimientos adquiridos durante los brotes del SARS y el MERS, en conjunto con la información obtenida con COVID-19, han permitido detectar varios objetivos terapéuticos en el ciclo de replicación del virus, y en su patogénesis. Se incluye la evidencia actual con respecto a los principales tratamientos propuestos para COVID-19, reutilizados o experimentales, mediante una revisión de la literatura científica a la fecha. Debido a la falta de ensayos controlados aleatorios, se incluyeron: informes de casos, series de casos y artículos de revisión. Globalmente se están llevando a cabo múltiples estudios con el fin de identificar agentes que sean efectivos ante COVID-19, en los siguientes objetivos estratégicos: inhibición de la entrada/fusión del virus (anticuerpos neutralizantes, inhibidores de proteasa de serina transmembrana 2, cloroquina, hidroxiclороquina y umifenovir); interrupción de la replicación viral (remdesivir, favipiravir, lopinavir/ritonavir e ivermectina) y supresión de la respuesta inflamatoria excesiva (corticosteroides, tocilizumab, e inmunoglobulina). Aún no existe un tratamiento efectivo y seguro contra COVID-19; los fármacos descritos en esta revisión se administran como uso compasivo de drogas, o bien, como parte de un ensayo clínico. La terapia de soporte continúa siendo el pilar del manejo de COVID-19.

Palabras clave

Anticuerpos neutralizantes, hidroxiclороquina, lopinavir, ritonavir, interleucina-6.

Abstract

There is no specific antiviral treatment for COVID-19. However, knowledge acquired during the SARS and MERS outbreaks, together with the information obtained with COVID-19, have allowed the detection of various therapeutic targets in the virus replication cycle, and in its pathogenesis. The current evidence regarding the leading treatments proposed for COVID-19, reused or experimental, is included through a review of the scientific literature to date. Due to the lack of randomized controlled trials, the following were involved: case reports, case series and review articles. Globally, multiple studies are being carried out in order to identify agents that are effective against COVID-19, upon the following strategic objectives: inhibition of viral entry/fusion (neutralizing antibodies, transmembrane serine protease 2 inhibitors, chloroquine, hydroxychloroquine, and umifenovir); interruption of viral replication (remdesivir, favipiravir, lopinavir/ritonavir and ivermectin), and suppression of excessive inflammatory response (corticosteroids, tocilizumab, and immunoglobulin). There is still no effective and safe treatment against COVID-19; the medications described in this review are given as compassionate drug use, or as part of a clinical trial. Support therapy continues to be COVID-19 management cornerstone.

Keywords

Antibodies neutralizing, hydroxychloroquine, lopinavir-ritonavir, interleukin-6.

 ACCESO ABIERTO

Possible treatment strategies for COVID-19

Citación recomendada:

Oliva Marín JE. Posibles estrategias de tratamiento para COVID-19. Alerta 2020;3(2):87-100. DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9626>

Recibido:

13 de abril 2020

Aceptado:

5 de mayo 2020

Publicado:

8 de mayo 2020

Contribución de autoría:

JEOM¹: elaboración del manuscrito y rendición de cuentas del mismo

Conflicto de intereses:

El autor declara no tener conflicto de intereses

Introducción

Actualmente no hay un agente antiviral específico aprobado para COVID-19. El tratamiento de soporte, que incluye el mantenimiento de la vía aérea permeable, la oxigenoterapia, el manejo de los líquidos de mantenimiento, la nutrición y el uso de antibióticos de amplio espectro ante infecciones bacterianas secundarias, siguen siendo los pilares del manejo¹. Se han detectado varios objetivos terapéuticos, tanto en el ciclo de replicación del SARS-CoV-2 como en su patogénesis. Con esto se determinará la utilidad de agentes antivirales ya existentes, o bien, se desarrollarán intervenciones nuevas, efectivas y seguras contra el virus.

Entre otros objetivos terapéuticos se encuentran: inhibición de la entrada/fusión del virus a la célula hospedero (anticuerpos neutralizantes, inhibidores de proteasa de serina transmembrana 2, cloroquina, hidroxilcloroquina y umifenovir), interrupción de la replicación viral dentro de la célula hospedero (remdesivir, favipiravir, lopinavir/ritonavir e ivermectina) y supresión de la respuesta inflamatoria excesiva (corticosteroides, tocilizumab e inmunoglobulina intravenosa). Actualmente se están realizando múltiples ensayos clínicos para evaluar la efectividad y seguridad de estas estrategias, consideradas como candidatas contra COVID-19² (Figura 1).

Etapas de la enfermedad

Las estrategias terapéuticas contra COVID-19 deben decidirse según la etapa de la infección. En la etapa I (fase leve) el virus se multiplica y coloniza el tracto respiratorio del hospedero, causando un cuadro gripal, con malestar general, fiebre y tos. El tratamiento actualmente es sintomático. El mejor momento para utilizar antivirales en COVID-19, si se aprueba alguno, es en la fase previa a la aceleración inmunológica, es decir, durante las etapas I y II³. Lo anterior, con el fin de reducir la duración de la sintomatología, prevenir la progresión a gravedad y disminuir el riesgo de contagio⁴.

La etapa II (fase moderada) se caracteriza por el desarrollo de neumonía, la cual puede ser leve, moderada o grave, ameritando ingreso para observación y tratamiento. El tratamiento consiste principalmente en medidas de soporte respiratorio y terapias antivirales disponibles (ya sea en la modalidad de uso compasivo de drogas o como parte de un ensayo clínico)⁴. En teoría, el efecto antiinflamatorio de los corticosteroides ayudaría a mejorar la evolución clínica de estos pacientes. Sin embargo, al momento no hay

evidencia suficiente para recomendar el tratamiento con corticosteroides en pacientes con COVID-19^{5,6}. Su eficacia y seguridad se determinarán en los ensayos controlados aleatorizados en proceso.

La etapa III (fase grave) se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa, el shock, la vasoplejía, la insuficiencia respiratoria, la afectación sistémica de órganos e incluso el colapso cardiopulmonar, son evidentes. Para la etapa III, el uso de inmunomoduladores es la propuesta, con el fin de disminuir la aceleración inmunológica que la caracteriza⁴. Se ha sugerido el uso de corticosteroides e inhibidores de las interleucinas 1 y 6, como anakinra y tocilizumab, respectivamente⁷. El uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) también puede desempeñar un papel inmunomodulador durante esta fase^{3,4,8}.

Inhibición de la entrada/fusión

Desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2

Se trata del desarrollo de un anticuerpo neutralizante dirigido a la proteína espiga S del SARS-CoV-2, proporcionando inmunidad pasiva a la enfermedad. El desafío es que cualquier anticuerpo candidato necesita ser rigurosamente probado en cultivos celulares y modelos animales para confirmar su eficacia y seguridad, antes de ser utilizado en humanos. La información conocida del virus SARS-CoV-2 es útil al momento de decidir qué epítipo de anticuerpos neutralizantes (la unión de la proteína espiga S es el primer objetivo clave) se debe producir⁹. Este es un proceso lento y desafiante, que puede no rendir resultados significativos durante varios meses.

Anticuerpos neutralizantes presentes en plasma de pacientes convalecientes

El uso de plasma de pacientes convalecientes con anticuerpos formados durante la evolución de la enfermedad no es nuevo. Esto fue utilizado durante el brote de SARS en 2002; el brote de influenza aviar A en 1997 (H5N1); la pandemia de influenza A en 2009 (H1N1) y brotes de fiebres hemorrágicas como el Ébola y otras infecciones virales¹⁰.

Shen *et al.*, en marzo de 2020¹¹, publicó una serie de casos no controlados de cinco enfermos críticos con COVID-19, quienes desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se les administró plasma

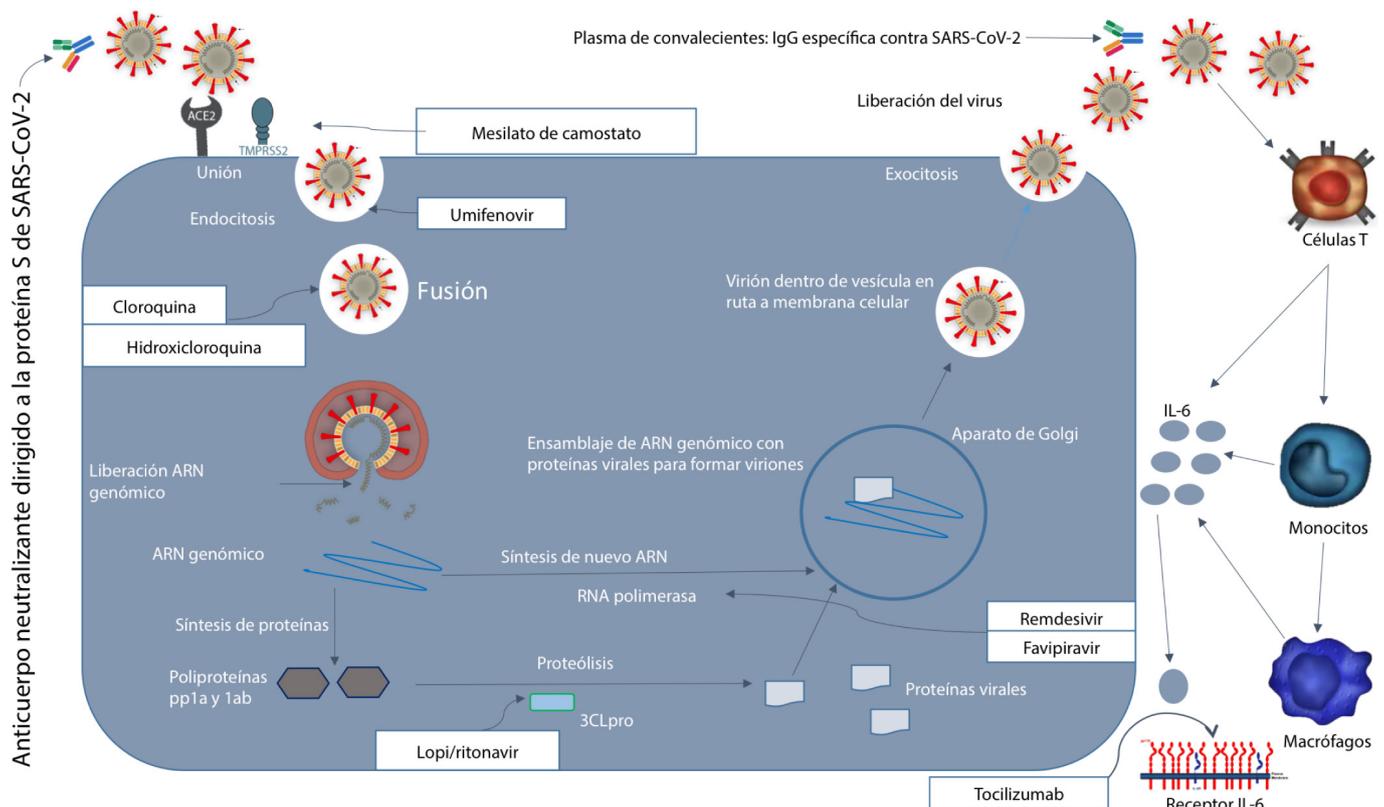


Figura 1. Objetivos terapéuticos identificados

obtenido de pacientes convalecientes de COVID-19, conteniendo anticuerpos neutralizantes IgG específicos contra SARS-CoV-2, con lo que se obtuvo mejoría de su estado clínico. Tanto el tamaño limitado de la muestra como el diseño del estudio, impiden que se dé una recomendación definitiva sobre el uso de esta estrategia ante casos graves de COVID-19. Estas recomendaciones requieren una evaluación rigurosa y exhaustiva mediante ensayos controlados aleatorizados.

Agentes que bloquean al receptor ECA2

Las tres estrategias propuestas bloquean la interacción de la proteína espiga S/receptor ECA2 celular y anulan la infección (Figura 2). La primera consiste en administrar al paciente grandes cantidades de dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés) de la proteína espiga S del SARS-CoV o del SARS-CoV-2. Este RBD soluble se une a los receptores ECA2 celulares, saturando así los sitios disponibles para el acoplamiento del virus. Alternativamente, un anticuerpo o un fragmento variable de anticuerpo de cadena simple (scFv, por sus siglas en inglés), podrían administrarse a los pacientes para que se unan a los receptores ECA2, logrando el mismo efecto. Una tercera estrategia apunta directamente a los viriones del SARS-CoV-2, mediante el uso de una molécula similar a un anticuerpo que se une al virus, no per-

mitiendo el acople de este al receptor ECA2. Para esta estrategia, se utiliza un complejo compuesto por una versión soluble del receptor ECA2 unido a un scFv (ECA2-Fc). Este complejo se une a la proteína espiga S del SARS-CoV-2 y no permite la unión de esta con el receptor ECA2⁹. Cualquiera que sea la estrategia a utilizar, lo recomendable es emplearla tempranamente durante la infección, o como profilaxis, para bloquear la infección viral inicial. Se necesita comprobar la eficacia y seguridad de estas estrategias con ensayos controlados aleatorizados.

Inhibidores de proteasa de serina transmembrana 2

La entrada a las células hospederas no solo depende de la unión de la proteína espiga S con los receptores ECA2, sino también de la actividad de la enzima proteasa de serina transmembrana 2 (TMPRSS2, por sus siglas en inglés). TMPRSS2 escinde proteolíticamente y activa la proteína espiga S, lo que facilita la entrada y fusión del virus con la membrana celular. El inhibidor de proteasa de serina, mesilato de camostato, ha mostrado efectividad *in vitro* contra SARS-CoV, NL63 y, actualmente, contra SARS-CoV-2, reduciendo significativamente la infección en los cultivos de células pulmonares¹². Por lo anterior, podría considerarse para estudios clínicos en la búsqueda de un tratamiento para COVID-19.

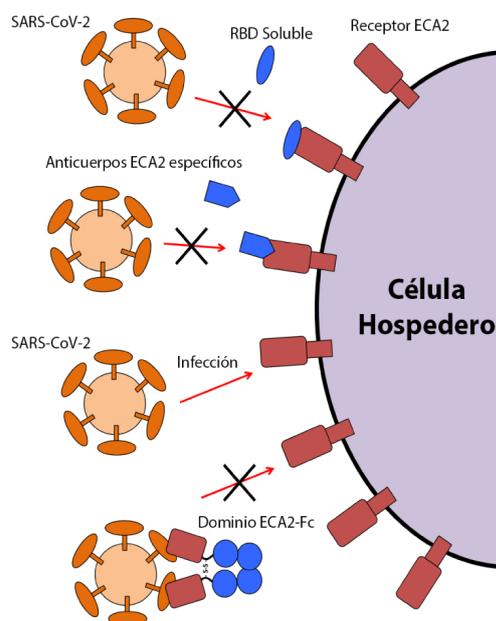


Figura 2. Agentes que bloquean al receptor ECA2.

Tomado de: Kruse RL. *Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China.* F1000Research. 2020; 9:72. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.22211.2>. Se efectuaron modificaciones. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Cloroquina e hidroxicloroquina

La cloroquina y la hidroxicloroquina, antipalúdicos y moduladores autoinmunes, han sido consideradas recientemente como medicamentos que cuentan con un amplio potencial antiviral. En estudios previos con SARS-CoV, se determinó que la cloroquina bloquea la infección viral al aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus/ membrana celular¹³. Se ha planteado, además, la hipótesis que la cloroquina podría bloquear la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina-6, interrumpiendo así la aceleración inmunológica que eventualmente conduce al SDRA¹⁴. Los ensayos controlados aleatorizados en curso en todo el mundo, con cloroquina e hidroxicloroquina, constatarán si ambas son eficaces y seguras como tratamiento para COVID-19.

El 28 de marzo de 2020, la Food and Drug Administration (FDA) emitió una autorización de uso de emergencia para permitir que la hidroxicloroquina y la cloroquina se utilizaran en pacientes hospitalizados con COVID-19, cuando un ensayo clínico no estuviese disponible o no fuese factible¹⁵. Desde su autorización para uso de emergencia

en pacientes con COVID-19, la FDA ha recibido informes de eventos adversos cardíacos en pacientes con COVID-19 que recibieron hidroxicloroquina o cloroquina, ya sea como monoterapia o en combinación con azitromicina u otros medicamentos. Estos eventos adversos incluyen la prolongación del intervalo QT, la taquicardia ventricular, la fibrilación ventricular e incluso la muerte. La FDA continúa investigando estos riesgos de seguridad en pacientes con COVID-19¹⁶.

El 24 de abril de 2020 la FDA publicó una alerta contra el uso de la hidroxicloroquina o la cloroquina en pacientes COVID-19 no hospitalizados, y contra el uso de ambos fármacos como profilaxis de esta enfermedad. Recalcan en esta alerta que autorizan el uso temporal de ambos fármacos solo en pacientes hospitalizados, o bien, inscritos en un ensayo clínico, para una detección temprana de complicaciones a través de un monitoreo apropiado¹⁶. La monitorización debe incluir la evaluación de antecedentes cardiovasculares, ECG basal, electrolitos, función renal y pruebas hepáticas.

El 15 de junio de 2020 la FDA prohibió el uso de la cloroquina y la hidroxicloroquina como profilaxis o tratamiento de COVID-19.

Umifenovir

Umifenovir es un potente antiviral de amplio espectro de fabricación rusa, inhibe el paso inicial de entrada/fusión de algunos virus a las células del hospedero¹⁷. Estudios *in vitro* con SARS-CoV sugieren un efecto directo en la replicación viral temprana al insertarlo en los cultivos celulares. Actualmente, no existen datos clínicos que avalen su eficacia y seguridad como terapéutico contra COVID-19¹⁸.

Interrupción de la replicación

Remdesivir

Remdesivir es un medicamento experimental, desarrollado en 2017 por Gilead Sciences como tratamiento para la enfermedad por el virus del Ébola y las infecciones por el virus de Marburg¹⁹. Es un profármaco de un análogo de nucleótido que se metaboliza intracelularmente a un análogo de trifosfato de adenosina, que inhibe las ARN polimerasas virales. Específicamente, se metaboliza en su forma activa, GS-441524, que bloquea una enzima muy particular que se requiere para la replicación viral, la ARN polimerasa dependiente de ARN, causando una disminución en la producción de ARN viral²⁰.

Recientemente Wang *et al.*, utilizando cultivos de células Vero E6, demostró que

remdesivir inhibió *in vitro* la replicación del SARS-CoV-2²¹. En macacos Rhesus infectados con SARS-CoV-2, el tratamiento con un régimen de remdesivir IV de 6 días, iniciado 12 horas después de la inoculación del virus, se asoció con algunos beneficios (puntuaciones más bajas de gravedad de la enfermedad, menos infiltrados pulmonares y títulos más bajos del virus en muestras de lavado broncoalveolar), en comparación con el grupo control. Sin embargo, remdesivir no redujo las cargas virales en la nariz, la garganta e hisopos rectales, al comparar con el grupo control²². A principios de abril 2020, Grein *et al.*²³ reportó una cohorte de 53 pacientes hospitalizados por COVID-19 grave, tratados con remdesivir por razones compasivas, observando mejoría clínica en 36 de ellos (68 %). La corroboración de esta eficacia requerirá de ensayos controlados aleatorizados.

El 1 de mayo de 2020, la FDA emitió una autorización de uso de emergencia para remdesivir para el tratamiento de adultos y niños hospitalizados por COVID-19 grave. Si bien la información sobre la eficacia y la seguridad del remdesivir en el tratamiento de pacientes ingresados con COVID-19 es escasa, datos preliminares del ensayo controlado aleatorizado Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT), del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) de Estados Unidos, orientan a que el fármaco acorta el tiempo de recuperación en algunos pacientes. Es con base en estos datos preliminares, que la FDA emitió la autorización ya descrita²⁴.

Favipiravir

Fue aprobado para el tratamiento de la influenza el 15 de febrero de 2020 en China. Es un nuevo tipo de inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN. El favipiravir se convierte en su forma fosforibosilada activa (favipiravir-RTP) dentro de las células e inhibe la actividad de la ARN polimerasa viral²⁵. Por lo anterior, el favipiravir puede tener una posible acción antiviral sobre el SARS-CoV-2, siendo este un virus ARN²⁶. Sin embargo, es un mutágeno y tiene potencial, tanto para la teratogenicidad como para la embriotoxicidad en humanos. El 1 de junio de 2020 favipiravir recibió un certificado de registro temporal del Ministerio de Salud de la Federación Rusa, como droga terapéutica contra COVID-19.

Lopinavir/ritonavir

Inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), inhiben la

proteasa principal de SARS-CoV y MERS-CoV, la proteasa similar a 3-quimotripsina (3CLpro, por sus siglas en inglés). La 3CLpro es responsable de la proteólisis mediante la cual las poliproteínas pp1a y 1ab se subdividen en proteínas más pequeñas y funcionales, las cuales posteriormente se utilizan en el ensamblaje de los nuevos viriones²⁷. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha manifestado que esta combinación podría proporcionar algún beneficio clínico ante COVID-19²⁸.

Ivermectina

El proceso de entrada de algunos virus ARN al núcleo de la célula hospedero, es facilitado por las proteínas IMP (importinas). La ivermectina ha sido identificada como un inhibidor potencial de la importación nuclear de proteínas virales, mediada por una de estas importinas, la proteína IMP α / β 1. Al no poder acceder al genoma viral al núcleo de la célula hospedero, la replicación viral no se inicia. La confirmación de este mecanismo de acción ante el SARS-CoV-2, es un enfoque importante a tomar en cuenta para futuros estudios²⁹.

En un estudio *in vitro* reciente, llevado a cabo por Caly *et al.* en Australia²⁹, se observó una reducción del 93 % del ARN viral presente en los cultivos celulares en 24 horas, al ser tratados con ivermectina. A las 48 horas, se observó una reducción del 99.8 %. El tratamiento con ivermectina resultó en la pérdida efectiva de casi todo el material viral en 48 horas. Parece que la actividad inhibidora del transporte nuclear de la ivermectina, puede ser efectiva ante el SARS-CoV-2. En conjunto, los hallazgos de este estudio con su perfil de seguridad conocido, orientan a que la ivermectina merece ser considerada como un posible antiviral contra SARS-CoV-2. Su uso para tal fin, dependerá de la realización de ensayos controlados aleatorizados.

El 19 de junio de 2020 la Organización Panamericana de la Salud emitió una advertencia contra el uso de la ivermectina como terapéutico contra COVID-19.

Supresión de la respuesta inflamatoria excesiva

Corticosteroides

Ante cualquier proceso infeccioso es esencial que un hospedero presente una respuesta coordinada de citocinas; sin embargo, una respuesta exagerada conduce a una condición hiperinflamatoria, tal como se ha detectado en pacientes graves infectados con SARS-CoV-2³⁰. En teoría, el tratamiento

con corticosteroides durante la fase de SDRA podría inhibir efectivamente la tormenta de citocinas, y ganar tiempo para controlar la infección y prevenir los daños secundarios, como la falla multiorgánica.

Zhou *et al.*³¹, en un estudio publicado en febrero de 2020, que incluyó a 15 pacientes con neumonía grave por COVID-19, concluyó que los corticosteroides no ejercieron ningún beneficio en la supervivencia de estos pacientes, quienes, a la vez, estaban complicados con SDRA, shock y/o lesión de múltiples órganos. Se necesitan con urgencia datos de ensayos clínicos aleatorios y controlados, para definir claramente el papel de los corticosteroides en el tratamiento de COVID-19¹⁸.

La dexametasona se ha investigado desde marzo de 2020, en pacientes hospitalizados reclutados en el ensayo controlado aleatorizado Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy (RECOVERY), del Reino Unido, y se descubrió que tiene beneficios para los pacientes críticos. Según los hallazgos preliminares compartidos con la OMS para los pacientes ventilados, se demostró que el tratamiento reduce la mortalidad en aproximadamente un tercio, y para los pacientes que solo requieren oxígeno, la mortalidad se redujo en aproximadamente un quinto.

Tocilizumab

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, recombinante, que se une específicamente a los receptores de la IL-6, disminuyendo así su acción. La IL-6 ha sido identificada como la molécula clave en la tormenta de citocinas que caracteriza a las formas graves de COVID-19. Por lo anterior, un antagonista de los receptores de la IL-6 como el tocilizumab, debe tomarse en cuenta como posible terapéutico ante los casos graves de COVID-19³².

Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)

La IGIV es un producto sanguíneo que contiene inmunoglobulina policlonal G aislada de donantes sanos. Ha sido utilizada por más de 30 años como terapia inmunomoduladora para enfermedades autoinmunes o inflamatorias y para la profilaxis y el tratamiento de infecciones graves, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Es un producto diferente al plasma de pacientes convalecientes de COVID-19, el cual contiene IgG específica para SARS-CoV-2. La IGIV puede modular la respuesta inmune a través de múltiples mecanismos, incluidos el bloqueo de un amplio conjunto de citocinas proinflamatorias, el bloqueo a los recep-

tores gamma de la porción Fc de las IgG's y a las moléculas de adhesión leucocitaria⁸. En COVID-19 los primeros días de deterioro presentan un punto crítico en la evolución clínica del paciente. Es una ventana de tiempo durante la cual una supresión potente de la cascada inflamatoria, podría salvar a los pacientes del deterioro clínico fatal mediado por el sistema inmune³.

Considerando su eficacia para mejorar la inmunidad pasiva y modular la inflamación inmune, así como su perfil general de seguridad, la IGIV podría considerarse como una opción prometedora en la etapa inicial del deterioro clínico de los pacientes con COVID-19, inhibiendo la cascada inflamatoria que caracteriza a los casos graves.

Miscelaneos

Otros antivirales

Existen muchos otros medicamentos en investigación para determinar si son eficaces o no contra el SARS-CoV-2, discutidos ampliamente en la literatura, como la ribavirina, el interferón, el oseltamivir, la nitazoxanida, la teicoplanina, la emetina y la homoharringtonina. En el caso de los primeros tres, se ha evidenciado que los riesgos superan los beneficios¹⁸, y en el caso de la nitazoxanida²¹, la teicoplanina³³, la emetina³⁴ y la homoharringtonina³⁴, a la fecha han demostrado su efectividad contra el SARS-CoV-2 *in vitro*, pero hacen falta los ensayos controlados aleatorizados correspondientes, que comprueben su eficacia y seguridad contra COVID-19.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

La OMS refiere que para los pacientes que utilizan crónicamente algún AINE, en la actualidad no hay evidencia de eventos adversos graves, necesidad de atención médica de emergencia, disminución de la supervivencia a largo plazo o menor calidad de vida, si desarrollan COVID-19³⁵. Por lo que, mientras se generan evidencias adicionales, la OMS considera adecuada la aproximación sugerida por el National Health Service del Reino Unido (UK-NHS), quien no aconseja a los pacientes suspender tratamientos crónicos de AINE al desarrollar COVID-19. En el caso de personas que no utilizan AINE de forma crónica, el UK-NHS sugiere el uso de paracetamol o de ibuprofeno para tratar los síntomas de COVID-19, priorizando el uso del paracetamol, tomando en cuenta que tiene menos efectos secundarios que los AINE y es la opción más segura para la mayoría de las personas³⁶.

La European Medicines Agency (EMA) recomienda que al comenzar el tratamiento para la fiebre o el dolor en COVID-19, los pacientes y los profesionales de la salud deben considerar todas las opciones de tratamientos disponibles, incluidos paracetamol (acetaminofén) y AINE. Cada medicamento tiene sus propios beneficios y riesgos que se reflejan en la información del producto, y que deben considerarse junto con las pautas nacionales de tratamiento de cada país, en donde la mayoría recomienda el paracetamol como primera opción de tratamiento para la fiebre o el dolor³⁷.

Al momento, la FDA no tiene conocimiento de evidencia científica que relacione el uso de algún AINE con el empeoramiento de los síntomas de COVID-19. Sin embargo, advierte que la actividad farmacológica de los AINE, que reduce la inflamación, y posiblemente la fiebre, puede enmascarar los signos físicos que ayudan al diagnóstico oportuno de algunas enfermedades infecciosas³⁸.

Anticoagulación

La COVID-19 puede predisponer al desarrollo de una enfermedad tromboembólica venosa y arterial debido a inflamación excesiva, hipoxia, inmovilización y coagulación intravascular diseminada (CID)³⁹⁻⁴¹. El conocimiento preciso de la incidencia de complicaciones trombóticas en los pacientes con COVID-19, es importante para la toma de decisiones con respecto a la intensidad de la trombopprofilaxis, especialmente en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos. La aplicación activa de anticoagulantes (como la heparina) en pacientes con COVID-19 grave ha sido recomendada ampliamente⁴². El tratamiento con heparina parece estar asociado a un mejor pronós-

tico en los pacientes graves con COVID-19 que presentan coagulopatía; sin embargo, su eficacia aún está por validarse mediante ensayos controlados aleatorizados⁴³.

Uso compasivo de drogas

Muchos países han decidido incluir estos medicamentos en investigación en sus protocolos de atención, tomando en cuenta que en el contexto de un brote caracterizado por una alta mortalidad, puede ser éticamente correcto ofrecer individualmente a los pacientes, fármacos experimentales de emergencia, fuera del contexto o ámbito de una investigación, denominándose dicha conducta como uso compasivo de drogas⁴⁴.

Para llevar a cabo esta conducta éticamente, se deben cumplir los siguientes siete requisitos de la OMS: 1) no existe un tratamiento efectivo aprobado; 2) no es posible iniciar estudios clínicos inmediatamente; 3) existencia de datos que proporcionen soporte preliminar de la eficacia y la seguridad del fármaco a utilizar, al menos de estudios *in vitro* o en modelos animales, y que su uso fuera del ámbito de la investigación, ha sido sugerido por un comité científico debidamente calificado, sobre la base de un análisis riesgo/beneficio favorable; 4) que el fármaco a utilizar cuente con el aval de las autoridades relevantes del país, así como de un comité de ética debidamente calificado; 5) que el país cuente con recursos adecuados para asegurar que los riesgos que puedan surgir por el uso del fármaco, sean disminuidos; 6) se obtiene el consentimiento informado firmado por el paciente o su representante; y 7) el uso de emergencia del fármaco es monitoreado, los resultados documentados y eventualmente compartidos de manera oportuna, con la comunidad médica y científica⁴⁴.

Tabla 1. Principales medicamentos en investigación para COVID-19

Droga	Mecanismo de acción	Fundamento	Comentarios
Cloroquina: Antimalárico e inmunomodulador	<p>Bloquea la infección viral al aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus/membrana celular¹³.</p> <p>Bloquea la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina-6, interrumpiendo así la aceleración inmunológica que eventualmente conduce al SDRA¹⁴.</p>	<p>Se ha reportado actividad <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 en células Vero E6 infectadas; así como alguna evidencia de que puede bloquear la entrada a las células Vero E6, al ser estas expuestas al SARS-CoV-2²¹.</p>	<p>La eficacia y seguridad de la cloroquina para el tratamiento o la prevención de COVID-19 no se han establecido^{15,16}.</p> <p>Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH⁵³, establecen que los datos clínicos son insuficientes al momento para recomendar, a favor o en contra, sobre el uso de la cloroquina como tratamiento para COVID-19.</p> <p>Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA⁵⁴, recomiendan que se use cloroquina para el tratamiento de COVID-19, solo en el contexto de un ensayo clínico.</p> <p>Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH⁵³, no recomiendan el uso de ningún agente, incluida la cloroquina, para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) o la profilaxis posterior a la exposición (PEP), para la prevención de la infección por SARS-CoV-2 fuera del contexto de un ensayo clínico.</p> <p>Debido a que la cloroquina está asociada con la prolongación del intervalo QT, se recomienda precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT o que estén recibiendo otros medicamentos asociados con arritmias; se recomiendan pruebas de diagnóstico y monitoreo para minimizar el riesgo de efectos adversos, incluidos los efectos cardíacos inducidos por fármacos^{15,16}.</p>
Hidroxicloroquina: Fármaco antirreumático	<p>Incrementa el pH intracelular e inhibe la actividad lisosómica en las células presentadoras de antígenos, incluidas las células dendríticas plasmacitoides y las células B, lo que evita el procesamiento de antígenos y la presentación de autoantígenos a las células T, esta última mediada por el complejo de histocompatibilidad clase II⁴⁵.</p>	<p>Se ha reportado actividad <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 en células Vero E6 infectadas; puede ser más potente que la cloroquina <i>in vitro</i>, pero algunos datos son contradictorios y se necesitan estudios adicionales^{46,47}.</p>	<p>La eficacia y la seguridad de la hidroxicloroquina, en el tratamiento o prevención de COVID-19, no se han establecido¹⁵⁻¹⁶.</p> <p>Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH⁵³, establecen que los datos clínicos son insuficientes para recomendar, a favor o en contra, sobre el uso de la hidroxicloroquina como tratamiento para COVID-19.</p> <p>Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA⁵⁴, recomiendan que la hidroxicloroquina se use para el tratamiento de COVID-19 solo en el contexto de un ensayo clínico.</p> <p>Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH⁵³, recomiendan no usar un régimen combinado de hidroxicloroquina y azitromicina para el tratamiento de COVID-19, excepto en el contexto de un ensayo clínico.</p> <p>Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA⁵⁴, recomiendan que, de utilizarse un régimen combinado de hidroxicloroquina y azitromicina para el tratamiento de COVID-19, sea solo en el contexto de un ensayo clínico.</p> <p>Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH⁵³, no recomiendan el uso de ningún agente, incluido la hidroxicloroquina, para la PrEP o la PEP, para la prevención de la infección por SARS-CoV-2 fuera del contexto de un ensayo clínico.</p> <p>Aplican las mismas precauciones sobre la prolongación del intervalo QT descritas en el apartado de cloroquina.</p>

Droga	Mecanismo de acción	Fundamento	Comentarios
Azitromicina: Macrólido	Inhibe la síntesis de proteínas dependiente de ARN	A la fecha, no hay datos sobre actividad <i>in vitro</i> contra coronavirus, incluido el SARS-CoV-2.	Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH ⁵³ , recomiendan no usar un régimen combinado de hidroxiquina y azitromicina para el tratamiento de COVID-19, excepto en el contexto de un ensayo clínico.
	Múltiples efectos inmunomoduladores ⁴⁸ .	Antibacteriano con actividad <i>in vitro</i> contra algunos virus (p. ej., influenza A H1N1, zika) ^{49,50} .	Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA (2020) ⁵⁴ , recomiendan que, de utilizarse un régimen combinado de hidroxiquina y azitromicina para el tratamiento de COVID-19, sea solo en el contexto de un ensayo clínico.
			Aplican las mismas precauciones sobre la prolongación del intervalo QT descritas en el apartado de cloroquina.
Remdesivir: Antiviral análogo nucleósido	Inhibidor de la ARN polimerasa viral ²⁰ .	Evidencia de actividad <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 en células Vero E6 ²¹ ; así como en macacos Rhesus infectados ²² .	No disponible comercialmente; el antiviral de acción directa más prometedor actualmente en investigación para COVID-19.
			Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH ⁵³ , establecen que los datos clínicos son insuficientes para recomendar, a favor o en contra, sobre el uso de remdesivir como tratamiento para COVID-19.
			Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA ⁵⁴ , refieren que debido a que los ensayos controlados aleatorizados para remdesivir aún no se han completado, se harán recomendaciones formales una vez esté disponible toda la evidencia.
			La FDA emitió una autorización de uso de emergencia ²⁴ el 1 de mayo de 2020 con base a los resultados preliminares del Adaptive COVID-19 Treatment Trial del NIAID.
			Esta autorización de emergencia ²⁴ establece lo siguiente:
			1. Permite el uso de la droga para tratamiento de COVID-19 solo en adultos y niños hospitalizados, con sospecha o enfermedad confirmada por laboratorio, que presentan enfermedad grave (definida como saturación de oxígeno < 94 % al aire ambiente o requerimiento de oxígeno suplementario o ventilación mecánica o ECMO).
			2. Requiere que la droga sea administrada por personal de salud dentro de un hospital, por vía intravenosa, a las dosis recomendadas en los Estados Unidos de América.
Lopinavir/ritonavir: Antirretrovirales	Inhibidores de proteasa del virus de inmunodeficiencia humana ¹⁸ .	Lopinavir (LPV): se ha reportado actividad <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 en células Vero E6 ³⁴ .	Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH ⁵³ , recomiendan no usar LPV/RTV u otros inhibidores de la proteasa del VIH para el tratamiento de COVID-19, excepto en el contexto de un ensayo clínico.
			Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA ⁵⁴ , recomiendan que, de utilizar LPV/RTV para el tratamiento de COVID-19, se haga solo en el contexto de un ensayo clínico.

Droga	Mecanismo de acción	Fundamento	Comentarios
Metilprednisolona: Corticosteroide	Supresión de exuberante de la inflamación sistémica disfuncional ³⁰⁻³¹ .	Potentes propiedades antiinflamatorias y antifibróticas. El uso de corticosteroides puede prevenir una respuesta extensa de citocinas y puede acelerar la resolución de la inflamación pulmonar y sistémica, en pacientes que desarrollan neumonía ⁵ .	<p>Hallazgos de estudios observacionales sugieren que para pacientes con COVID-19 y neumonía que progresa a SDRA, el tratamiento con metilprednisolona puede ser beneficioso. Sin embargo, los resultados deben ser interpretados con precaución debido al sesgo potencial (fármaco utilizado en pacientes más enfermos) y al tamaño pequeño de las muestras. Es necesaria la confirmación mediante estudios controlados aleatorizados^{5,6}.</p> <p>Para pacientes críticos, las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH⁵³, establecen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No recomiendan el uso rutinario de corticosteroides sistémicos para el tratamiento de pacientes COVID-19 en ventilación mecánica, si estos no han desarrollado síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). 2. Para pacientes en ventilación mecánica que han desarrollado SDRA, no hay pruebas suficientes para recomendar, a favor o en contra, sobre el uso de corticosteroides sistémicos. 3. Para los adultos con COVID-19 y shock refractario, recomiendan el uso de dosis bajas de corticosteroides. <p>Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA⁵⁴, no recomiendan el uso de corticosteroides en pacientes ingresados por neumonía por COVID-19.</p> <p>Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA⁵⁴, recomiendan el uso de corticosteroides para aquellos pacientes ingresados por COVID-19 que han desarrollado SDRA, si se efectúa en el contexto de un ensayo clínico.</p>
Tocilizumab: Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, específico para el receptor de la interleucina-6 (IL-6)	Inhibe la IL-6 y la tormenta inflamatoria de citocinas ³² .	Puede interrumpir, potencialmente, el síndrome de liberación de citocinas (SRC), en pacientes con COVID-19 gravemente enfermos ⁷ .	<p>Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH⁵³, afirman que no hay datos clínicos suficientes para recomendar, a favor o en contra, sobre el uso de tocilizumab como tratamiento para COVID-19.</p> <p>Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA⁵⁴, recomiendan, para los pacientes ingresados por COVID-19, el uso de tocilizumab solo en el contexto de un ensayo clínico.</p>
Plasma de paciente convaleciente de COVID-19	Inmunidad pasiva al contener IgG específica contra SARS-CoV-2, producida por el donador durante su enfermedad ^{10,11} .	En teoría, el plasma obtenido de pacientes que se han recuperado de COVID-19, contiene anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2, pudiendo proporcionar inmunidad pasiva a corto plazo que podría prevenir la infección; o bien, ser beneficioso como tratamiento en pacientes que están adoleciendo la enfermedad ^{10,11} .	<p>La eficacia y seguridad del plasma convaleciente COVID-19, para el tratamiento de COVID-19, no se han establecido⁵⁵.</p> <p>Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH⁵³, indican que no hay datos clínicos suficientes para recomendar, a favor o en contra, sobre el uso de plasma convaleciente COVID-19 o la inmunoglobulina humana, como tratamientos para COVID-19.</p> <p>Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA⁵⁴, recomiendan, para los pacientes ingresados por COVID-19, el uso de plasma convaleciente COVID-19 solo en el contexto de un ensayo clínico.</p>

Droga	Mecanismo de acción	Fundamento	Comentarios
Anticoagulantes: (heparina de bajo peso molecular [HBPM], heparina no fraccionada [UFH])	Inhibición de la vía del factor tisular ⁴³ .	<p>Un hallazgo constante en pacientes con COVID-19 grave es un estado de hipercoagulabilidad, que puede contribuir a un mayor riesgo de complicaciones^{51,52}.</p> <p>Las anomalías de la coagulación observadas en estos pacientes incluyen la coagulación intravascular diseminada protrombótica (CID), una alta incidencia de tromboembolismo venoso, niveles elevados de dímero D, niveles altos de fibrinógeno y trombosis microvascular y/o macrovascular^{51,52}.</p> <p>Los datos sugieren que los pacientes con infección grave por COVID-19, o niveles notablemente elevados de dímero D (> 6 x ULN), tienen una mortalidad disminuida cuando se les administran dosis profilácticas de HBPM o UFH⁵¹.</p>	<p>La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia y la Sociedad Estadounidense de Hematología, recomiendan que todos los pacientes hospitalizados con COVID19, incluidos los pacientes no UCI, reciban dosis profilácticas de HBPM a menos que estén contraindicadas^{51,52}.</p> <p>La UFH también puede considerarse para la tromboprolifaxis.</p>

Tomado de: *Pharmacists Advancing Healthcare. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments. 2020. Disponible en: <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx>. Se efectuaron modificaciones. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>*

Conclusiones

En todo el mundo, el pilar del tratamiento de COVID-19 es la terapia de soporte. A la fecha, no hay un medicamento específico que reduzca la mortalidad provocada por la neumonía, la respuesta inflamatoria excesiva y/o la hipercoagulabilidad, que produce el SARS-CoV-2.

Desde el inicio de la pandemia los profesionales de la salud han utilizado medicamentos como la cloroquina, hidroxiclo-roquina, azitromicina, remdesivir, lopinavir/ritonavir, esteroides e inhibidores de interleucina-6, como uso compasivo de drogas.

Lo anterior, con base en la extrapolación de estudios *in vitro* que demostraron las propiedades antivirales y antiinflamatorias de estos fármacos. Propiedades que no han sido demostradas de manera robusta en el ámbito clínico, a través de ensayos controlados aleatorizados.

El enfoque de “¿qué tienes que perder?”, una posición común de individuos o familias desesperadas, debe ser equilibrado con el dictamen del juramento hipocrático: primero, no hacer daño; tomando en cuenta los efectos adversos que podrían develarse al utilizar fármacos *off label* durante una pandemia, los cuales no fueron detectados previamente debido al pequeño número de pacientes expuestos.

Solo la cloroquina, la hidroxicloroquina, el remdesivir y el favipiravir, han recibido autorización de uso de emergencia para ser utilizados en pacientes con COVID-19, y en el caso de los primeros dos, estos ya fueron suspendidos como profilácticos o terapéuticos contra COVID-19. Ningún otro medicamento ha recibido autorización alguna a la fecha, y ninguno, inclusive el remdesivir y el favipiravir, poseen aprobación definitiva como terapéuticos contra COVID-19.

Referencias Bibliográficas

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020. DOI: [10.1128/AAC.00483-20](https://doi.org/10.1128/AAC.00483-20)
- Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, *et al.* High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(3):1-6. DOI: [10.1093/ofid/ofaa102](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa102)
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020. DOI: [10.1016/j.healun.2020.03.012](https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012)
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020;395(10223):473–5. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
- Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *The Lancet*. 2020;395(10225):683–4. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033–4. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Jawhara S. Could Intravenous Immunoglobulin Collected from Recovered Coronavirus Patients Protect against COVID-19 and Strengthen the Immune System of New Patients? *IJMS*. 2020;21(7):2272. DOI: [10.3390/ijms21072272](https://doi.org/10.3390/ijms21072272)
- Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Res*. 2020;9:72. DOI: [10.12688/f1000research.22211.2](https://doi.org/10.12688/f1000research.22211.2)
- Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA*. 2020. DOI: [10.1001/jama.2020.4940](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4940)
- Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020. DOI: [10.1001/jama.2020.4783](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783)
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020. DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052)
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2(69):1-10. DOI: [10.1186/1743-422X-2-69](https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69)
- Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu K-F, Wei Y, *et al.* Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res*. 2013;23(2):300–2. DOI: [10.1038/cr.2012.165](https://doi.org/10.1038/cr.2012.165)
- U.S. Department of Health and Human Service, Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: Daily Roundup. 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-daily-roundup-march-30-2020>
- U.S. Department of Health and Human Service, Food and Drug Administration. FDA cautions against use of Hydroxychloroquine or Chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fdacaution-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
- Blaising J, Polyak SJ, Pécheur E-I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update. *Antiviral Research*. 2014;107:84–94. DOI: [10.1016/j.antiviral.2014.04.006](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.04.006)
- McCreary EK, Pogue JM. COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(4):1-11. DOI: [10.1093/ofid/ofaa105](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105)
- Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V. *et al.* Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016;531(7594):381–5. DOI: [10.1038/nature17180](https://doi.org/10.1038/nature17180)
- Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101615. DOI: [10.1016/j.tmaid.2020.101615](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101615)
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel

- coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. Cell Res. 2020; 30(3):269–71. DOI: [10.1038/s41422-020-0282-0](https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0)
22. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, *et al*. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. Microbiology. 2020. DOI: [10.1101/2020.04.15.043166](https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166)
 23. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, *et al*. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2007016](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016)
 24. U.S. Department of Health and Human Service, Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19): FDA Issues an Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/137564/download>
 25. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad-spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proceedings of the Japan Academy Ser B: Physical and Biological Sciences. 2017;93(7):449–63. DOI: [10.2183/pjab.93.027](https://doi.org/10.2183/pjab.93.027)
 26. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discoveries & Therapeutics. 2020;14(1):58-60. DOI: [10.5582/ddt.2020.01012](https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012)
 27. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. Chem Bio Chem. 2020;21(5):730–8. DOI: [10.1002/cbic.202000047](https://doi.org/10.1002/cbic.202000047)
 28. World Health Organization. (2020). WHO R&D Blueprint: informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection, Geneva, Switzerland, 2020. World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330680>
 29. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. Antiviral Res. 2020. DOI: [10.1016/j.antiviral.2020.104787](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787)
 30. Jiang S, Liu T, Hu Y, Li R, Di X, Jin X, *et al*. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of severe community-acquired pneumonia. Medicine. 2019;98(26):e16239. DOI: [10.1097/MD.00000000000016239](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016239)
 31. Zhou, W., Liu, Y., Tian, D. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. Sig Transduct Target Ther. 2020;5:18. DOI: [10.1038/s41392-020-0127-9](https://doi.org/10.1038/s41392-020-0127-9)
 32. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. Int J Antimicrob Agents. 2020. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2020.10595439](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.10595439)
 33. Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19? International Journal of Antimicrobial Agents. 2020. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2020.105944](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944)
 34. Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, *et al*. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication *in vitro*. Antiviral Research. 2020;178:1-5. DOI: [10.1016/j.antiviral.2020.104786](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104786)
 35. World Health Organization. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. 2020. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/the-use-of-nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/publications-detail/the-use-of-nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19)
 36. National Health Service. How to treat coronavirus symptoms at home. 2020. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/whatto-do-if-you-or-someone-you-live-withhas-coronavirus-symptoms/how-to-treatcoronavirus-symptoms-at-home/>
 37. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal antiinflammatories for COVID-19. 2020. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-nonsteroidal-anti-inflammatories-covid-19>
 38. U.S. Food & Drug Administration. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. March 19, 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safetyand-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugsnsaids-covid-19>
 39. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, *et al*. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020; DOI: [10.1136/bmj.m1091](https://doi.org/10.1136/bmj.m1091)
 40. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al*. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus– Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-1069. DOI: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)
 41. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-1062. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 42. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM,

- et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020. DOI: [10.1016/j.thromres.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013)
43. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Hemostasis*. 2020;18(5):1094–9. DOI: [10.1111/jth.14817](https://doi.org/10.1111/jth.14817)
 44. World Health Organization. Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks. 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250580/9789241549837-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 45. Zhou D. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020. DOI: [10.1093/jac/dkaa114](https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114)
 46. Yao X, Ye F, Zhang M. *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020. DOI: [10.1093/cid/ciaa237](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237)
 47. Liu J, Cao R, Xu M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Cell Discov*. 2020;6:1-4. DOI: [10.1038/s41421-020-0156-0](https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0)
 48. Ohe M. Macrolide treatment for COVID-19: will this be the way forward? *Biosci Trends*. 2020. DOI: [10.5582/bst.2020.03058](https://doi.org/10.5582/bst.2020.03058)
 49. Tran DH. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A (H1N1) pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J Antibiot*. 2019;72:759-768. DOI: [10.1038/s41429-019-0204-x](https://doi.org/10.1038/s41429-019-0204-x)
 50. Retallack H. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113:14408-14413. DOI: [10.1073/pnas.1618029113](https://doi.org/10.1073/pnas.1618029113)
 51. American Society of Hematology. COVID-19 and coagulopathy: frequently asked questions. 2020. Disponible en: <https://www.hematology.org/covid19/covid-19-and-coagulopathy>
 52. International Society of Thrombosis and Hemostasis Interim Guidance on Recognition and Management of Coagulopathy in COVID-19. 2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14810>
 53. National Institutes of Health Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines NIH website. 2020. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 54. Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. IDSA website. 2020. Disponible en: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v1.0.4.pdf>
 55. U.S. Department of Health and Human Service, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Investigational COVID-19 convalescent plasma guidance for industry. 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/136798/download>

El sendero hacia la vacuna contra el SARS-CoV-2

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9749>

José Eduardo Oliva Marín*

Departamento de Gobernanza y Gestión del Conocimiento del Instituto Nacional de Salud, San Salvador, El Salvador.

*Correspondencia

✉ joseduardoliva67@gmail.com

📞 0000-0002-6005-0558

Resumen

El desarrollo de vacunas para infecciones virales se ha caracterizado por ser un proceso empírico y prolongado, basado en el uso de virus completos, atenuados o inactivados. La pandemia de COVID-19 ha activado el desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2. Una vez que la secuencia del genoma del virus estuvo disponible a mediados de enero 2020, diferentes laboratorios iniciaron el camino en busca de una vacuna. Las tecnologías que se están utilizando en la investigación de vacunas contra SARS-CoV-2 son: vacunas de ácido nucleico, vacunas proteicas recombinantes, vacunas virales basadas en vectores, vacunas vivas atenuadas y vacunas inactivadas. Doce vacunas están en etapa de ensayo clínico y 128 más en desarrollo preclínico. Aunque la elaboración de una vacuna viral toma un promedio de cinco a diez años, durante la crisis actual múltiples actores de varias naciones se han coordinado para que una vacuna contra SARS-CoV-2 esté lista en el menor tiempo posible, incluso antes de un año. Las vacunas AZD1222 de la Universidad de Oxford/AstraZeneca, Ad5-nCoV de CanSino Biologicals/Instituto de Biotecnología de Beijing y ARNm-1273 de ModernaTX Inc./Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos, son las candidatas más prometedoras.

Palabras clave

Ácidos nucleicos, proteínas recombinantes, vacunas atenuadas, vacunas de productos inactivados.

Abstract

The development of vaccines for viral infections has been characterized as an empirical and prolonged process, based on the use of complete, attenuated or inactivated viruses. The COVID-19 pandemic has activated the development of vaccines against SARS-CoV-2. Once the virus genome sequence was available in mid-January 2020, different laboratories began the journey in search of a vaccine. SARS-CoV-2 vaccine research worldwide is testing the following technologies: nucleic acid vaccines, recombinant protein vaccines, viral vector-based vaccines, live attenuated vaccines, and inactivated vaccines. Twelve vaccines are in clinical trials, and 128 more, in preclinical stages. Although the development of a viral vaccine takes an average of five to ten years, during the current crisis, multiple actors from various nations have coordinated so that a SARS-CoV-2 vaccine is ready in the shortest possible time, even before one year has elapsed. AZD1222 vaccine from Oxford University/AstraZeneca, Ad5-nCoV from CanSino Biologicals/Beijing Institute of Biotechnology, and mRNA-1273 from ModernaTX Inc./United States National Institute of Allergy and Infectious Diseases, are the most promising candidates.

Keywords

nucleic acids, recombinant proteins, vaccines, attenuated, vaccines, inactivated

Introducción

El desarrollo de vacunas requiere de tres etapas: una etapa de exploración, durante la cual se identifican antígenos naturales o sin-

téticos; una etapa preclínica, que se lleva a cabo en cultivos celulares y en modelos animales; y una etapa de varias fases de ensayos clínicos en humanos, durante los cuales se confirma la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna. Una vez

 ACCESO ABIERTO

SARS-CoV-2: the road in search of a vaccine

Citación recomendada:

Oliva Marín JE. El sendero hacia la vacuna contra el SARS-CoV-2. *Alerta* 2020;3(2):101-107.

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9749>

Recibido:

23 de mayo de 2020

Aceptado:

30 de junio de 2020

Publicado:

8 de julio de 2020

Contribución de autoría:

JEOM¹: elaboración del manuscrito y rendición de cuentas del mismo

Conflicto de intereses:

El autor declara no tener conflicto de intereses

elaborada, la vacuna debe registrarse en las agencias reguladoras correspondientes. En total, el proceso antes descrito toma de diez a quince años. Afortunadamente, durante la última década, han habido avances tecnológicos sustanciales que agilizan la concepción, el desarrollo, la fabricación y la entrega de una vacuna¹.

La pandemia de COVID-19 ha activado el desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2. Una vez que la secuencia del genoma del virus estuvo disponible a mediados de enero de 2020, diferentes laboratorios iniciaron el camino en busca de una vacuna². El 16 de marzo de 2020, el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (NIAID, por sus siglas en inglés), inició el ensayo clínico Fase I (NCT04283461) de la vacuna ARNm-1273 desarrollada por ModernaTX Inc³. Dos días después, CanSino Biologicals/Instituto de Biotecnología de Beijing, China, reportaron el inicio del ensayo clínico Fase I (NCT04313127) de la vacuna Ad5-nCoV³.

El 3 de abril de 2020, líderes de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH, por sus siglas en inglés), en coordinación con múltiples líderes de investigación y desarrollo de empresas biofarmacéuticas, junto con líderes de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), la Autoridad de Desarrollo e Investigación Biomédica Avanzada de los Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y expertos académicos, buscaron identificar lagunas de conocimiento y/o tecnología y discutieron, además, oportunidades de colaboración para desarrollar una vacuna contra SARS-CoV-2⁴.

Doce vacunas están en etapa de ensayo clínico y 128 más se encuentran en desarrollo preclínico^{3,5-10}. Las vacunas candidatas abarcan diversas tecnologías que difieren en la eficacia con la que se estimula al sistema inmune, los mediadores inmunes movilizados, el volumen a aplicar, la vía de aplicación, la cantidad de refuerzos requeridos, la durabilidad de la protección y la frecuencia y/o gravedad de los efectos adversos¹¹.

La precisión se logra al conocer la estructura atómica del antígeno contenido en la vacuna y al asegurar, que los epítomos virales a los que va dirigida, se conserven en la misma¹². La mayoría de las vacunas candidatas inducirán anticuerpos neutralizantes específicos contra la proteína espiga S de SARS-CoV-2, evitando así el acoplamiento del virus al receptor ECA2 humano¹³. La excepción a esta constante son las vacunas inactivadas, las cuales inducen la producción

de anticuerpos contra diversas estructuras del microorganismo para el cual fueron desarrolladas.

Desarrollo temático

Tipos de vacunas

Las tecnologías que se están utilizando en la investigación de vacunas contra SARS-CoV-2, son las vacunas de ácido nucleico (ADN o ARN), vacunas proteicas recombinantes, vacunas virales basadas en vectores, vacunas vivas atenuadas y vacunas inactivadas¹³.

Vacunas de ácido nucleico (ADN o ARN)

En una vacuna clásica, un antígeno se introduce en el cuerpo para producir una respuesta inmune. Sin embargo, en el caso de las vacunas basadas en ADN o ARN, no se introduce un antígeno, se introducen fragmentos de ADN o ARN foráneos, conteniendo la información genética necesaria para que nuestro cuerpo sintetice uno o varios de los antígenos del microorganismo, contra el cual se desea generar inmunidad. Después de este paso, el mecanismo es similar al de las vacunas clásicas: el antígeno se presenta en la superficie de un subconjunto de células del sistema inmune, desencadenando la activación de las mismas¹⁴. Tras su absorción y expresión celular, los antígenos codificados en el ácido nucleico pueden provocar inmunidad humoral, así como respuestas inmunes mediadas por células¹⁵.

Vacunas proteicas recombinantes

Son vacunas producidas mediante tecnología de ADN recombinante. Esto implica insertar el ADN del microorganismo patógeno en células bacterianas o de mamíferos, para que estas expresen (repliquen) el antígeno contra el cual se desea obtener una respuesta inmune. Luego, este antígeno se purifica y se extrae para ser utilizado en la elaboración de las vacunas¹⁶. Los sistemas de expresión procariotas incluyen bacterias como la *E. coli*, así como células de mamíferos, levaduras o insectos. Los sistemas de expresión bacteriana se usan ampliamente debido a su facilidad de manejo y a su elevada capacidad de expresión¹⁷.

El ejemplo clásico de la vacuna proteica recombinante es la vacuna contra el virus de la hepatitis B (VHB). Se produce mediante la expresión del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) utilizando un sistema de expresión de levaduras. Tras la expresión recombinante, el HBsAg se ensambla en partículas

similares al virus, las cuales son extremadamente inmunogénicas, por lo que es una vacuna muy efectiva¹⁷.

Vacunas virales basadas en vectores

Esta tecnología emplea una variedad de virus vivos (replicantes, pero a menudo atenuados) o virus no replicantes, diseñándolos para que codifiquen los antígenos del patógeno contra el cual se necesita crear inmunidad. Estos antígenos son introducidos a las células del hospedero por el virus vector; una vez dentro, los antígenos se expresan y el hospedero es capaz de inducir respuestas inmunes contra el patógeno objetivo^{15,18}. Los virus vivos replicantes tienen la ventaja de estimular tanto las células B, que producen anticuerpos, como las células T, que eliminan las células infectadas. Se han empleado diferentes tipos de virus para elaborar vacunas vectorizadas: adenovirus, lentivirus, parvovirus, togavirus, paramixovirus, rabdovirus y poxvirus^{15,19}.

Vacunas vivas atenuadas

Las vacunas vivas atenuadas (VVA) provienen de patógenos que se han atenuado mediante procesos de laboratorio. Se multiplicarán en el individuo vacunado, pero porque se han atenuado, no causarán ninguna enfermedad o esta será muy leve. Las VVA estimulan una excelente respuesta inmune que es casi tan buena como la generada por el patógeno salvaje. Los microorganismos vivos proporcionan estimulación antigénica continua dando tiempo suficiente para la producción de células de memoria. En el caso de virus o microorganismos intracelulares, para los cuales generalmente se desea el desarrollo de inmunidad celular, los patógenos atenuados son capaces de replicarse dentro de las células hospedero. Las VVA producen inmunidad en la mayoría de los receptores con una sola dosis, excepto las administradas por vía oral. Como las VVA contienen organismos vivos, existe un grado de imprevisibilidad que genera preocupaciones sobre su seguridad y estabilidad. En casos esporádicos los patógenos atenuados mutan y se comportan como el microorganismo salvaje, causando enfermedades en los individuos vacunados o en sus contactos^{20,21}.

Vacunas inactivadas

Estas vacunas están elaboradas con microorganismos que han sido inactivados a través de procesos físicos o químicos. Los microorganismos inactivados (muertos) no pueden causar enfermedad. Las vacunas inactivadas

pueden no siempre inducir una respuesta inmune y la respuesta puede que no sea de larga duración. Por lo que usualmente se requieren múltiples dosis para evocar una inmunidad suficiente y duradera²⁰. En general, la primera dosis no produce protección o inmunidad, pero prepara al sistema inmune. Una respuesta inmune protectora se desarrolla después de la segunda o tercera dosis. En contraste con las vacunas vivas, la respuesta inmune a una vacuna inactivada es principalmente humoral, obteniendo poca o nula inmunidad celular²¹.

Coadyuvantes en desarrollo para COVID-19

Para algunas tecnologías, los coadyuvantes mejoran la inmunogenicidad de las vacunas y reducen las dosis necesarias, lo que permite una cobertura más amplia sin comprometer la protección. Hasta ahora, al menos 10 farmacéuticas han expresado planes de desarrollar vacunas con coadyuvantes contra SARS-CoV-2. Algunas de estas compañías, incluyendo GlaxoSmithKline, Seqirus y Dynavax, se han comprometido a manufacturar diversos coadyuvantes autorizados (AS03, MF59 y CpG 1018, respectivamente) y hacerlos accesibles, para que sean utilizados en vacunas contra SARS-CoV-2 desarrolladas por otros laboratorios¹³.

Situación actual

Para el 16 de junio de 2020, el panorama global de vacunas contra COVID-19 incluye 140 vacunas en investigación; de los 140 proyectos, 128 están en etapa exploratoria o preclínica y 12 en etapa clínica. Las doce vacunas que han iniciado ensayos clínicos son las siguientes: *ARNm-1273* de ModernaTX Inc./NIAID; *Ad5-nCoV* de CanSino Biologicals/ Instituto de Biotecnología de Beijing, China; *AZD1222* de la Universidad de Oxford/AstraZeneca, Inglaterra; *INO-4800* de la Farmacéutica Inovio, Estados Unidos; vacuna (sin nombre) del Instituto de Productos Biológicos de Wuhan/Sinopharm, China; vacuna (sin nombre) del Instituto de Productos Biológicos de Beijing/Sinopharm, China; *PiCoVacc* de la Corporation Sinovac Biotech, China; 3 *LNP-ARNm* de la fusión BioNTech(Alemania) / Fosun Pharma(China) / Pfizer(Estados Unidos); *NVX-CoV2373* de Novavax, Estados Unidos; vacuna (sin nombre) del Institute of Medical Biology/Chinese Academy of Medical Sciences, China, y *LV-SMENP-DC* y *aAPC patógeno específica*, ambas del Instituto Médico Genoinmune de Shenzhen, China^{3,5-10}. Las características individuales de cada vacuna se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de vacunas candidatas anti-SARS-CoV-2 en etapa clínica

Laboratorio o Institución	Nombre y tipo de vacuna	Características de la vacuna	Fase e identificador
ModernaTX Inc. /National Institute of Allergy and Infectious Diseases	ARNm-1273 Vacuna de ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas (LNP, por sus siglas en inglés)	Contiene ARNm encapsulados en LNP, que codifican la proteína espiga S de SARS-CoV-2	Fase I (NCT04283461)
CanSino Biologicals/Beijing Institute of Biotechnology	Ad5-nCoV Vacuna con vector adenovirus tipo 5 no replicante	Contiene un vector adenovirus tipo 5, que acarrea la proteína espiga S de SARS-CoV-2	Fase I (NCT04313127) Fase II (NCT04341389)
Inovio Pharmaceuticals	INO-4800 Vacuna de plásmido de ADN	Contiene plásmido de ADN aplicado mediante electroporación, que codifica la proteína espiga S de SARS-CoV-2	Fase I (NCT04336410)
Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	LV-SMENP-DC Vacuna de células dendríticas (DC, por sus siglas en inglés) modificadas por un vector lentiviral (LV, por sus siglas en inglés), que expresan el minigen SMENP de SARS-CoV-2	La vacuna se desarrolló modificando células dendríticas con vectores lentivirales que expresan el minigen SMENP de SARS-CoV-2 y genes inmunomoduladores	Fase I/II (NCT04276896)
Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	aAPC patógeno específica Vacuna de células presentadoras de antígenos artificiales (aAPCs, por sus siglas en inglés), acarreadas por un vector lentiviral	La vacuna se desarrolló utilizando un eficiente sistema vector lentiviral para expresar minigenes de SARS-CoV-2 y genes inmunomoduladores, modificando las células presentadoras de antígenos artificiales y activando las células T	Fase I (NCT04299724)
Universidad de Oxford/Astra Zeneca	Antes Chimpanzee adenovirus Oxford 1 novel coronavirus 19 vaccine (ChAdOx1 n-CoV19) Actualmente AZD1222 Vacuna con vector adenovirus no replicante	Contiene un vector adenovirus de chimpancé, que acarrea la proteína espiga S de SARS-CoV-2	Fase I/II (NCT04324606)
Wuhan Institute of Biological Products/ Sinopharm	Sin nombre Vacuna inactivada	Vacuna inactivada elaborada con SARS-CoV-2 cultivado en células Vero	Fase I/II (ChiCTR2000031809)
Beijing Institute of Biological Products/ Sinopharm	Sin nombre Vacuna inactivada	Vacuna inactivada elaborada con SARS-CoV-2 cultivado en células Vero	Fase I/II (ChiCTR2000032459)
Sinovac Biotech Co.	PICoVacc Vacuna inactivada	Vacuna de coronavirus inactivado y purificado (PICoVacc, por sus siglas en inglés), elaborada con SARS-CoV-2 cultivado en células Vero	Fase I/II (NCT04352608)
BioNTech/Fosun Pharma/ Pfizer	3 LNP-ARNm Vacuna de ARNm encapsulado en LPN	Contiene ARNm encapsulados en LNP, que codifican la proteína espiga S de SARS-CoV-2	Fase I/II (NCT04368728)
Novavax	NVX-CoV2373 Vacuna recombinante elaborada a partir de subunidades proteicas de longitud total	Contiene la proteína espiga S de SARS-CoV-2 en nanopartículas, con el adyuvante Matriz M	Phase I/II NCT04368988
Institute of Medical Biology/ Chinese Academy of Medical Sciences	Sin nombre Vacuna Inactivada	Vacuna inactivada elaborada con SARS-CoV-2	Phase I/II NCT04412538

Fuentes: National Institutes of Health/U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>. WHO: Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines – 16 June 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. The Chinese clinical test registration center. Chinese Clinical Trial Registry. 2020. Disponible en: <http://www.chictr.org.cn/abouten.aspx>. Mullard A. COVID-19 vaccine development pipeline gears up. *Lancet*. 2020; 395: 1751-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31252-6.

Panorama a corto plazo

El 23 de abril de 2020 inició el ensayo clínico Fase I/II (NCT04324606) de la vacuna Chimpanzee Adenovirus Oxford 1 novel Coronavirus 19 (ChAdOx1 n-CoV19, por sus siglas en inglés), de la Universidad de Oxford. Su nombre fue modificado posteriormente a AZD1222. El ensayo ha evaluado la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna en más de 1000 voluntarios sanos de 18 a 55 años, en varios centros de estudio de Inglaterra. De ser positivos los datos de este ensayo, se procederá con la Fase III, a desarrollarse de forma multicéntrica e internacional por AstraZeneca²².

El 6 de mayo, la FDA aceptó la solicitud de ModernaTX Inc./NIAID para que la vacuna ARNm-1273 procediera al ensayo clínico Fase II. ModernaTX Inc./NIAID están finalizando el protocolo para el ensayo clínico Fase III, programado para julio de 2020²³.

Desde el 21 de mayo de 2020 AstraZeneca cuenta con el financiamiento de la Autoridad de Desarrollo e Investigación Biomédica Avanzada de los Estados Unidos (BARDA, por sus siglas en inglés), para el desarrollo, producción y distribución de la vacuna AZD1222. El programa de desarrollo incluye el ensayo clínico de Fase III con 30 000 participantes y un ensayo clínico pediátrico. La meta es iniciar la distribución mundial de la vacuna, de una sola dosis, a partir de septiembre de 2020. La farmacéutica reconoce que la vacuna puede no funcionar, pero se ha comprometido a avanzar con el ensayo clínico con rapidez y llegar lo más pronto posible a la etapa de manufactura, a pesar del riesgo²².

Zhu C *et al.*²⁴ reportaron los primeros resultados de un ensayo clínico en humanos el 22 de mayo de 2020: la vacuna anti-SARS-CoV-2 vectorizada por un adenovirus tipo 5, de CanSino Biologicals/Instituto de Biotecnología de Beijing. Fue tolerable e inmunogénica en adultos sanos durante su ensayo clínico Fase I (NCT04313127). La Fase I de este ensayo clínico fue llevada a cabo en China, administrando tres diferentes concentraciones de antígeno a los sujetos de estudio. La respuesta específica rápida de las células T se detectó el día 14 pos vacunación y las respuestas humorales específicas contra SARS-CoV-2, alcanzaron su punto máximo el día 28 después de la vacunación. Aunque observaron que la dosis alta de la vacuna tendía a ser más inmunogénica que las dosis media y baja, esta se asoció con una mayor reactogenicidad. El ensayo clínico Fase II (NCT04341389), ya en curso, proporcionará más información sobre la seguridad e inmunogenicidad de esta vacuna.

El 26 de mayo de 2020 Merck dio a conocer que desarrollará dos vacunas vectorizadas replicantes contra COVID-19. La primera, una vacuna vectorizada por el virus vivo atenuado de la estomatitis vesicular, diseñada por la Iniciativa Internacional de Vacunas contra el SIDA (IAVI, por sus siglas en inglés), para transportar la proteína espiga S de SARS-CoV-2. El esfuerzo será financiado por el gobierno de los Estados Unidos a través de BARDA. Para la segunda vacuna, Merck está adquiriendo a Themis, una empresa austríaca que posee la tecnología de la vacuna viva atenuada contra el sarampión, desarrollada en el Instituto Pasteur²⁵. En marzo de 2020 Themis, el Instituto Pasteur y la Universidad de Pittsburgh, recibieron financiamiento de la Coalición para las Innovaciones en Preparación para Epidemias (CEPI, por sus siglas en inglés), de Noruega, para desarrollar una vacuna vectorizada contra COVID-19²⁶. Merck continuará con el desarrollo de esta vacuna en conjunto con Themis, utilizando el virus vivo atenuado del sarampión, como vector de la proteína espiga S de SARS-CoV-2²⁵.

La vacuna de Novavax, NVX-CoV2373, se considera una de las principales candidatas en la carrera de vacunas COVID-19. En mayo, Novavax recibió la mayor donación hasta la fecha de CEPI, para desarrollar su vacuna. A principios de este mes, la compañía ganó un contrato clave con el Departamento de Defensa de los Estados Unidos para suministrar NVX-CoV2373 a los militares²⁷.

Desafíos

Incluso con las tecnologías descritas anteriormente, el desarrollo de una vacuna contra SARS-CoV-2 plantea desafíos. Primero, aunque la proteína espiga S del virus es un inmunógeno prometedor para generar protección, perfeccionar el diseño del antígeno es crítico para garantizar una respuesta óptima de inmunidad. El debate continúa sobre el mejor enfoque: utilizar la estructura completa de proteína de espiga S, o solo su dominio de unión al receptor²⁸. Segundo, el desarrollo de vacunas efectivas contra el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio del oriente medio (MERS, por sus siglas en inglés), se entorpeció por la falta de modelos animales adecuados para probarlas. El modelo animal ideal es aquel que se infecta con facilidad al inocularle el patógeno a investigar, desarrollando la fisiopatología y curso clínico de la enfermedad tal como se desarrolla en los humanos. A pesar que se presentaron en los modelos animales respuestas inmunológicas contra SARS-CoV y MERS-CoV, la replicación viral y las mani-

festaciones clínicas de las enfermedades fueron escasas^{29,30}. Esto produjo limitaciones para evaluar, en los modelos animales, la protección conferida por las vacunas²⁹. Tercero, aunque las características óptimas de protección contra COVID-19 puedan inferirse de la experiencia adquirida durante la búsqueda de vacunas contra SARS y MERS, estas aún no se han establecido^{29,31}.

Una vez elaborada la vacuna, existe un desafío adicional: la distribución equitativa de la misma. La necesidad de vacunas contra COVID-19 es global, aunque esta necesidad se distribuya de manera diferenciada entre las poblaciones. Las vacunas deberán ser priorizadas para el recurso humano dedicado a la atención de la salud y personas con mayor riesgo de enfermedades graves o muerte. Los países de altos ingresos no deberán monopolizar el suministro mundial de vacunas contra COVID-19³². Este riesgo es real. Durante la pandemia de Influenza A H1N1 en 2009, los países desarrollados negociaron grandes pedidos anticipados de la vacuna, desplazando a los países en vías de desarrollo³³.

Conclusiones

Las tecnologías que están siendo utilizadas para desarrollar vacunas contra SARS-CoV-2 son las vacunas de ácido nucleico (ADN o ARN), las vacunas proteicas recombinantes, las vacunas vectorizadas, las vacunas vivas atenuadas y las vacunas inactivadas. Todas tienen ventajas y desventajas y mientras se encuentren en investigación, es difícil predecir cuál será la más exitosa. Las vacunas no se manufacturarán a tiempo para auxiliarnos durante el primer golpe de la pandemia. Sin embargo, si estas tienen éxito en los ensayos clínicos que se desarrollan actualmente, serán de utilidad para los embates subsecuentes de COVID-19; o bien, si el virus continúa circulando de manera estacional, serán útiles en el contexto pos pandemia.

Aunque la elaboración de una vacuna viral toma un promedio de 5 a 10 años, en la crisis actual múltiples actores de varias naciones se han coordinado para que una vacuna contra SARS-CoV-2 esté lista en el menor tiempo posible. Lo que ha hecho la diferencia, aparte de la urgencia y la enorme necesidad de la vacuna en el ámbito de la salud pública global, es la participación simultánea de las agencias regulatorias de los Estados Unidos, Europa y Asia, así como de la industria farmacéutica internacional.

SARS-CoV-2 está aquí para quedarse, al menos hasta que se desarrollen vacunas seguras y eficaces. La cobertura de inmunización contra COVID-19 debe desplegarse en

todo el mundo para limitar el apareamiento de nuevos brotes y para permitirnos, incluso, entrever la posibilidad de la erradicación. Las vacunas AZD1222 de la Universidad de Oxford/AstraZeneca, Ad5-nCoV de CanSino Biologicals/Instituto de Biotecnología de Beijing y ARNm-1273 de ModernaTX Inc./NIAID, son las candidatas más prometedoras.

Referencias Bibliográficas

1. Graham BS, Mascola JR, Fauci AS. Novel Vaccine Technologies: Essential Components of an Adequate Response to Emerging Viral Diseases. *JAMA*. 2018;319(14):1431. DOI: [10.1001/jama.2018.0345](https://doi.org/10.1001/jama.2018.0345)
2. Lane R. Sarah Gilbert: carving a path towards a COVID-19 vaccine. *The Lancet*. 2020;395(10232):1247. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30796-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30796-0)
3. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. National Institutes of Health. 2020. Fecha de consulta: 21 de mayo de 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
4. Collins FS, Stoffels P. Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines (ACTIV): An Unprecedented Partnership for Unprecedented Times. *JAMA*. 2020. DOI: [10.1001/jama.2020.8920](https://doi.org/10.1001/jama.2020.8920)
5. Kim YC, Dema B, Reyes-Sandoval A. COVID-19 vaccines: breaking record times to first-in-human trials. *NPJ Vaccines*. 2020;5(1):34. DOI: [10.1038/s41541-020-0188-3](https://doi.org/10.1038/s41541-020-0188-3).
6. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020; 580(7805):576–7. DOI: [10.1038/d41586-020-01221-y](https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y)
7. WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
8. The Chinese clinical test registration center. Chinese Clinical Trial Registry. 2020. Disponible en: <http://www.chictr.org.cn/historyversionpuben.aspx?regno=ChiCTR2000032459>
9. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Microbiology*. 2020. DOI: [10.1101/2020.05.13.093195](https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195)
10. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020. DOI: [10.1126/science.abc1932](https://doi.org/10.1126/science.abc1932)

11. Zhang L. Effect of Vaccine Administration Modality on Immunogenicity and Efficacy. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(11):1509–1523. DOI: [10.1586/14760584.2015.1081067](https://doi.org/10.1586/14760584.2015.1081067)
12. Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science Commentary*. 2020. DOI: [10.1126/science.abb8923](https://doi.org/10.1126/science.abb8923)
13. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):305–6. DOI: [10.1038/d41573-020-00073-5](https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5)
14. Hubaud A. RNA vaccines: a novel technology to prevent and treat disease. *Science in the News/Harvard University*. 2015. Disponible en: <http://sitn.hms.harvard.edu/flash/2015/rna-vaccines-a-novel-technology-to-prevent-and-treat-disease/>
15. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol*. 2018;9:1963. DOI: [10.3389/fimmu.2018.01963](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01963)
16. Nature. Recombinant vaccines. *Nature.com*. 2020. Disponible en: <https://www.nature.com/subjects/recombinant-vaccine>
17. GeneScript. Recombinant vaccines. GeneScript/Make research easy. 2019. Disponible en: <https://www.genscript.com/recombinant-vaccine.html>
18. Bouard D, Alazard-Dany N, Cosset F-L. Viral vectors: from virology to transgene expression. *Br J Pharmacol*. 2009;157(2):153–65. DOI: [10.1038/bjp.2008.349](https://doi.org/10.1038/bjp.2008.349)
19. Ramezanzpour B, Haan I, Osterhaus A, Claassen E. Vector-based genetically modified vaccines: Exploiting Jenner's legacy. *Vaccine*. 2016;34(50):6436–48. DOI: [10.1016/j.vaccine.2016.06.059](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.059)
20. World Health Organization. Vaccine safety basics learning manual. 2013. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/Vaccine-safety-E-course-manual.pdf?ua=1
21. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation. 2015.
22. Kemp A. AstraZeneca advances response to global COVID-19 challenge as it receives first commitments for Oxford's potential new vaccine. AstraZeneca Global Site. 2020. Fecha de consulta: 21 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-advances-response-to-global-covid-19-challenge-as-it-receives-first-commitments-for-oxfords-potential-new-vaccine.html>
23. ModernaTX Inc. Moderna Announces Positive Interim Phase 1 Data for its mRNA Vaccine (mRNA-1273) Against Novel Coronavirus. 2020. Disponible en: <https://investors.modernatx.com/node/8986/pdf>
24. Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, Hou L-H, Wang W-J, Li J-X, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet*. 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)
25. Cohen J. Merck, one of Big Pharma's biggest players, reveals its COVID-19 vaccine and therapy plans. *Science*. 2020. Fecha de consulta: 26 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/merck-one-big-pharmas-biggest-players-reveals-its-covid-19-vaccine-and-therapy-plans>
26. Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. CEPI collaborates with the Institut Pasteur in a consortium to develop COVID-19 vaccine. 2020. Disponible en: https://www.themisbio.com/wp-content/uploads/2020/03/CEPI_Pasteur-consortium-to-develop-COVID-19-vaccine_19032020_FINAL.pdf
27. Speights K. Better Coronavirus Stock: Moderna or Novavax? *The Motley Fool*. 2020. Disponible en: <https://www.fool.com/investing/2020/06/14/better-coronavirus-stock-moderna-or-novavax.aspx>
28. Du L, Zhao G, He Y, Guo Y, Zheng B-J, Jiang S, et al. Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces long-term protective immunity in an animal model. *Vaccine*. 2007;25(15):2832–8. DOI: [10.1016/j.vaccine.2006.10.031](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.10.031)
29. Padron-Regalado E. Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains. *Infect Dis Ther*. 2020;1–20. DOI: [10.1007/s40121-020-00300-x](https://doi.org/10.1007/s40121-020-00300-x)
30. Sutton TC, Subbarao K. Development of animal models against emerging coronaviruses: From SARS to MERS coronavirus. *Virology*. 2015;479:247–58. DOI: [10.1016/j.virol.2015.02.030](https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.030)
31. Prompetchara, E. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020. DOI: [10.12932/AP-200220-0772](https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772)
32. Yamey G, Schäferhoff M, Hatchett R, Pate M, Zhao F, McDade KK. Ensuring global access to COVID-19 vaccines. *The Lancet*. 2020;395(10234):1405–6. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30763-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30763-7)
33. Fidler DP. Negotiating Equitable Access to Influenza Vaccines: Global Health Diplomacy and the Controversies Surrounding Avian Influenza H5N1 and Pandemic Influenza H1N1. *PLoS Med*. 2010;7(5):e1000247. DOI: [10.1371/journal.pmed.1000247](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000247)

Artículo de revisión

Aplicaciones clínicas de doppler transcraneal en neurología y cuidados neurocríticos

DOI: [10.5377/alerta.v3i2.9219](https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9219)

Susana Lissette Peña Martínez^{1*}, Manuel Enrique Bello Quezada², Gabino Antonio Cueli³.

1. Hospital Nacional Rosales. San Salvador, El Salvador.
2. Hospital Nacional San Rafael. Santa Tecla, La Libertad.
3. Hospital López y Planes, General Rodríguez de Argentina. Buenos Aires Argentina.

*Correspondencia

✉ supeamart@yahoo.com

📞 0000-0001-8127-6321



ACCESO ABIERTO

Clinical applications of Transcranial Doppler in Neurology and Critical care

Citación recomendada:

Peña Martínez SL¹, Bello Quezada ME², Cueli GA³. Aplicaciones clínicas de Doppler transcraneal en neurología y cuidados neurocríticos. Alerta. 2020;3(2):108-115
DOI: [10.5377/alerta.v3i2.9219](https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9219)

Contribución de autoría:

SLPM¹: Organización del proceso de revisión, toma de los exámenes, elaboración de artículo. MEBQ² y GAC³: Búsqueda y selección de artículos, revisión y aprobación del manuscrito.

Recibido:

13 de enero de 2020

Aceptado:

17 de julio de 2020

Publicado:

31 de julio de 2020

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés con ninguna organización.

Resumen

En la actualidad el ultrasonido permite obtener en forma no invasiva imágenes de la mayoría de estructuras. A nivel cerebral, se puede acceder a la vasculatura y evaluar la hemodinamia. Es un estudio seguro, no utiliza radiación y se puede realizar a la cabecera del paciente, las veces necesarias, hasta en monitoreo continuo. La limitación es que necesita un operador y cerca del 5-20 % de las personas poseen ventanas óseas temporales poco accesibles, por el grosor del hueso. Durante la realización del Doppler transcraneal, se debe seguir una serie de pasos. Tras localizar los vasos esperados, según la ventana y profundidad, se siguen las ondas espectrales en al menos dos puntos en cada arteria y se miden las velocidades de cada una. El objetivo de esta revisión es describir las generalidades del doppler transcraneal y destacar las principales utilidades como herramienta diagnóstica en enfermedades cerebrovasculares y otras enfermedades neurológicas. Se realizó búsqueda con la palabra clave "Transcranial doppler" en PUBMED, MEDLINE y EMBASE. Se encontraron 13 000 publicaciones, en inglés y español, con menos de 10 años de antigüedad. Se sintetizaron las principales aplicaciones neurológicas del doppler transcraneal, como herramienta auxiliar en la detección de la presión endocraneana y la muerte cerebral.

Palabras clave

Ultrasonografía, doppler transcraneal, accidente vascular cerebral.

Summary

Nowadays, ultrasound allows non-invasive imaging of most structures. At the brain level, the vasculature can be accessed and hemodynamics assessed. It is a safe study, does not use radiation, and can be performed at the patient's bedside, as many times as necessary, even in continuous monitoring. The limitation is that it requires an operator and about 5-20% of people have temporary bone windows that are poorly accessible due to the thickness of the bone. During the transcranial Doppler, a series of steps must be followed, after locating the expected vessels, according to the window and depth, the spectral waves are followed at least two points in each artery and the velocities of each are measured. The objective of this review was to describe the most frequent uses of transcranial Doppler in people with neurological diseases and in patients in neuro-critical care. A search with the keyword "Transcranial doppler" was carried out in PUBMED, MEDLINE and EMBASE. 13,000 publications of less than 10 years old in English and Spanish were found. The main neurological applications of transcranial Doppler were synthesized, as an auxiliary tool in the detection of endocranial pressure and brain death.

Keywords

Ultrasonography, doppler, transcranial, stroke

Introducción

En 1842, el físico y matemático austríaco, Christian Doppler, formuló el principio del efecto doppler, donde se registra el aumento o disminución de la frecuencia de una

onda sonora cuando la fuente que la produce se aleja o aproxima del transductor que lo capta¹. Fue hasta 1982 que Rune Aslid introdujo la aplicación del efecto doppler como herramienta no invasiva para evaluar la hemodinamia cerebral¹.

En doppler transcraneal se utilizan dos técnicas o modalidades sonográficas: el modo B (bidimensional) en tiempo real y el efecto doppler que permite calcular la velocidad de la sangre en las distintas arterias, pudiendo ser continuo y pulsado, con obtención de la representación gráfica en tiempo real del espectro de frecuencias².

El objetivo de esta revisión es describir las generalidades del doppler transcraneal y destacar las principales utilidades como herramienta diagnóstica en enfermedades cerebrovasculares y otras enfermedades neurológicas.

Discusión de temática

El uso de doppler transcraneal permite evaluación de estructuras vasculares intra y extracraneales, evaluación de velocidades de flujos y resistencias en las arterias que conforman el polígono de Willis, arterias carótidas, circulación posterior intra y extracraneal identificando arterias vertebrales y basilar. Además, el modo B permite la medición de la vaina del nervio óptico, para determinar hallazgos que pueden correlacionarse con hipertensión endocraneana³.

Para realizar doppler transcraneal, se realiza abordaje a través de denominadas «ventanas» óseas, por las cuales se insonan diversas estructuras de predominio vascular. Es así como por la ventana transtemporal se detecta el flujo de la arteria cerebral media, arteria cerebral anterior, arteria cerebral posterior y porción terminal de la arteria carótida interna. A través de la ventana transorbital se insona la arteria oftálmica y el sifón de la arteria carótida interna. Otra ventana utilizada es la suboccipital, que permite abordar las porciones terminales e intracraneales de las arterias vertebrales y la arteria basilar. La ventana submandibular es usada para medir las velocidades del flujo de las arterias carótida interna, así como para el cálculo del índice de Lindergaard, que se obtiene al dividir la velocidad de la arteria cerebral media (ACM) entre la velocidad de la arteria carótida interna (ACI)^{4,5} (Figura 1).

La identificación de cada vaso intracraneal se basa en la identificación de la velocidad y dirección, ventana que se está insonando, profundidad de la señal, relación espacial con otros vasos y respuesta a maniobra de compresión carotídea homo y contralateral¹. Las profundidades a las que se insonan las diversas arterias y su morfología varían según las ventanas. Para la arteria cerebral media, el segmento M1, a profundidad de 40-65 mm, la dirección de la onda es positiva, con velocidad promedio de 30-80 cm/s. La arteria cerebral anterior se identifica a profundidad de

60-75 mm, dirección negativa de la onda, con velocidad promedio de 30-80 cm/s; la arteria cerebral posterior se encuentra a profundidad entre 55-75 mm, con dirección positiva de la onda en el segmento P1 y negativo el segmento P2, con velocidad promedio entre 20-60 cm/s. La porción temporal del sifón carotídeo se identifica a 55-65 mm, bidireccional, con velocidad entre 20-70 cm/s; la arteria vertebral esta a profundidad de 40-75 mm, dirección negativa, con velocidad promedio de 20-50 cm/s y la arteria basilar se identifica entre 80-105 mm de profundidad, dirección negativa, con velocidad promedio de 20-60 cm/s² (Figura 2).

Además de las velocidades de flujo y el análisis espectral de las ondas registradas, se miden otros parámetros como índices de resistencia vascular periférica como los índices de pulsatilidad y de resistencia. El índice de pulsatilidad (IP) se calcula con los valores de velocidad sistólica menos la velocidad diastólica entre la velocidad media (VM) de la arteria. El IP se relaciona con varios estados patológicos; su valor normal es entre 0.6-1.16. En su interpretación, índice de baja pulsatilidad (IP <0.6) se asocia a vasoespasmo, hiperemia o estenosis de grado alto. La alta pulsatilidad (IP entre 1.2-1.6) se asocia con hipertensión intracraneana moderada o microangiopatía. Índices de pulsatilidad muy alta (IP entre 1.7-3) se asocia a hipertensión endocraneana severa y valores de IP mayores de 3 se correlacionan con severa hipertensión endocraneana y asistolia cerebral⁶.

El índice de resistencia se calcula como velocidad sistólica menos la velocidad diastólica entre la velocidad sistólica. Este se puede incrementar en etapas tempranas de hipertensión endocraneana y en edades avanzadas³.

Aplicaciones clínicas en neurología y neurointensivismo del doppler transcraneal

Actualmente el DTC tiene una aplicación claramente demostrada en el manejo de las siguientes condiciones: detección de vasoespasmo en hemorragia subaracnoidea (HSA) reflejado en aumento de la velocidad de flujo de la arteria afectada, detección no invasiva de estenosis intracraneal en el adulto con registro de aumento focal de la velocidad de flujo por ateromatosis intracraneal o hemoglobinopatías en el niño, monitoreo intraoperatorio para detección de micro émbolos en cirugía cardiovascular o endarterectomía carotídea y en el diagnóstico de muerte encefálica como método complementario⁷. Sin embargo, actualmente se utiliza en otras indicaciones neurológicas como trauma cra-



Figura 1. a) Polígono de Willis en el plano mesencefálico transtemporal en Modo B. b) Doppler pulsado de la Arteria cerebral media. Imágenes tomadas en equipo doppler color Mindray M7 premium.

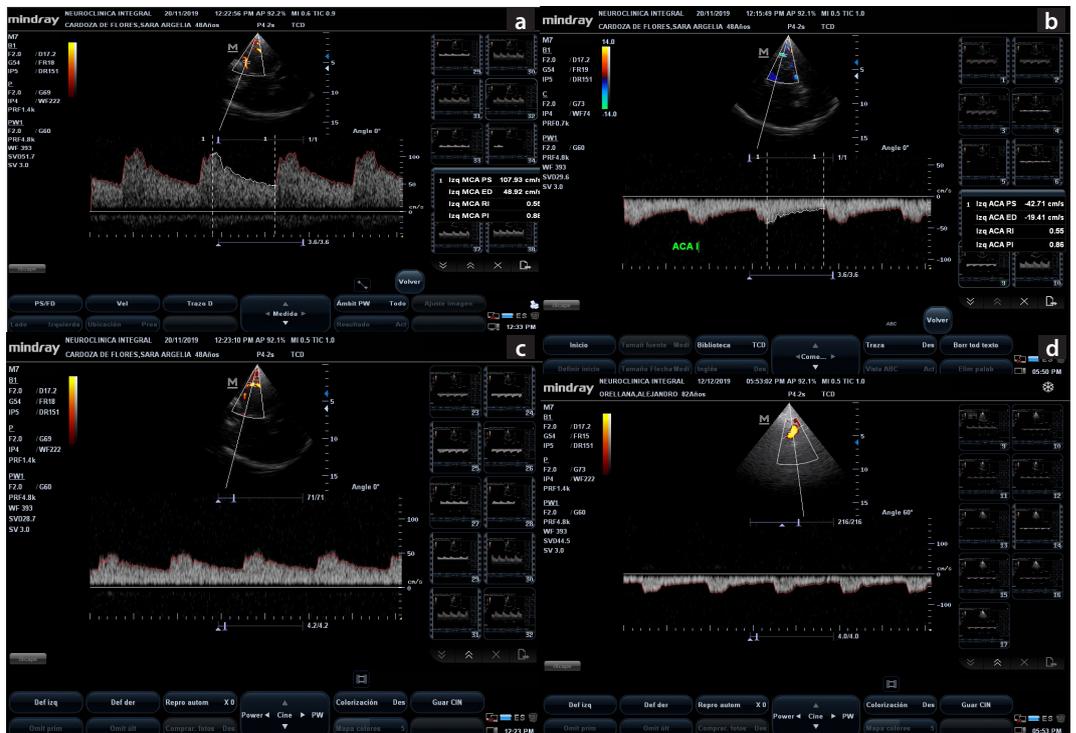


Figura 2. Morfología de ondas según arteria insonada. a) ACM (arteria cerebral media) b) ACA (Arteria cerebral anterior) c) ACP (arteria cerebral posterior) d) AV (arteria vertebral). Imágenes tomadas en equipo doppler color Mindray M7 premium.

neocéfalo grave y malformaciones arteriovenosas cerebrales, entre otras⁶.

La utilización de esta herramienta diagnóstica requiere interpretación de los datos obtenidos a través del examen vascular cerebral e integrar los diferentes hallazgos para lograr mejores resultados de las diversas aplicaciones del DTC⁸.

Evento cerebrovascular

En enfermedad cerebrovascular oclusiva o estenótica se describe el uso de DTC para detectar cambios hemodinámicos asociados a variación del calibre de los vasos intracraneales del polígono de Willis. En enfermedad vascular oclusiva para la arteria cerebral media se describe sensibilidad de

85-95 % y sensibilidad de 90-98 % y para arterias carótidas internas, arterias vertebrales y arteria basilar sensibilidad de 55-81 % y especificidad de 96 %⁹.

Los hallazgos más relevantes en DTC son ausencia o disminución del flujo sanguíneo en arterias de gran calibre e índice de asimetría en las velocidades de flujo de >21 % con respecto a la arteria contralateral. Además de permitir detectar la localización de la obstrucción¹⁰.

A través de la técnica doppler se pueden identificar estenosis y oclusión del sifón de la arteria carótida interna, arteria cerebral media, porción intracraneal de la arteria vertebral y segmentos proximales de la arteria cerebral posterior, detectándose aumento focal de la velocidad de flujo.

Tabla 1. Descripción de grados de oclusión evaluadas por doppler

Grado de oclusion	Descripción
Grado 0: Ausente	Ausencia de señal de flujo
Grado 1: mínimo	Espículas sistólicas de duración y velocidad variable, flujo reverberante como tipo de flujo mínimo, sin señal diastólica.
Grado 2: Aplanado	Aceleración sistólica aplanada, velocidad diastólica positiva e índice de pulsatilidad menor a 1.2.
Grado 3: Atenuado	Aceleración sistólica normal, velocidad diastólica positiva, velocidades medias menor a 30 % respecto al lado contralateral.
Grado 4: Estenótico	Velocidad media mayor 30 % respecto al lado contralateral y signos de turbulencia o mayor a 80 % cm/s de velocidad media.
Grado 5: Normal	Señal comparable al lado contralateral sano.

Para diagnosticar estenosis de la arteria cerebral media, se consideran parámetros como el incremento focal de las velocidades medias mayor de 100 cm/s, con diferencia interlado de las velocidades mayor de 30 %¹¹. Se pueden identificar patrones de flujo turbulento, con oscilaciones o soplos sugestivos de estenosis; con morfología de onda de baja pulsatilidad que sugiere estenosis proximal u ondas aplanadas con alta pulsatilidad que sugiere obstrucciones más distales¹².

En la evaluación inicial de pacientes con infarto cerebral, el doppler transcraneal también se está utilizando para determinar si la obstrucción es a nivel proximal, es decir, segmento terminal de arteria carótida interna o segmento M1 de la arteria cerebral media o estenosis del segmento distal o M2 de arteria cerebral media¹³. Por lo tanto, el DTC se convierte en una herramienta diagnóstica auxiliar en el análisis de la severidad, pronóstico y para toma de decisiones terapéuticas, como qué tipo de vía utilizar en la trombólisis para recanalizar la arteria obstruida¹⁴.

Cuando se utiliza el DTC durante procedimientos terapéuticos como trombolisis farmacológica se identifican hallazgos sonográficos que reflejan obstrucción intraarterial, con estudios control posterior a la administración de trombolíticos en los que se debería identificar recanalización de oclusiones agudas; ejemplo: la arteria cere-

bral media, que emite patrones específicos de lesiones oclusivas, con base en lo cual se clasifica el grado de oclusión¹⁴ (Tabla 1).

En el tratamiento de evento cerebrovascular isquémico, se ha utilizado asociado a la trombólisis endovenosa con activador tisular del plasminógeno (alteplasa). El estudio CLOTBUST describe el efecto del tratamiento con alteplasa endovenoso monitorizado con DTC, para combinar el efecto y potenciar la lisis del trombo¹⁵.

Hemorragia subaracnoidea (HSA)

En HSA, el uso de DTC tiene como principal aplicación la identificación de vasoespasmo en los segmentos basales de las arterias intracraneales; complicación que puede desarrollarse las primeras dos semanas¹⁶, teniendo el estudio doppler para su detección, sensibilidad para la arteria cerebral media de 39-94 % y especificidad de 70-100 %, para la arteria cerebral anterior sensibilidad de 13-71 % y especificidad de 65-100 %, para arterias cerebrales posteriores sensibilidad de 48-60 % y especificidad de 78-87 %, para arterias vertebrales sensibilidad de 44-100 % y especificidad de 82-88 % y para arteria basilar sensibilidad de 77-100 % y especificidad de 42-79 %⁹. En HSA los hallazgos de las velocidades de flujo de las arterias detectadas por DTC se correlaciona con el grado clínico y localización radiológica por neuroimagen del vasoespasmo¹⁶.

El DTC, en el monitoreo del vasoespasmo arterial en la HSA, permite detectar cambios de flujo según la ubicación del vasoespasmo en relación al segmento examinado, registrándose cambios similares a patrónestenótico que se corresponde con el llamado vasoespasmo proximal; mientras que el patrón preestenótico se identifica en el vasoespasmo distal. Asimismo, hay que considerar la posibilidad de estar examinando un flujo postestenótico en casos en los que la reducción del calibre del vaso, se encuentre proximal al sitio de insonación, tal y como ocurre en los casos de VE de arteria carótida interna terminal (Ej.: sifón carotídeo)⁸.

Clásicamente, un patrón de vasoespasmo proximal puede definirse con los siguientes criterios: VM elevada, IP bajo, ausencia de aumento concomitante de VM extra craneanas detectadas por el Índice de Lindergaard (IL). El vasoespasmo distal, en cambio, puede ser sospechado en casos de presentarse VM normales o bajas, IP elevado ausencia de otras causas de aumento de las RC (MPIC, Ψ paCO₂, Propofol, etc.). Otros de los criterios diagnósticos de vasoespasmo son detección en un mismo vaso de elevación segmentaria y evolutiva de VM, rápida elevación de VM

superiores a 50 cm/s en 24 horas. A nivel de la carótida interna, se considera vasoespasmo posible con velocidades de >80 cm/s, vasoespasmo probable con velocidades >110 cm/s y vasoespasmo definitivo con velocidades >130 cm/s. En la arteria cerebral anterior, se considera vasoespasmo posible con velocidades mayores a 90 cm/s, vasoespasmo probable con velocidades arriba de 110 cm/s, y vasoespasmo definitivo con velocidades mayores a 120 cm/s. Para la arteria cerebral posterior, se considera vasoespasmo posible con velocidades mayores a 60 cm/s, vasoespasmo probable con velocidades arriba de 80 cm/s y vasoespasmo definitivo con velocidades mayores a 90 cm/s. Para la arteria vertebral, se considera vasoespasmo posible con velocidades arriba de 60 cm/s, vasoespasmo probable con velocidades arriba de 80 cm/s y vasoespasmo definitivo con velocidades arriba de 90 cm/s⁸.

Para verificar y graduar el vasoespasmo se determinan velocidades de la arteria carotídea ipsilateral, relación que recibe el nombre de Índice de IL. Se cataloga vasoespasmo leve de la arteria cerebral media con Índice de IL mayor a 3, moderado con índice entre 4 a 6 y severo con índice mayor a 6. Para correlacionar severidad de vasoespasmo de la arteria basilar, se divide velocidad media de la arteria basilar entre la velocidad media de la arteria vertebral y se considera vasoespasmo leve con índice mayor a 2, moderado con índice mayor de 2.5 y vasoespasmo severo con índice mayor a 3.8. Además, el neuromonitoreo de las velocidades de flujo de los vasos intracraneales, también permite detección oportuna de otras complicaciones, como la hidrocefalia, que puede sospecharse con elevaciones bilaterales y progresivas de los IP⁸.

En la actualidad, se propone la evaluación temprana de la autorregulación cerebral en pacientes con hemorragia subaracnoidea, ya que se ha asociado al resultado funcional después del egreso. Dicha evaluación se realiza con Doppler transcraneal, midiendo los cambios en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral después de breve compresión de la arteria carótida común ipsilateral, catalogándose como normal cuando se verifica aumento mayor del 9 % de la velocidad sistólica basal. Se ha descrito menores resultados funcionales al alta hospitalaria cuando se registró deterioro de la autorregulación cerebral en las primeras 72 horas de ingreso¹⁸.

Anemia de células falciformes

Es una forma hereditaria de anemia, que se caracteriza por glóbulos rojos con forma

irregular de hoz, que se aglutinan en los vasos cerebrales de pequeño calibre, lo que lleva a hipo perfusión cerebral y riesgo de ictus isquémico por oclusión¹⁹. El doppler transcraneal permite identificar en niños con edades entre 4-20 años el riesgo de ictus, determinando las velocidades medias, determinándose la relación de aumento de riesgo entre mayor es la velocidad. Se ha descrito una sensibilidad de 86 % y especificidad del 91 %⁹.

Comunicación cardíaca derecha a izquierda

Se ha descrito una sensibilidad de 70-100 % y especificidad de más de 95 %⁹. La causa más frecuente es el embolismo paradójico a través de un foramen oval persistente, que es causa de evento cerebrovascular en adultos jóvenes²⁰. La presencia de aneurisma septal auricular incrementa el riesgo cuando hay paso de flujo de derecha a izquierda, lo cual se identifica en ecocardiograma específicamente transesofágico²¹. A través de la técnica doppler, se puede identificar dicha comunicación anómala, realizando una prueba utilizando 10 ml de SSN agitada, se administra y luego se pide al paciente realizar maniobras de Valsalva; si hay shunt derecha a izquierda, se evidencian artefactos en el registro de la señal doppler que indica el shunt²¹.

Evaluación de reactividad vasomotora

A través del DTC se puede identificar cómo se mantiene constante el diámetro de los vasos durante fluctuaciones de presión o cambios en la función de la microvasculatura, lo que permite determinar un índice de cambios de flujo, que se denomina autorregulación y reactividad vasomotora del lecho arterial cerebral distal²².

Se evalúan en forma estática (en reposo) y en forma dinámica (después de maniobras de activación). Se miden cambio de las velocidades posterior a estímulos hemodinámicos como maniobras de Valsalva, respiración profunda, ejercicio ergométrico, movimiento cefálico, cambios ortostáticos, cambios en la frecuencia y a la presión arterial. Se puede medir la vasoreactividad ante cambios de concentración de dióxido de carbono (CO₂) por hipercapnia/hiperventilación hipocapnia. Se utiliza en la evaluación de pacientes con estenosis u oclusión extracraneal sintomática o asintomática, enfermedad cerebral de pequeño vaso, trauma cerebral y hemorragia subaracnoidea²².

Se han descrito tres mecanismos que influyen en la hemodinamia cerebral con el

objetivo de adaptar el flujo sanguíneo cerebral a la demanda metabólica del cerebro: la autorregulación cerebral, la reactividad vasomotora y el acoplamiento neurovascular²³. Ante esto, la autorregulación cerebral asegura una perfusión estable del cerebro, independientemente de la presión arterial sistémica.

Monitoreo transquirúrgico en endarterectomía carotídea, para detección de micro émbolos

Mientras se realiza el procedimiento, se puede evaluar con DTC del mismo lado y monitorear variaciones de las velocidades del flujo y si presentan cambios como disminución por hipoperfusión o falla de la circulación colateral, que indicaría isquemia secundaria a ruptura de trombos que embolizan a la circulación distal²⁴.

Detección de microembolización cerebral

El DTC permite identificación de señales micro embólicas de alta intensidad (HITS). Estas señales micro embólicas han sido detectadas en pacientes con estenosis de la arteria carótida interna, válvulas cardíacas protésicas, fibrilación auricular, ateromas del arco aórtico, síndrome de embolismo grasa, enfermedad cerebral en general. Se puede utilizar monitoreo durante cateterismo coronario, angioplastia coronaria, cardioversión, angiografía cerebral, endarterectomía carotídea, angioplastia carotídea y bypass cardiopulmonar. Los hallazgos por doppler de señales embolígenas son de carácter transitorio (menos 300 ms), duración dependiente del tiempo que tarda en pasar el volumen del émbolo, señales de alta intensidad (amplitud mayor de 3 dB), unidireccionales y sonido característico²⁵.

Traumatismo encéfalo-craneano (TCE)

En esta entidad la utilización del DTC provee datos de importancia en lo referente a aspectos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos. Permite detección de patrones circulatorios que se pueden categorizar básicamente en dos. Patrón con bajas VM con elevados IP, identificado en hipertensión endocraneana, lesiones focales y disección arterial con isquemia/infarto distal. La primera puede diferenciarse de la segunda por la bilateralidad de los hallazgos del patrón descrito, mientras que la segunda sólo lo presentará del mismo lado de la lesión. Otro patrón es con altas VM con IP bajos, identi-

ficado en hiperemia, vasoespasmo y fístula arteriovenosa postraumática⁸.

Es así como en el monitoreo con doppler transcraneal se utiliza como indicado pronóstico, que permite detectar aumento de presión intracraneal y vasoespasmo cerebral asociado a la lesión cerebral traumática²⁶.

Hipertensión endocraneana

A través del doppler transcraneal se puede determinar en forma no invasiva la presión endocraneana, con técnicas como la medición de la vaina del nervio óptico y la detección del cambio de la morfología de la onda espectral del flujo sanguíneo intracraneal.

En pacientes con patología intracraneal, incluso comatosos, el DTC permite determinar en forma no invasiva la presión intracraneana, con unos de los parámetros como el índice de pulsatilidad, el cual varía con presiones de perfusión ≤ 70 mmHg²⁷. Se propone la ecuación para la medición de presión intracraneana de $PIC = 10.927 \times PI - 1.284$.

Además, el DTC permite identificar alteración de la morfología de las ondas detectadas por DTC, seguido de reducción progresiva en las velocidades de flujo diastólica y reducción de las velocidades medias. A medida se incrementa ya sea en forma regional o global la presión endocraneana, la velocidad diastólica llega a cero, seguido de un patrón de flujo alternante con flujo diastólico retrogrado, desaparece el flujo diastólico, aparecen espigas sistólicas pequeñas y eventualmente cesa el flujo³.

Otra técnica utilizada, es la medición del diámetro de la vaina del nervio óptico con ultrasonido bidimensional y transductor lineal de 7.5 MHz, que permite la detección de presión endocraneana mayor de 20 mmHg, con valor de corte de 0.48 mm, con sensibilidad y especificidad 94 y 96 % respectivamente²⁸.

Evaluación de arresto circulatorio cerebral y uso en muerte cerebral

El DTC es una técnica no invasiva que, al permitir evaluar la circulación sanguínea intracraneal, permite detectar cambios como en casos posteriores a arresto circulatorio. Se ha descrito sensibilidad de 91-100 % y especificidad de 97-100 %⁹. En los cambios hemodinámicos posterior a arresto circulatorio («síndrome posparada cardíaca»), se identifican intervalos en los cuales se reflejan disfunción cerebral y metabólica que se reflejan en las velocidades y morfología del flujo de las arterias cerebrales²⁹. Entre los cambios descritos están la reducción de las velocidades diastólicas, flujos retrógrados, reducción

de hasta el 80 % de las velocidades medias, que de no ser revertido puede progresar a ausencia de flujo. En la evolución, la evaluación por DTC es de valor pronóstico; de persistir patrones sonográficos de hipodinamia, con velocidades medias bajas e IP elevados, indican pérdida grave de vaso regulación, lo cual se considera signo de mal pronóstico³⁰.

El diagnóstico de muerte cerebral es clínico y puede ser complementado por evidencia de ausencia de flujo cerebral al insonar³¹. En la fase previa al cese circulatorio, se documenta un patrón de alta resistencia, en que los valores de la presión intracraneal se acercan a los de la presión arterial media, descendiendo el flujo sanguíneo cerebral. Cuando se da la fase de cese circulatorio, se identifica inicialmente patrón de separación diástole-sístole, que se caracteriza por la presencia de onda sistólica de flujo anterógrado («picos sistólicos»), asociados con la existencia de una onda de flujo, también anterógrado, de escasa duración durante el periodo meso diastólico. Posterior se presenta el patrón de flujo reverberante, con picos sistólicos positivos, seguido de una onda diastólica retrógrada. En etapas finales, se caracteriza por una onda de flujo de muy corta duración y baja velocidad, hasta llegar a cese circulatorio con ausencia de detección de flujo³².

Conclusiones

El uso de doppler transcraneal en la evaluación de enfermedades cerebrovasculares está en creciente desarrollo, al ser una herramienta accesible, no invasiva, que se puede utilizar a la cabecera del paciente, aunque operador dependiente. Se utiliza, además, como herramienta auxiliar en detección de incremento de presión endocraneana y de muerte cerebral.

Agradecimientos

Al Dr. Víctor Segura y Dr. Luis Camputaro por su apoyo y enseñanzas.

Referencias bibliográficas

1. Fernández JD, Martínez PS, García RR, Marcos VM, Valdueza JM. El ecodoppler color transcraneal en el estudio vascular cerebral. *Neurol Arg.* 2012;4(3):132-143. doi.org/10.1016/j.neuarg.2012.02.002
2. Alexandrov AV, Sloan MA, Wong LKS, Douville C, Razumovsky AY, Koroshetz W, et al. Practice standards for transcranial Doppler ultrasound: Part I—test performance. *J Neuroimaging*

- 2007;17:11-18. doi.org/10.1111/j.1552-6569.2006.00088.x
3. Blanco P, Abdo CA. Transcranial Doppler ultrasound in neurocritical care. *J Ultrasound.* 2018;21(1):1-16. doi.org/10.1007/s40477-018-0282-9
4. Connolly F, Schreiber SJ, Leithner C, Bohner G, Vajkoczy P, Valdueza JM. Assessment of intracranial venous blood flow after subarachnoid hemorrhage: a new approach to diagnose vasospasm with transcranial color-coded duplex sonography. *J Neurosurg.* 2018;129(5):1136-1142. doi.org/10.3171/2017.5.jns.17232
5. D'Andrea A, Conte M, Scarafilo R, Riegler L, Coccia R, Pezzulo E, et al. Transcranial Doppler ultrasound: physical principles and principal applications in neurocritical care unit. *J Cardiovasc Echography.* 2016;26(2):28-41. doi.org/10.4103/2211-4122.183746
6. Lau VI, Arntfield RT. Point-of-care transcranial Doppler by intensivists. *Crit Ultrasound J.* 2017;9(1):21. doi.org/10.1186/s13089-017-0077-9
7. Coeli G, Bello M, Camputaro L, Cantillano E. Manual de Medicina Neurocrítica. 1ª Edición. Argentina. Grupo Distribuna; 2019. 89-103.
8. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, et al. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography. Report of the therapeutics and technology assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2004;62:1468-1481. doi.org/10.1212/wnl.62.9.1468
9. Antipova D, Eadie L, Macaden AS, Wilson P. Diagnostic value of transcranial ultrasonography for selecting subjects with large vessel occlusion: a systematic review. *Ultrasound J.* 2019;11(1):29. doi.org/10.1186/s13089-019-0143-6
10. Kim JS, Caplan LR, Wong KS. Intracranial Atherosclerosis: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Front Neurol Neurosci.* 2016; 40:124-140.
11. Christou I, Felberg RA, Demchuk AM, et al. A broad diagnostic battery for bedside transcranial Doppler to detect flow changes with internal carotid artery stenosis or occlusion. *J Neuroimaging* 2001;11:236-242. doi.org/10.1111/j.1552-6569.2001.tb00040.x
12. Kalanuria A, Nyquist PA, Armonda RA, Razumovsky A. Use of Transcranial Doppler (TCD) ultrasound in the Neurocritical Care Unit. *Neurosurg Clin N Am.* 2013;24(3):441-456. doi.org/10.1016/j.nec.2013.02.005
13. Sobrino Garcia P, Garcia Pastor A, Garcia Arratibel A, Domínguez Rubio R, Rodríguez Cruz PM, et al. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications of Transcranial color coded duplex sonography in acute ischemic Stroke: TIBI and COGIF scores

- validation. *Rev Neurol*. 2016;63(8):351-357. doi.org/10.33588/rn.6308.2016060
14. Demchuk AM, Burgin S, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill, MD, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial doppler flow grades predict clinical severity, early recovery and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2001;32:89-93. doi.org/10.1161/01.str.32.1.89
 15. Alexandrov AV, Wojner AW, Grotta JC, CLOTBUST Investigators. CLOTBUST: design of a randomized trial of ultrasound enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neuroimaging*. 2004;14(2):108-12. doi.org/10.1111/j.1552-6569.2004.tb00225.x
 16. Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJ, Rinkel GJ. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2009;51(12):813-9. doi.org/10.1007/s00234-009-0575-y
 17. Raya AK, Diringner MN. Treatment of subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Clin*. 2014;30(4):719-733. doi.org/10.1016/j.ccc.2014.06.004
 18. Rynkowski CB, de Oliveira Manoel AL, Dos Reis MM, et al. Early Transcranial Doppler Evaluation of Cerebral Autoregulation Independently Predicts Functional Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2019;31(2):253-262. doi.org/10.1007/s12028-019-00732-5
 19. LaRovere KL. Transcranial Doppler ultrasound in children with stroke and cerebrovascular disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(6):712-718. [doi:10.1097/MOP.0000000000000282](https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000282)
 20. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):790-801. [doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30233-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30233-3)
 21. Perkovic-Benedik M, Zaletel M, Pecaric-Meglic N, et al. A right-to-left shunt and prothrombotic disorders in pediatric patients presenting with transient ischemic attack. *Eur J Pediatr* 2013;172:239-245. doi.org/10.1007/s00431-012-1875-5
 22. Alexandrov AV, Sloan MA, Tegeler CH, Newell DN, Lumsden A, et al. Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound. Part II. Clinical indications and expected outcomes. *J Neuroimaging*. 2012;22(3):215-24. doi.org/10.1111/j.1552-6569.2010.00523.x
 23. Wolf ME. Functional TCD: regulation of cerebral hemodynamics--cerebral autoregulation, vasomotor reactivity, and neurovascular coupling. *Front Neurosci*. 2015;36:40-56. doi.org/10.1159/000366236
 24. Edmonds HL, Isley MR, Sloan TB, Alexandrov AV, Razumovsky AY. American Society of neurophysiologic monitoring and American society of neuroimaging joint guidelines for transcranial Doppler ultrasonic monitoring. *J Neuroimaging*. 2011;21:177-183. doi.org/10.1111/j.1552-6569.2010.00471.x
 25. Babikian VL, Feldmann E, Wechsler LR et al. Transcranial Doppler ultrasonography: Year 2000 update. *J Neuroimaging*. 2000;10:101-115. doi.org/10.1111/jon2000102101
 26. Fatima N, Shuaib A, Chughtai TS, Ayyad A, Saqqur M. The Role of Transcranial Doppler in Traumatic Brain Injury: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Asian J Neurosurg*. 2019;14(3):626-633. doi.org/10.4103/ajns.ajns_42_19
 27. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, et al. Transcranial doppler sonography pulsatility index reflects intracranial pressure. *Surg Neurol*. 2004;62:45-51. doi.org/10.1016/j.surneu.2003.12.007
 28. Rajajee V, Vanaman M, Fletcher JJ, et al. Optic nerve ultrasound for detection of raised intracranial pressure. *Neurocrit Care*. 2011;15:506-515. doi.org/10.1007/s12028-011-9606-8
 29. Álvarez-Fernández JA, Martín-Velasco MM, Igeño-Cano JC, Pérez-Quintero R. Utilidad del Doppler transcraneal en la resucitación de la parada cardíaca. *Med Intensiva*. 2010;34(8):550-558. doi.org/10.1016/j.medin.2009.12.007
 30. Álvarez-Fernández JA. Doppler transcraneal en el coma tras parada cardíaca. *Rev Neurol*. 2011;53(9):545-554. doi.org/10.33588/rn.5309.2010686
 31. Wessels T, Harrer JU, Jacke C, Janssens U, Klotzsch C. The prognostic value of early transcranial doppler ultrasound following cardiopulmonary resuscitation. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32(12):1845-51. doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.06.023
 32. Nebra AC, Virgos B, Santos S, Tejero C, Larraga J, Araiz JJ, Sánchez JI, Suarez MA, Millastre. Diagnóstico clínico de muerte encefálica y empleo del Doppler transcraneal, con ecografía de las arterias cerebrales medias y el segmento intracraneal de las arterias vertebrales. Concordancia con los hallazgos de la gammagrafía cerebral. *Rev Neurol*. 2001;33(10):916-920. doi.org/10.33588/rn.3310.2001260

Efectos a la salud de dos bebidas carbonatadas en ratones experimentales

DOI: <https://10.5377/alerta.v3i2.9704>

José Guillermo Mejía Valencia^{1*}, Elizabeth Monserrath Coto Hernández², Wendy Maribel Campos Portillo³
Cindy Betsabé Ramírez Merches⁴, Fabiola Lissette López Amador⁵, Gonzalo Toloza⁶
Miguel Ángel Moreno Mendoza⁷

1. Laboratorio de Experimentación Animal, Centro de Investigación y Desarrollo en Salud, Universidad de El Salvador.
2, 3, 4. Laboratorio de Experimentación Animal, Centro de Investigación y Desarrollo en Salud, Universidad de El Salvador y Escuela de Biología, Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas, Universidad de El Salvador.
5, 7. Escuela de Biología, Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas, Universidad de El Salvador.
6. Laboratorio Clínico, Hospital Nacional Rosales.

*Correspondencia

✉ guillermo.valencia@ues.edu.sv

1.  0000-0003-4527-9175
2.  0000-0003-3060-5812
7.  0000-0002-9220-1015



ACCESO ABIERTO

Health effects of two carbonated beverages on experimental mice

Citación recomendada:

Mejía-Valencia JG, Coto-Hernández EM, Campos-Portillo WM, Ramírez-Merches CB, López-Amador FL, Toloza G, Moreno-Mendoza MA. Efectos a la salud de dos bebidas carbonatadas en ratones experimentales. *Alerta* 2020;3(2):116-121
DOI: 10.5377/alerta.v3i2.9704

Recibido:

6 mayo 2020

Aceptado:

15 junio 2020

Publicado:

3 julio 2020

Contribución de autoría:

JGMV¹: Recolección de datos, redacción y análisis estadístico. EMCH², WMCP³, CBRM⁴, FLLA⁵: Recolección de datos y redacción. GT⁶: Recolección de datos. MAMM⁷: Elaboración y revisión de artículo.

Conflicto de interés:

Los autores no tienen conflicto de interés

Resumen

Introducción. El consumo de bebidas carbonatadas es común a nivel mundial. En El Salvador es frecuente en la dieta de la población; sin embargo, algunos de sus componentes pueden ser responsables de afectar la salud. **Objetivo.** Evaluar los efectos a la salud de dos bebidas carbonatadas administradas continuamente durante 10 semanas a ratones experimentales. **Metodología.** Se utilizaron 12 ratones distribuidos en 3 grupos de 4 ratones cada uno; un control y dos experimentales, para administrar dos bebidas carbonatadas azucaradas de alto consumo dentro de la población salvadoreña por vía intragástrica. **Resultados.** Los chequeos clínicos presentaron alteraciones en algunos aspectos evaluados, como deshidratación, piloerección y diarrea. En peso corporal, hubo diferencias entre el grupo control y los experimentales. En la evaluación macroscópica de los órganos, los grupos tratados sufrieron irregularidades, tanto en la apariencia como en el color, aunque en su peso no existieron diferencias, a excepción del riñón derecho del grupo tratado con bebida carbonatada 1. La química sanguínea mostró únicamente diferencia en el colesterol total del grupo tratado con bebida carbonatada 2. **Conclusión.** La apariencia de los ratones tratados con bebidas carbonatadas mostró daños a la salud, principalmente el daño provocado en la apariencia de los órganos internos.

Palabras claves

Pruebas de toxicidad, peso corporal, sangre, bebidas, ratones.

Abstract

Introduction. Currently, the consumption of carbonated beverages is very common worldwide. In El Salvador it is frequent in the diet of the population; while some constituent components may be responsible for affecting health. **Objective.** To assess the health effects of two carbonated beverages administered continuously for 10 weeks to experimental mice. **Methodology.** Two carbonated beverages with high consumption sugar were chosen within the Salvadoran population. In this study 12 mice distributed in 3 groups of 4 mice each were used; one control and two experimental. The substances were administered intragastrically. **Results.** The clinical check-ups showed alterations in some aspects evaluated, such as dehydration, piloerection and diarrhea. In body weight, there were significant differences between the control and the experimental group. In the macroscopic evaluation of the organs, the treated groups suffered from certain irregularities, both in appearance and color, although there were no differences in weight, except for the right kidney of the group treated with carbonated beverage 1. Blood chemistry showed only difference in total cholesterol of the group treated with carbonated beverage 2. **Conclusion.** The appearance of the mice treated with the carbonated drinks showed remarkable health damage, mainly the damage caused to the appearance of the internal organs.

Keywords

Toxicity tests, body weight, blood, beverages, mice.

Introducción

El consumo de bebidas carbonatas, hoy en día, es un hábito muy común a nivel mundial; y esto continúa en aumento¹. En 1886, el farmacéutico John Pemberton inventa

una de las bebidas más conocidas en el mundo. Estas bebidas fueron creadas, en un principio, con fines terapéuticos, como un tónico efectivo para el cerebro y los nervios², también para ayudar a la digestión y como estimulante para aumentar así el grado de actividad que se requiere. Es muy frecuente

que las familias salvadoreñas las consuman, posiblemente por su sabor dulce³. Entre los componentes que poseen estas bebidas tenemos: agua carbonatada, ciclamato sódico, ácido fosfórico, ácido aspártico, ácido cítrico, benzoato de sodio, azúcares y sodio.

Estudios en animales y humanos sugieren que su consumo en altas cantidades puede causar, por su acidez y dulzura, aumento en el peso corporal³, pérdida del esmalte dental¹, provoca diabetes y obesidad⁴. Existe alta probabilidad de padecer cálculos renales⁵. Además, se desarrolla la glicación avanzada, las cuales son consideradas como factores que estimulan la cascada proinflamatoria. Estas actúan promoviendo resistencia a la insulina⁶. Por lo anterior, en esta investigación se plantea evaluar los efectos a la salud de dos bebidas carbonatadas administradas continuamente durante 10 semanas a ratones experimentales.

Metodología

Diseño experimental

Se eligieron dos bebidas carbonatadas con azúcar de alto consumo dentro de la población salvadoreña. En este estudio se utilizaron 12 ratones distribuidos en 3 grupos de 4 ratones cada uno; un grupo control (agua destilada) y 2 grupos experimentales (bebida 1 y bebida 2). A cada uno se administró por vía intragástrica un volumen de 10 mL/kg durante 10 semanas.

Animales de experimentación

Se emplearon ratones albinos suizos hembras con peso corporal entre 20-30 g, de aproximadamente 6 semanas de nacidos, procedentes del Laboratorio de Experimentación Animal del Centro de Investigación y Desarrollo en Salud (CENSALUD) de la Universidad de El Salvador, donde se mantuvieron a una temperatura y humedad relativa controlada de 22 ± 2 °C y entre 50–60 %, respectivamente, con ciclo de luz – oscuridad de 12/12 horas, marcados con ácido pícrico para su identificación individual. Se verificó el estado de salud de todos los ratones mediante un examen clínico antes de cada ensayo. La alimentación consistió en una dieta estándar a base de concentrado para roedores y agua a voluntad.

Observaciones clínicas y peso corporal

Los ratones se observaron diariamente después de la administración de las bebidas carbonatadas y se registró mediante chequeos

clínicos de efectos como: modificaciones del pelo, piel, ojos y mucosas, frecuencia respiratoria, circulación sanguínea, actividad motora, entre otras. El peso corporal se tomó desde su inicio una vez por semana hasta finalizar el estudio.

Evaluación macroscópica y peso de órganos

Al terminar las 10 semanas se procedió al sacrificio de los ratones por el método eutánico de la dislocación cervical para efectuar la extracción y evaluación de los órganos: hígado, corazón, pulmón, bazo, riñones, estómago e intestinos (delgado y grueso); los cuales fueron examinados macroscópicamente mediante la apariencia, superficie, consistencia y color, además del tamaño y peso de cada órgano. Esto con la finalidad de observar la presencia o ausencia de lesiones en los órganos.

Exámenes química sanguínea

Se tomaron muestras de sangre en los ratones antes del sacrificio, para realizar los análisis de química sanguínea, extrayendo por centrifugación el plasma para evaluar los siguientes parámetros: glucosa, colesterol total, triglicéridos, bilirrubina total, creatinina, TGP = transaminasa glutámico pirúvica y TGO = transaminasa glutámica oxalacética, realizados en el Laboratorio Clínico del Hospital Nacional Rosales.

Análisis estadístico

Todos los resultados se sometieron a la prueba de normalidad. Además, los resultados de aumento porcentual (%) corporal, química sanguínea y peso de órganos se sometieron a análisis de muestras independientes donde se expresan como la media aritmética \pm desviación estándar de la media (DE). Se consideró significativa la diferencia entre el grupo control (agua destilada) y los grupos experimentales (tratados con bebidas carbonatadas 1 y 2), cuando $p < 0.05$ y $p < 0.01$. Los datos fueron evaluados con el programa SPSS 21.

Aspectos éticos

El estudio de toxicidad se realizó según lo establecido en las guías para el cuidado y uso de los animales de experimentación del Consejo Canadiense sobre Cuidado Animal⁷ y lo establecido en la guía 408 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico para pruebas de toxicidad oral⁸.

Resultados

Observaciones clínicas y peso corporal

En cuanto a los resultados de los chequeos clínicos diarios a los ratones administrados con las bebidas carbonatadas, se presentaron alteraciones en algunos de los efectos evaluados como: deshidratación, piloercción y diarrea. Mientras que en el peso corporal específicamente en el aumento porcentual (%) corporal, existieron diferencias significativas (0.00) entre el grupo control y los grupos experimentales (Tabla 1).

Evaluación macroscópica y peso de órganos

Los resultados obtenidos en la evaluación macroscópica de los órganos mostraron que los grupos tratados con las bebidas carbonatadas padecían de ciertas irregularidades, tanto en la apariencia como en el color, mostrando una pigmentación de color amarillo en el hígado y un aumento prolongado de tamaño en algunos bazos. Con respecto al peso no existieron diferencias significativas entre control y experimentales, a excepción del riñón derecho del grupo tratado con la

Tabla 1. Peso corporal de los ratones experimentales en gramos.

Grupo	Peso Inicial	Peso Final	Aumento (%)	Sig.
Agua destilada	17.40 ± 0.29	27.88 ± 0.78	60.20 ± 3.54	-
Bebida 1	27.18 ± 2.14	29.18 ± 0.73	7.86 ± 8.74	0.00**
Bebida 2	29.93 ± 1.14	27.20 ± 2.15	-8.83 ± 10.35	0.00**

Los valores se expresan con la Media ± Desviación Estándar (DE). Siendo $P < 0.05^*$ y $P < 0.01^{**}$

Tabla 2. Peso de órganos de los ratones experimentales en gramos.

Órgano	Grupo	Media ± D.E.	Sig.
Hígado	Agua Destilada	1.10 ± 0.04	-
	Bebida 1	1.19 ± 0.13	0.243
	Bebida 2	1.55 ± 0.30	0.059
Corazón	Agua Destilada	0.12 ± 0.02	-
	Bebida 1	0.12 ± 0.03	1.000
	Bebida 2	0.13 ± 0.03	0.651
Pulmones	Agua Destilada	0.20 ± 0.04	-
	Bebida 1	0.20 ± 0.02	1.000
	Bebida 2	0.22 ± 0.06	0.610
Bazo	Agua Destilada	0.10 ± 0.00	-
	Bebida 1	0.18 ± 0.10	0.230
	Bebida 2	0.44 ± 0.37	0.168
Riñón izquierdo	Agua Destilada	0.18 ± 0.02	-
	Bebida 1	0.20 ± 0.01	0.086
	Bebida 2	0.18 ± 0.04	0.821
Riñón derecho	Agua Destilada	0.17 ± 0.01	-
	Bebida 1	0.21 ± 0.02	0.027*
	Bebida 2	0.20 ± 0.02	0.059
Estomago	Agua Destilada	0.32 ± 0.05	-
	Bebida 1	0.38 ± 0.03	0.059
	Bebida 2	0.53 ± 0.24	0.135
Intestino delgado	Agua Destilada	1.83 ± 0.10	-
	Bebida 1	1.85 ± 0.15	0.851
	Bebida 2	1.94 ± 0.22	0.372
Intestino grueso	Agua Destilada	0.81 ± 0.05	-
	Bebida 1	0.87 ± 0.12	0.388
	Bebida 2	0.76 ± 0.21	0.694

Los valores se expresan con la Media ± Desviación Estándar (DE). Siendo $P < 0.05^*$

bebida carbonatada 1 con una significancia de <0.05 También es importante resaltar que en la mayoría de los casos el grupo control presentó un peso menor en los órganos que los tratados con las bebidas carbonatadas (Tabla 2).

Exámenes química sanguínea

En lo que se refiere a los resultados obtenidos a la química sanguínea, se puede observar que la única diferencia significativa fue de <0.05 encontrada en el colesterol total entre el grupo control de 135.25 mg/dL y el tratado con la bebida carbonatada 2 con un valor de 87.33 mg/dL. También se observa que en la mayoría de los casos el grupo control obtuvo un valor mayor o igual que los tratados con las bebidas carbonatadas a excepción de TGP donde fue lo contrario (Tabla 3).

Discusión

Los profesionales de la salud aseguran que las bebidas carbonatadas son un problema en la dieta de las actuales generaciones debido a los elevados aportes de azúcar y calorías que brindan. Es decir, la ingesta de estas se ha convertido para algunos sectores de la sociedad en un problema de salud públi-

ca y desfavorecen un estilo de vida saludable⁹. Por otro lado, el uso de roedores para este tipo de estudios, es porque su sistema digestivo, es similar al del humano, por ser ambos mamíferos y con ciclos químicos que sirven para la obtención de energía. Sin embargo, la velocidad a la que se lleva a cabo este proceso químico es diferente debido a los requerimientos de energía que tiene cada especie¹⁰.

En esta investigación se observó una disminución del peso corporal de los ratones del grupo de la bebida carbonatada 2, caso contrario a lo esperado, siendo el estrés y la ansiedad en los grupos tratados con las bebidas carbonatadas uno de los posibles factores. Además, el azúcar produce hiperactividad, por ende, hubo un aumento en la actividad motora en los ratones¹⁰. Otra posibilidad de la disminución del peso corporal es que estas bebidas redujeran el apetito a los ratones o produjera saciedad, disminuyendo así la ingesta de alimento en comparación al grupo control que presentó una conducta normal.

Los cambios en el tamaño, forma, superficie, color, consistencia y peso de los órganos, determinan la presencia de daños toxicológicos de una sustancia¹¹. El peso de los órganos es un factor fundamental para diagnosticar si este fue expuesto a una le-

Tabla 3. Valores de los parámetros de química sanguínea de los ratones experimentales

Química sanguínea	Grupo	Media ± D.E.		Sig.
Glucosa (mg/dL)	Agua Destilada	190.00	± 54.80	-
	Bebida 1	157.00	± 23.34	0.310
	Bebida 2	144.33	± 80.31	0.408
Colesterol total (mg/dL)	Agua Destilada	135.25	± 12.28	-
	Bebida 1	116.25	± 15.59	0.181
	Bebida 2	87.33	± 30.62	0.045*
Triglicéridos (mg/dL)	Agua Destilada	122.25	± 22.43	-
	Bebida 1	88.75	± 9.43	0.051
	Bebida 2	119.67	± 4.51	0.836
Bilirrubina total (mg/dL)	Agua Destilada	0.38	± 0.19	-
	Bebida 1	0.29	± 0.10	0.464
	Bebida 2	0.35	± 0.12	0.870
Creatinina (mg/dL)	Agua Destilada	0.16	± 0.03	-
	Bebida 1	0.16	± 0.01	1.000
	Bebida 2	0.08	± 0.05	0.052
TGP (UI/L)	Agua Destilada	71.50	± 26.46	-
	Bebida 1	74.25	± 16.50	0.866
	Bebida 2	108.00	± 76.86	0.407
TGO (UI/L)	Agua Destilada	253.25	± 108.12	-
	Bebida 1	214.50	± 22.94	0.530
	Bebida 2	210.33	± 104.17	0.621

Los valores se expresan con la Media ± Desviación Estándar (DE). Siendo P < 0.05*

sión o no¹². El hígado, los riñones, el intestino, los pulmones, entre otros, son órganos afectados por reacciones metabólicas causadas por agentes tóxicos^{11,12}. Igualmente, la hinchazón celular es la primera manifestación de casi todas las formas de lesión en las células. Por otro lado, un aumento significativo del bazo es debido a que funciona como un filtro de sangre, que atrapa antígenos en forma de partículas o antígenos solubles en forma de agregados, siendo el órgano más importante en la síntesis de anticuerpos¹³. En este caso, es importante mencionar que se notó un aumento en el peso y tamaño del bazo en dos ratones del grupo tratado con la bebida 2, pudiendo ser esta una inflamación como resultado de una lesión tisular, producida por la toxicidad de la sustancia administrada. Sin embargo, no existieron diferencias estadísticamente significativas en el peso de estos. En una investigación realizada en el 2014, sobre el efecto de una bebida carbonatada en el peso de los órganos del sistema digestivo y endocrino de ratones¹⁴, se compararon los datos obtenidos teniendo un aumento en el peso a excepción del estómago e intestino delgado que disminuyeron, siendo esta la única diferencia en los resultados obtenidos en esta investigación.

Con respecto al perfil lipídico, los valores de glucosa no tuvieron cambios significativos y concuerdan con resultados obtenidos en un estudio de ratones normales realizado¹⁵. No obstante, el grupo control obtuvo valores más elevados que los tratados, en donde los grupos tratados con bebidas carbonatadas poseen los valores más elevados, probablemente por el alto porcentaje de azúcar en estas bebidas y no lo contrario, como fue en este caso de este estudio. Por lo que se podría adjudicar la disminución al gasto energético a la actividad física producida por la ansiedad y el estrés¹⁰. También está la posibilidad de un bajo consumo de alimento o que metabólicamente no fue afectado. Por otra parte, los valores de colesterol y triglicéridos también resultaron diferentes a lo esperado por la disminución mostrada en los grupos tratados, pero en otro estudio resultaron de la misma manera¹⁶, por lo que se puede mencionar que estas bebidas podrían no estar implicadas como un factor predisponente para enfermedades cardiovasculares derivadas de desequilibrios en los parámetros del perfil lipídico¹⁶. Teniendo en cuenta algunas limitantes, se requiere realizar más estudios y experimentos para ser confirmados.

En lo que concierne a la bilirrubina todos los grupos mostraron valores por debajo de los normales¹⁵, siendo aun menores en

los grupos experimentales, pero esto no concuerda con la pigmentación amarillenta presentada en el hígado. Además, estos resultados son diferentes a un estudio similar¹⁶. También se debe mencionar que los niveles bajos de bilirrubina están relacionados a ser independientes e inversamente afines al deterioro de flujo carotídeo mediado por vasodilatación y el incremento del grosor de la zona íntima-media de la carótida¹⁷, que tampoco resulta positivo debido al cambio ocasionado. En creatinina también se observan disminuidos los valores normales¹⁸, asumiendo que este parámetro no fue afectado, ya que un aumento en la concentración indica deficiencias en la filtración de los riñones¹⁹. Mientras que en TGP y TGO todos los grupos mostraron valores arriba de los normales a las presentadas en otra investigación¹⁵. Por esta razón es de considerar que una causa en el aumento de las transaminasas podría estar relacionada a una lisis de hepatocitos o a una alteración transitoria de la permeabilidad de la membrana²⁰. Hay que tener en cuenta el hecho de que entre los grupos utilizados en esta investigación no existieron mayores diferencias significativas, dando a entender que su química sanguínea no fue afectada por las bebidas carbonatadas. Se debe aclarar que ha sido una evaluación preliminar, por lo que se recomienda ampliar la investigación aplicando y midiendo el consumo de alimento, tamaño de la muestra, el tiempo de exposición y la histopatología de los órganos internos más relevantes.

Conclusión

La apariencia de los ratones tratados con las bebidas carbonatadas mostró daños notables en la salud de estos, aunque de una manera diferente a la esperada, ya que no ocasionó aumento en el perfil lipídico en comparación a los controles. Pero sí se destaca el daño en los órganos internos, principalmente hígado, riñones y bazo, dando muestras de posibles efectos a la salud.

Referencias bibliográficas

1. Soto-Montero J, Lafuente-Marín D. Efectos de las bebidas gaseosas sobre algunas resinas compuestas. *Revista Científica Odontológica*. 2014;9(2):1659-3693. Disponible en: <https://revistaodontologica.colegiodontistas.org/index.php/revista/article/view/483>
2. Martínez EM. La evolución de la estrategia en comunicación: Caso Coca-Cola. 2015.

Disponible en: <https://vdocuments.mx/la-evolucion-de-la-estrategia-en-comunicacion-caso-coca-cola.html>

3. Araneda-Flores J, Lobos-Fernández L, Olivares-Cortés S, Oliva-Moresco P, Quezada-Figueroa G, Sandoval P. Bebidas azucaradas: Representaciones de escolares con sobrepeso y obesidad. *Rev. chil. Nutr.* 2017;44 (3):276-282. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182017000300276>.
4. Raben A, Vasilaras TH, Møller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2002;76(4): 721-729. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.4.721>
5. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Soda and other beverages and the risk of kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(8):1389-95. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.11661112>
6. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, et al. Sugar-Sweetened Beverages, Weight Gain, and Incidence of Type 2 Diabetes in Young and Middle-Aged Women. *JAMA.* 2004;292 (8):927-934. DOI: 10.1001/jama.292.8.927
7. Canadian Council on Animal Care (CCAC). *Guide to the Care and Use of Experimental Animals.* Ed II, Ottawa, Canadá. 1993. Disponible en: <https://www.ccac.ca/en/standards/guidelines/general-guidelines.html>
8. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). *Guideline for the testing of chemicals N° 408. Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents.* 1998. Disponible en: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-408-repeated-dose-90-day-oral-toxicity-study-in-rodents_9789264070707-en
9. Tahmassebi JF, BaniHani A. Impact of soft drinks to health and economy: a critical review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2020;(21):109-117. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40368-019-00458-0>
10. Eslava-González LL, Henao-Pacheco M, Escaño M, Dueñas, Z. En ratas, el consumo de bebidas negras, normales o light, incrementa el peso corporal y la ansiedad. *Revista Med.* 2018;26(1):7-13. DOI: <https://doi.org/10.18359/rmed.3977>
11. Moreno MA, Parada EA, Mejía JG, Espinoza PA. Toxicología subcrónica de infusión de *Chenopodium ambrosioides* (epazote) por administración oral en ratones NIH. *Rev Cubana Plant Med.* 2013;18(1):157-170. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962013000100017
12. Dybing E, Doe J, Groten J, Kleiner J, O'Brien J, et al. Renwick AG, Schlatter J, Steinberg P, Tritscher A, Walker R, Younes M. Hazard characterisation of chemicals in food and diet. dose response, mechanisms and extrapolation issues. *Food Chem Toxicol.* 2002;40(2-3):237-82. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(01\)00115-6](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(01)00115-6)
13. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R. *Robbins Patología humana.* 8a Edición. Elsevier Saunders. 2008. 972pp. Disponible en: <https://www.academia.edu/37985710/>
14. *Revista Electrónica de Portales Médicos.* Efecto de la gaseosa Coca-Cola sobre la masa de los órganos del sistema digestivo y endocrino de los ratones (*Mus musculus*). 2014. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/efecto-coca-cola-organos-del-sistema-digestivo-y-endocrino/>
15. Ávila J, Mamani B, Ruiz G, Ruiz G. Determinación de valores de referencia hematológicos y bioquímicos en ratones albinos swiss criados y reproducidos en el bioterio de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas. La Paz-Bolivia. *Revista con-ciencia.* 2013;1(1):69-83. Disponible en: <https://docplayer.es/8742075-Revista-con-ciencia-n-1-vol-1-2013-69-83-abstract.html>
16. Goje LJ, Joshua H, Shuaibu I, Ghamba PE, Mafulul SG. Effect of the Oral Intake of Some Soft Drinks on the Fasting Blood Glucose Level and Lipid Profile of Albino Rats. *International Journal of Sciences.* 2012;3(06). Disponible en: <https://ssrn.com/abstract=2573660>
17. Otero RW, Velasco H, Sandoval H. Papel protector de la bilirrubina en el ser humano. *Rev Col Gastroenterol.* 2009;24(3):293-301. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012099572009000300011&lng=es
18. Suckow M, Danneman P, Brayton C. *The Laboratory Mouse.* 2001. 167pp. Disponible en: http://www.med.unlp.edu.ar/archivos/cicual/the_laboratory_mouse_2001.pdf
19. López-Heydeck SM, López-Arriaga JA, Montenegro-Morales LP, Cerecero-Aguirre P, Vázquez-de Anda GF. Análisis de laboratorio para el diagnóstico temprano de insuficiencia renal crónica. *Rev Mex Urol.* 2018;78(1):73-90. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2018/ur181n.pdf>
20. Lesmes-Moltó L, Albañil-Ballesteros MR. Aumento aislado de transaminasas: aproximación diagnóstica. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2013;6(1):35-42. Disponible en: <https://fapap.es/articulo/233/aumento-aislado-de-transaminasas-aproximacion-diagnostica>

Presencia de plaguicidas organoclorados en sangre, El Salvador

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9034>

Wilfredo Beltetón Martínez^{1*}, Carlos Enrique Hernández Ávila², Elías Argueta Hidalgo³, Susana Suarez Tamayo⁴, Manuel Romero Placeres⁵.

1, 3 Laboratorio de Control de Calidad de Alimentos y Toxicología, Instituto Nacional de Salud.

2 Departamento de Gobernanza y gestión del conocimiento, Instituto Nacional de Salud.

4 Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Cuba.

5 Instituto de Medicina Tropical «Pedro Kouri». Cuba.

*Correspondencia

✉ wilitin@yahoo.es

1. 📞 0000-0001-8512-7614



ACCESO ABIERTO

Presence of organochlorine pesticides in human blood, El Salvador

Citación recomendada:

Beltetón-Martínez W, Hernández-Ávila CE, Argueta-Hidalgo E, Suarez-Tamayo S, Romero-Placeres M. Alerta 2020;3(2):122-128 DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9034>

Recibido:

20 de diciembre de 2019

Aceptado:

7 de julio de 2020

Publicado:

17 de julio de 2020

Contribución de autoría:

WBM¹: Conceptualización, elaboración del protocolo y del artículo, análisis de muestras. CEHÁ²: Redacción y revisión. EAH³: Análisis de muestras y metodología. SST⁴ y MRP⁵: metodología, revisión y edición.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Resumen

Introducción. Los plaguicidas organoclorados fueron utilizados en campañas de salud pública y en prácticas agrícolas. Su uso fue prohibido al detectarse residuos tóxicos en tejidos grasos de animales y personas y su persistencia en el ambiente. En El Salvador aún se utilizan, comercializan y almacenan algunos de estos plaguicidas. **Objetivo.** Identificar la presencia de plaguicidas organoclorados en muestras sanguíneas, almacenadas en la seroteca del Laboratorio Nacional de Salud Pública. **Metodología.** Estudio transversal de las muestras almacenadas en la seroteca en el periodo de enero a octubre de 2018, analizadas a través del método de cromatografía de gases con detector de microcaptura de electrones. **Resultados.** Se identificó presencia de plaguicidas organoclorados en 33 muestras (34 %); de las cuales 28 se detectaron en hombres. De las muestras positivas 27 eran de personas mayores de 29 años. En los departamentos de La Libertad (7) y San Salvador (6) se identificó mayor cantidad de muestras positivas a plaguicidas para el *Dichloro diphenyl dichloroethane* y el Lindano. **Conclusiones.** Se identificó presencia de algunos plaguicidas organoclorados en las muestras de la seroteca del Laboratorio Nacional de Salud Pública, lo que da indicios de la exposición de la población a plaguicidas en el medio ambiente, agua y/o alimentos.

Palabras clave

Sangre, plaguicidas, organoclorados, cromatografía de gases, El Salvador.

Abstract

Introduction. Organochlorine pesticides were widely used in public health campaigns and agricultural practices. Its use was restricted and in some cases prohibited when residues of these toxins were detected in fatty tissues of animals and people, as well as their excessive persistence in the environment. However, some of these pesticides are still in use, promoted, and stored in El Salvador. **Objective.** To identify the presence of organochlorine pesticides in serum samples stored in the National Laboratory of Public Health (LNSP). **Methodology.** A cross-sectional study was conducted over samples stored in the (NLPH) during the period from January to October 2018, which were analyzed by the gas chromatography method with electron microcapture detector (uECD). **Results.** Organochlorine pesticides were identified in 33 samples (34 %), of which 28 were from men. Of the positive samples, 27 were from people older than 29 years. In the department of La Libertad (7), and San Salvador (6), a greater number of samples were identified positive for pesticides *Dichloro diphenyl dichloroethane* and lindane. **Conclusions.** The presence of some organochlorine pesticides was identified in the seroteca samples of the National Laboratory of Public Health, which indicates the population's exposure to pesticides in the environment, water and/or food.

Keywords

Blood, pesticides, insecticides organochlorine, chromatography gas, El Salvador

Introducción

Desde la introducción del uso de plaguicidas en el sector agrícola y salud pública, estos han proporcionado grandes beneficios para la protección de los cultivos y para el control de vectores de enfermedades. Sin embargo, con las investigaciones realizadas hasta hoy, son evidentes los efectos indeseables de los plaguicidas sobre la salud del ser humano y sobre el medio ambiente, ya que fueron creados para interferir algún sistema biológico en particular y carecen de selectividad real. Afectan simultáneamente tanto a la especie diana como a otras categorías de seres vivos, particularmente al ser humano¹⁻³.

Los plaguicidas organoclorados (POC) son conocidos por su alta toxicidad, lenta degradación y bioacumulación³. Se almacenan principalmente en tejidos ricos en grasa, se transportan a través de las grasas y las lipoproteínas circulantes del organismo⁴. La exposición a bajos niveles de POC durante períodos prolongados puede tener efectos crónicos tales como malformaciones congénitas, efectos mutagénicos, cáncer, daños en la piel, pulmones, ojos, sistema nervioso central, sistema inmunológico y esterilidad masculina^{5,6}.

En El Salvador se han utilizado POC durante más de 30 años, siendo el endosulfán el único que se continúa aplicando en algunos cultivos, por lo que se hace necesario realizar un seguimiento biológico para mostrar en qué extensión dichos compuestos químicos ingresan en el ser humano desde el medioambiente. Este seguimiento refleja mejor la exposición que la determinación de POC en aire, agua, suelos y alimentos, ya que tiene en cuenta todas las rutas de exposición (ingestión, absorción dérmica, inhalación) y todas las posibles fuentes de exposición⁷.

Este estudio tiene como objetivo identificar la presencia de plaguicidas organoclorados en muestras sanguíneas, almacenadas en la seroteca del Laboratorio Nacional de Salud Pública.

Metodología

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal descriptivo para identificar la presencia de residuos de plaguicidas organoclorados en muestras de la seroteca del LNR, procedentes de los bancos de sangre del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS), en el periodo de enero a octubre de 2018.

El LNSP cuenta con una seroteca ubicada en la sección de inmunología, las cuales se obtienen de los bancos de sangre del SNIS. Dichas muestras son referidas para realizar el control de calidad para la confirmación de agentes infecciosos, las cuales son almacenadas en caso que necesiten hacerles nuevas pruebas confirmativas u otro tipo de análisis con fines de investigación científica.

Según los registros de ingreso de muestras de la sección de bancos de sangre, en el periodo de enero a octubre de 2018 se recibieron 1288 muestras, realizando el muestreo en noviembre 2018 y el análisis en los meses de diciembre de 2018 a enero de 2019.

Las variables que se utilizaron fueron edad, sexo y lugar procedencia, las cuales se obtuvieron del formulario de control de calidad de donantes de sangre. Como lugar de procedencia se toman en cuenta los 14 departamentos de El Salvador, así como sus 262 municipios. Las variables plaguicidas organoclorados y concentración de plaguicidas en suero se obtuvieron de los análisis de laboratorio. Se analizaron y cuantificaron aldrín, dieldrín, lindano, endosulfán, diclorodifenil tricloroetano (DDT), diclorodifenil dicloroetano (DDD) y diclorodifenil dicloroeteno (DDE).

Para la elegibilidad de las muestras se designaron los siguientes criterios: se incluyeron muestras recibidas entre los meses de enero a octubre del año 2018, que tuvieran el formulario adecuadamente llenado, sin vacíos de información sociodemográfica. Se excluyeron las muestras con un volumen menor de 200 μ L de suero, tubos dañados, muestras duplicadas de un mismo paciente y las de donantes que no residían en El Salvador.

Para el tamaño de la muestra, se tomó un margen de error del 10 % y un intervalo de confianza del 95 %. Debido a que no se conoce la prevalencia de los POC en muestras biológicas, se asignó una probabilidad del 50 %, lo que produjo un tamaño mínimo de 90 muestras de sueros para el estudio. Se realizó un muestreo aleatorio sistemático, tomando 1 muestra cada 12, recolectando hasta completar 100. De esos sueros se obtuvieron 96 muestras efectivas.

El análisis de la información se realizó en los programas Libre Office y Epidat versión 4.2. Se elaboraron tablas de frecuencias absolutas y relativas para el análisis univariado. El análisis bivariado incluye la relación entre presencia de plaguicidas con ubicación geográfica, edad y sexo.

Procesamiento de las muestras

Para el análisis de contaminantes en sangre debe realizarse una extracción adecuada, que garantice una buena exactitud y precisión en los resultados, para lo cual se eligió utilizar la técnica de micro extracción líquido-líquido dispersiva (MELLD). Esta técnica consiste en separar los interferentes presentes en un pequeño volumen de matriz líquida, empleando un agente dispersante y en retirar los analitos, utilizando pequeños volúmenes de un agente extractante. Luego se procedió a determinar la presencia de plaguicidas organoclorados por la Técnica de Cromatografía de Gases con detector de Cromatografía de Gases con detector de microcaptura de electrones⁸.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud (INS)

Resultados

De las 96 muestras de suero 73 proceden de donantes de sangre del sexo masculino. Los rangos de edad se encuentran entre 18 a 64 años, con un promedio de 37 años y desviación estándar de 11 años. Se obtuvieron muestras de todos los departamentos a excepción de Chalatenango, equivalentes a 66 municipios, lo cual representa el 25 % de la totalidad de municipios.

En la tabla 1 se muestra el porcentaje de cada plaguicida encontrado y las frecuencias en cada una de las variables en estudio.

Se logró determinar presencia de plaguicidas en 33 muestras (34,4 %), encontrando un plaguicida en 18 muestras (18,8 %) y dos plaguicidas en 15 muestras (15,6 %). No se detectó muestras con presencia de más de dos plaguicidas.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los donantes de sangre de las muestras tomadas de la seroteca del LNSP en el año 2018, porcentaje y concentración de plaguicidas encontrados.

Variables	Porcentaje de plaguicidas encontrados				
	N	% de presencia	DDE	Lindano	Dieldrín
Sexo					
Masculino	73	38 % (28)	32 % (23)	18 % (13)	4 % (3)
Femenino	23	22 % (5)	22 % (5)	17 % (4)	0
Edad (años)					
18 a 28	24	25 % (6)	25 % (6)	21 % (5)	0
29 a 40	45	36 % (16)	24 % (11)	20 % (9)	4 % (2)
Mayor a 40	27	41 % (11)	37 % (10)	11 % (3)	4 % (1)
Concentración de plaguicidas en ng/mL					
Departamento					
Ahuachapán	2	50 % (1)	10.7	7.4	ND
Cabañas	4	50 % (2)	5.5	ND	10.1
Cuscatlán	19	16 % (3)	6.9 – 7.8	6.6 – 6.9	ND
La Libertad	21	33 % (7)	5.6 – 14.7	6.4 – 7.2	ND
La Paz	8	50 % (4)	5.0 – 9.3	7.3 – 7.6	9.8
La Unión	2	50 % (1)	5.9	6.7	ND
Morazán	3	0 %	ND	ND	ND
San Miguel	1	0 %	ND	ND	ND
San Salvador	18	33 % (6)	5.0 – 18.3	6.1 – 7.8	ND
San Vicente	5	60 % (3)	5.6 – 10.4	6.5 – 7.2	ND
Santa Ana	2	50 % (1)	ND	ND	9.3
Sonsonate	5	20 % (1)	6.6	5.7	ND
Usulután	6	67 % (4)	6.3	11.2	ND
Chalatenango	0	0 %	ND	ND	ND

ND: No detectado.

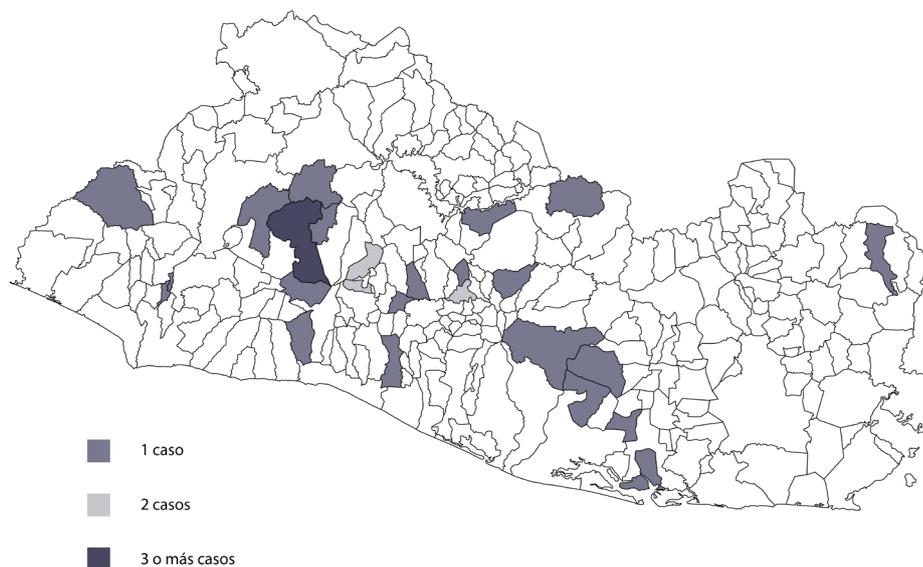


Figura 1. Frecuencia de plaguicidas organoclorados encontrados en la seroteca del LNSP en el año 2018 por municipio.

Tabla 2. Frecuencia de plaguicidas organoclorados encontrada en la seroteca el LNSP en el año 2018.

Plaguicida	Frecuencia	Porcentaje en los positivos*	Porcentaje en la población total**	Rango de concentración en ng/mL	Concentración promedio (ng/mL)
DDE	27	82%	28%	5,0 a 18,3	8,2
Lindano	17	51%	18%	5,7 a 9,2	7,1
Dieldrín	3	9%	3%	9,3 a 10,1	9,8
Endosulfán 1	1	3%	1%	3,6	3,6

* N = 33

** N = 96

Discusión

Con los resultados obtenidos se confirma la presencia de DDE, lindano, endosulfán 1 y dieldrín en las muestras de sangre de la seroteca, siendo el más frecuente el DDE con 27 casos, lo cual era esperado dada su extensa vida media³ y alto potencial de bioamplificación¹⁰.

El DDT es difícilmente metabolizado por el hombre, mientras que el resto de los seres vivos lo metabolizan de forma relativamente rápida a DDE. Por esta razón se suelen emplear los niveles de DDE como marcador de exposición crónica al DDT y se asume que el DDE presente en la población procede de fuentes exógenas^{9,10}. Este contaminante puede provenir de exformuladoras de DDT, lugares de almacenamiento y suelo contaminado que luego pasa a las plantas y a los animales, siguiendo la cadena trófica hasta los seres humanos. El porcentaje de presencia de estos plaguicidas en la población total es comparable con un estudio realizado en Brasil en 2017 en donantes de sangre,

donde se encontró una presencia de 32 % de DDE, 20 % de lindano y 3.7 % de endosulfán 1¹¹.

En este estudio se encontró mayor frecuencia de presencia de POC en hombres, posiblemente porque en El Salvador la mayoría de donantes de sangre son hombres como en investigaciones realizadas en Brasil y Corea^{11,13}. Sin embargo, a pesar de que la presencia de plaguicidas se obtuvo en mayor frecuencia en los hombres, la concentración promedio en general fue mayor en las mujeres. Los niveles más altos en las mujeres pueden ser el resultado del aumento de la vida media debido a la afinidad de los POC con el contenido de grasa corporal, dado que las mujeres poseen en promedio más grasa corporal que los hombres de la misma edad¹¹.

Para la variable edad se observa que a medida aumenta la edad aumenta la presencia de DDE, lo cual es comparable con investigaciones realizada en Túnez, Corea, España y Rumania, donde demostraron que existe correlación entre la concentración de DDE y la edad^{12,13,10,14}. Esta asociación podría ser causada tanto por una bioacumulación

dependiente de la edad como por el efecto de la cohorte de nacimiento. La primera explicación posible es que la vida media de los POC puede variar según la edad, lo que resulta en una disminución de las tasas de excreción al aumentar la edad. El efecto de la cohorte de nacimiento significa que los sujetos mayores pueden haber experimentado en el pasado una mayor exposición que las personas más jóvenes, como se observó en otros países¹¹.

Caso contrario los casos positivos a lindano se obtuvieron en un 76 % de las personas menores de 40 años, sugiriendo que es debido a que en El Salvador el lindano fue prohibido hasta en el año 2011 y su principal uso era medicinal para combatir los ectoparásitos en niños.

El endosulfán 1 solo se encontró en una muestra, a pesar de que aún se comercializa en El Salvador. Cabe mencionar que en el año 2004 se prohibió su uso para aplicaciones aéreas y a menos de veinte metros de las fuentes de agua. Además, desde el 2014 el Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG) está impartiendo capacitaciones para la implementación de las buenas prácticas agrícolas como alternativa al endosulfán para el control de plagas, lo que podría favorecer a que se esté disminuyendo el uso de dicho plaguicida.

El dieldrín se encontró en tres muestras de sexo masculino de 34, 37 y 59 años, procedentes de Cabañas, La Paz y Santa Ana respectivamente. El dieldrín se utilizaba principalmente para proteger madera y estructuras de madera contra el ataque de insectos y termitas y en la industria para combatir plagas textiles¹⁶.

No se encontraron DDT, DDD, aldrín y endosulfán 2, lo que se puede deber a diversos factores como por ejemplo los sujetos estudiados, el tamaño de la muestra y la degradación de los plaguicidas.

Investigaciones recientes, sugieren que los niveles de exposición que se observan en la población general podrían estar relacionados con diversos efectos en la salud, especialmente en los efectos metabólicos y enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2¹⁵, la enfermedad renal crónica de causas no tradicionales en El Salvador¹⁷, linfoma no Hodgkin y cáncer testicular y cáncer de seno¹⁸.

Según un estudio sobre la epidemiología de las intoxicaciones agudas por plaguicidas en El Salvador, se encontró que entre 2012 y 2015 hubo 110 intoxicaciones por POC, de las cuales se declararon 26 por suicidio, 48 laborales, 35 accidentales y 1 por homicidio. De estas intoxicaciones 60 fueron causadas

por el endosulfán, por lo que las otras 50 fueron causadas por POC prohibidos¹⁹.

De los 13 departamentos de los que se obtuvieron muestras, en 11 se detectó presencia de plaguicidas organoclorados.

Los resultados de este estudio no pueden ser generalizarlos a la población adulta de El Salvador, dado que los donantes de sangre son individuos más saludables que la población general. A pesar de esto, los donantes de sangre representan una valiosa oportunidad para realizar un seguimiento biológico de exposición a productos químicos en una población específica debido a la practicidad de la recolección de muestras de sangre y su buena predisposición a colaborar. No es posible comparar la distribución de los plaguicidas con estudios previos en el país, pero en virtud de lo anterior es probable que la población se encuentre expuesta indirectamente a estos plaguicidas.

La principal fuente de exposición es la alimenticia, debido a que los POC se van acumulando en el organismo por la biomagnificación; proceso mediante el cual, el plaguicida se incorpora a la cadena trófica hasta llegar al ser humano, corriendo el riesgo de absorber las sustancias contaminantes magnificadas. Debido a que no existe una normativa que establezca los niveles máximos permisibles en sangre humana, no es posible establecer si estos resultados son perjudiciales a la salud, pero la presencia de estos compuestos que no deberían estar presentes en el torrente sanguíneo, puede ser un factor de riesgo por varios problemas de salud.

La prohibición de los POC llevó a una disminución esencial en la carga corporal de estos tóxicos en la población general, lo que se refleja en la baja concentración en individuos más jóvenes. Sin embargo, las concentraciones circulantes de POC, incluso a niveles como los encontrados en este estudio, siguen siendo motivo de preocupación; en primer lugar, porque no debería existir presencia de dichos compuestos en la sangre de la población. En segundo lugar, no se conoce la ocupación de las personas de las que proceden los sueros en estudio, que podría indicar si la presencia de los POC es por exposición directa o indirecta.

Dados los resultados de este estudio se comprueba que en El Salvador existe exposición crónica a los POC. Esto es de gran importancia para la salud pública debido a que la presencia de residuos de estos compuestos en fluidos corporales y tejidos puede ser un factor de riesgo para varios problemas de salud y despierta una especial preocupación que se detectaron niveles de plaguicidas en sujetos aparentemente sanos.

Con esto se demuestra la utilidad del seguimiento biológico para determinar la exposición a POC, por lo que se debe profundizar las investigaciones para la evaluación de riesgos toxicológicos. Esto permitiría en estudios posteriores identificar la ruta y fuentes de los contaminantes, para poder realizar acciones para prevenir daños a la salud.

Conclusiones

Existe presencia de plaguicidas organoclorados (DDE, lindano, dieldrín y endosulfán 1) en las muestras de suero de la seroteca del Laboratorio Nacional de Salud Pública, comprobando que los POC aún persisten en el ambiente del territorio de El Salvador pese a que se han dejado de utilizar desde hace casi 40 años aproximadamente.

A medida que aumenta la edad de la persona, mayor es la probabilidad de encontrar presencia de plaguicidas en las muestras de la seroteca del LNSP.

Existe mayor frecuencia de presencia de POC en muestras procedentes de hombres, pero una concentración promedio más alta en muestras procedentes de mujeres.

En los departamentos de La Libertad y San Salvador se encontró mayor frecuencia de presencia de POC, pero a nivel de zonas fue mayor la presencia en la zona central y paracentral de El Salvador.

Agradecimientos

Al Instituto Nacional de Salud y al Laboratorio Nacional de Salud Pública del Ministerio de Salud para la realización de los análisis respectivos y al área de bancos de sangre por brindar las muestras para ser analizadas. Al Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología y al Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" de Cuba por su colaboración en la redacción del trabajo de investigación.

Referencias bibliográficas

1. Ramírez J, Lacasaña Y. Plaguicidas: clasificación, uso, toxicología y medición de la exposición. Arch Prev Riesgos Labor. 2001;4(2):67-75. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-20218>.
2. Schaaf AA. Valoración de impacto ambiental por uso de pesticidas en la región agrícola del centro de la provincia de Santa Fe, Argentina. Rev. Mex. Cienc. Agríc. 2016;7(6):1237-1247. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2007-09342016000601237&script=sci_arttext

3. Jayaraj R, Megha P, Sreedev P. Review Article. Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. Interdisciplinary Toxicology. 2016;9(3-4):90-100. DOI: [10.1515/intox-2016-0012](https://doi.org/10.1515/intox-2016-0012)
4. Waliszewski SM, Caba M, Gómez S, et al. Niveles de Plaguicidas Organoclorados en Habitantes de México. Revista Internacional de Contaminación Ambiental. 2013;(29):121-131. Disponible en: <https://www.revistascca.unam.mx/rica/index.php/rica/article/view/41613>
5. Arbeláez MP, Henao H, Samuel. Vigilancia sanitaria de plaguicidas: experiencia de PLAGSALUD en Centroamérica. 2004. Disponible en: http://cidbimena.desastres.hn/filemgmt/files/RA_VigilanciaSanitaria.pdf.
6. Reyes Osses RA. Determinación de plaguicidas organoclorados en suero sanguíneo de mujeres gestantes del Hospital de Lanco por Cromatografía de Gases Acoplada a Espectrometría de Masas con Ionización Química Negativa. 2011. <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2011/fcr457d/doc/fcr457d.pdf>
7. Gómez DG. Espectrometría de masas en tándem acoplada a cromatografía líquida con pretratamiento online: Determinación de xenobióticos en alimentos Y biomarcadores en muestras biológicas. Tesis doctoral. España, Universidad de Salamanca. 2013.462p. DOI: [10.14201/gredos.122991](https://doi.org/10.14201/gredos.122991)
8. Beltetón W, Argueta J. Implementación de metodología para la determinación de plaguicidas organoclorados en sangre humana. Revista ALERTA. 2019;2(1):66-70. DOI: [10.5377/alerta.v2i1.7537](https://doi.org/10.5377/alerta.v2i1.7537)
9. Glynn AW, Granath F, Aune M, et al. Organochlorines in Swedish women: determinants of serum concentrations. Environmental Health Perspectives. 2003;111(3):349-355. DOI:[10.1289/ehp.5456](https://doi.org/10.1289/ehp.5456)
10. Zumbado M, Goethals M, Álvarez EE, et al. Exposición inadvertida a plaguicidas organoclorados (DDT y DDE) en la población de las Islas Canarias. Ecosistemas. 2004;13(3):9. Disponible en <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=54013309>
11. Freire C, Koifman RJ, Koifman S. Serum levels of organochlorine pesticides in blood donors: A biomonitoring survey in the North of Brazil, 2010–2011. Science of The Total Environment. 2017;598:722-732. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2017.04.128](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.04.128)
12. Ben Hassine S, Hammami B, Ben Ameer W, et al. Concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum and their relation with age, gender, and BMI for the general population

- of Bizerte, Tunisia. *Environ Sci Pollut Res.* 2014;21(10):6303-6313. DOI: [10.1007/s11356-013-1480-9](https://doi.org/10.1007/s11356-013-1480-9)
13. Kim J-T, Kang J-H, Chang Y-S, Lee D-H, Choi S-D. Determinants of serum organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl levels in middle-aged Korean adults. *Environ Sci Pollut Res.* 2018;25(1):249-259. DOI: [10.1007/s11356-017-0382-7](https://doi.org/10.1007/s11356-017-0382-7)
 14. Dirtu AC, Cernat R, Dragan D, et al. Organohalogenated pollutants in human serum from lassy, Romania and their relation with age and gender. *Environment International.* 2006;32(6):797-803. DOI: [10.1016/j.envint.2006.04.002](https://doi.org/10.1016/j.envint.2006.04.002)
 15. Salihovic S, Ganna A, Fall T, Broeckling CD, Prenni JE, van Bavel B, et al. The metabolic fingerprint of p,p'-DDE and HCB exposure in humans. *Environ Int.* 2016;88:60-66. doi: 10.1016/j.envint.2015.12.015.
 16. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. (ATSDR). *Reseña Toxicológica de el Aldrín y el Dieldrín* (en inglés). Atlanta, GA: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Servicio de Salud Pública. 2002. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs1.html
 17. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Núñez L, Alvarado NP et al. Epidemiology of chronic kidney disease in adults of Salvadoran agricultural communities. *MEDICC.* 2014.16(2):23-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24878646/>
 18. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs evaluate DDT, lindane, and 2,4-D. Francia. World Health Organization. 2015. 2 p. Disponible en: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/pr236_E.pdf
 19. Quinteros E, López A. Epidemiología de las intoxicaciones agudas por plaguicidas en El Salvador. *Revista ALERTA.* 2019; 2(2). DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v2i2.7846>

Asignación diagnóstica según la CIE-10 entre psicólogos en un hospital salvadoreño

DOI [10.5377/alerta.v3i1.8148](https://doi.org/10.5377/alerta.v3i1.8148)

Miguel Geovanny Arias Rodas^{1*}, Magda Archila², Marta Eugenia Moisa de Orozco³, Michael Anastario⁴

1. Investigador independiente.
2. Hospital Nacional "Enfermera Angélica Vidal de Najarro", San Bartolo, Ilopango, El Salvador.
3. Universidad Centroamericana José Simeón Cañas, Antiguo Cuscatlán, El Salvador.
4. Investigador independiente.

*Correspondencia

✉ miguelgarias95@gmail.com

4. © 0000-0002-7761-572X

Resumen

Objetivo. Describir la asignación del diagnóstico psiquiátrico realizado por psicólogos en un hospital de San Salvador. **Metodología.** Estudio transversal analítico de 307 consultas de salud mental entre adolescentes menores de 18 años que recibieron atención en el Hospital Nacional "Enfermera Angélica Vidal de Najarro". Se digitalizaron las consultas del período 2014-2016. Se utilizó regresión logística multinomial y pruebas de chi-cuadrado globales para evaluar la asignación diagnóstica por bloque CIE-10 de tres psicólogos. Se controló la edad y el sexo del paciente, la fecha y el servicio hospitalario que generó la consulta. **Resultados.** En el modelo multinomial ajustado, el chi-cuadrado global para el efecto de cada psicólogo fue estadísticamente significativo; el efecto de cada psicólogo mostró una especificidad de resultado al comparar los diagnósticos del bloque F30-F39 con los diagnósticos del bloque F40-F49, de la CIE-10, fueron los más prevalentes en la muestra. Los valores ajustados para las probabilidades de diagnóstico por bloque CIE-10 sugieren variabilidad cuantitativa en el diagnóstico según el psicólogo que lo proporciona. **Conclusiones.** Se identifica variación en la asignación diagnóstica por bloques CIE-10 entre los psicólogos que trabajan en un hospital urbano de segundo nivel en San Salvador. Esto deberá estudiarse con mayor profundidad.

Palabras clave

CIE-10, psicología, diagnóstico, salud mental, El Salvador

Abstract

Objective. To describe the psychiatric diagnoses made by psychologists at a hospital in San Salvador. **Methodology.** A cross-sectional analytical study of 307 medical consultations of adolescents' mental health (≤ 18 years old) provided at the "Enfermera Angélica Vidal de Najarro National Hospital." Handwritten registry Consultations from 2014 to 2016 were digitalized. Multinomial logistic regression and global chi-squared tests were used to evaluate diagnostic assignment by each ICD-10 block made by three professional psychologists. Patients' age and sex were controlled as well as date and type of service provided. **Results.** In the adjusted multinomial model, the global chi-squared for the effect of each psychologist was statistically significant, and the effect of each psychologist showed outcome specificity when diagnostic blocks F30-39 were compared with blocks F40-49, which were the most prevalent ICD-10 blocks in the sample. The adjusted probability values by ICD-10 diagnostic block suggest quantitative variability in diagnostic patterns according to the psychologist providing the diagnosis. **Conclusions.** Signs of a significant variation in ICD-10 block diagnostic assignment among psychologists working in an urban secondary hospital in San Salvador were detected, which should be carefully study.

Keywords

ICD-10, psychology, diagnosis, mental health, El Salvador

 ACCESO ABIERTO

ICD-10 diagnostic assignment study among psychologists in a Salvadoran hospital

Citación recomendada: Arias-Rodas MG, Archila M, Moisa de Orozco ME, Anastario M. Asignación diagnóstica del CIE-10 entre psicólogos en un hospital salvadoreño. Revista Alerta. 2020;3(2):129-134 DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i1.8148>

Recibido: 04 noviembre de 2019

Aceptado: 14 junio de 2020

Publicado: 3 julio de 2020

Contribución de autoría: MGAR¹: Redacción, revisión y edición del artículo, MA², MEMO³: recopilación y análisis de datos. MA⁴ conceptualización, adquisición de fondos, análisis y validación del artículo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Introducción

Hay diversos trastornos mentales caracterizados por una combinación de alteraciones del pensamiento, la percepción, emociones, conducta y las relaciones con los demás¹. La precisión diagnóstica de los psicólogos varía en la toma de decisiones y la autoeficacia. Además del uso de la intuición² y un modo intuitivo de diagnosticar trastornos como la esquizofrenia³.

La Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud décima edición (CIE-10), unifica los términos médicos y permite comparación estadística en salud⁴, el registro sistemático, el análisis, la interpretación y comparación de los datos de mortalidad y morbilidad captados en diferentes países y épocas⁵.

En las últimas décadas, la psicología ha cambiado de ser una profesión de salud mental a una de salud. Sin embargo, su formación no ha cambiado⁵. Manuales de diagnóstico estandarizados como el manual diagnóstico y estadísticas de los trastornos mentales, cuarta y quinta edición (DSM-4 o DSM-5⁶ por sus siglas en inglés) y listas de clasificación médicas, como la CIE-10. Estas pueden ser complicadas de manejar para los psicólogos sin experiencia previa en su uso.

La investigación relacionada con la epidemiología psiquiátrica es limitada. Este estudio tiene como objetivo describir la asignación del diagnóstico psiquiátrico realizado por psicólogos en un hospital de San Salvador.

Metodología

En este estudio transversal analítico se examinó la asignación diagnóstica del CIE-10 realizada por los psicólogos del Hospital Nacional «Enfermera Angélica Vidal de Najarro», en el municipio de Ilopango, San Salvador. Este hospital es de segundo nivel y posee una capacidad de 94 camas. En promedio brinda servicios a 8539 personas al año; sin embargo, está capacitado para brindar servicios a unas 248 866 personas⁷⁻⁸. Cuenta con una unidad de salud mental integrada por tres psicólogos y una médica psiquiatra. El estudio incluyó diversos análisis secundarios de una base de datos preexistentes.

La hipótesis central de este estudio fue examinar cómo la probabilidad de un diagnóstico psiquiátrico asignado a un paciente menor de 18 años estuvo relacionada con el profesional de salud mental que generó el diagnóstico.

Se tomaron en cuenta las evaluaciones diagnósticas psiquiátricas de pacientes menores de 18 años realizadas por los tres licenciados en psicología, quienes evalua-

ron a los pacientes de forma separada. En primer lugar, se identificaron a los pacientes que recibieron atención en salud mental entre el 2014 y 2016, haciendo un total de 331 casos. Posteriormente se eliminaron todos los casos duplicados y los casos diagnosticados por la psiquiatra. Quedaron 307 casos. El registro incluye características demográficas básicas del paciente, diagnósticos médicos y diagnósticos psiquiátricos. Los psicólogos son profesionales registrados en El Salvador.

Para realizar el diagnóstico, los psicólogos utilizan el DSM-4. Todos los diagnósticos asignados por los psicólogos a los 307 pacientes fueron revisados por la psiquiatra principal para validar el código CIE-10. Posteriormente cada caso fue agrupado en un bloque de acuerdo con el código CIE-10 asignado. Para esto se desarrolló una variable que representa una distribución multinomial, donde 1 = diagnóstico que ocurre fuera de los bloques F30-F39 y F40-F49, 2 = diagnóstico de bloque F30-F39, 3 = diagnóstico de bloque F40-F49, 4 = diagnóstico mixto F30-F39 y F40-F49, y 5 = sin diagnóstico.

El psicólogo que proporcionó el diagnóstico fue la variable independiente y se representó con un valor nominal que oscila entre 1 y 3. El sexo del paciente se trató como una variable dicotómica; la edad del paciente y la fecha del examen se trataron como variables cuantitativas y se registraron como valores numéricos directamente observados en el registro de interconsultas. También se cuantificó el servicio que solicita la consulta como una variable nominal: cirugía hombres, cirugía mujeres, consulta externa, ginecología, ginecoobstetricia, medicina hombres, medicina mujeres, pediatría, y nacimientos. La ginecología y los nacimientos se trataron por separado de ginecoobstetricia.

Las frecuencias y los promedios se examinaron en relación con el servicio que solicita la consulta por parte de la unidad de salud mental. Para examinar el efecto individual del psicólogo en la asignación del diagnóstico, se utilizó la regresión logística multinomial y la estimación simultánea de múltiples logits⁹. Todos los análisis cuantitativos se realizaron utilizando el software STATA¹⁰.

Se generaron códigos aleatorios para pacientes y psicólogos evitando riesgo de identificación. El comité de revisión de bioética del Hospital Nacional "Enfermera Angélica Vidal de Najarro" revisó y aprobó el protocolo y el uso de los datos.

Resultados

El 91 % fueron de sexo femenino y la edad media fue de 15 años (desviación estándar = 2.5). La mayoría de las consultas realiza-

das por la unidad de salud mental fueron referidas por el servicio de ginecoobstetricia (78 %). Los servicios de medicina de emergencia (6.5 %) y de pediatría con (5.5 %) segundo y tercero, respectivamente, fueron los que más solicitaron consultas de salud mental y donde se realizaron los diagnósticos. En promedio, los pacientes más jóvenes que recibieron consultas de salud mental se ubicaron en pediatría con un 5.54 %, y los pacientes de mayor edad fueron consultas masculinas en medicina interna con un porcentaje de 0.7 %.

En los casos examinados, no se diagnosticaron trastornos del comportamiento asociados a disfunciones fisiológicas y factores somáticos (F50-F59), ni trastornos de la personalidad y del comportamiento del adulto (F60-F69). Los trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos (F40-F48) representaron un diagnóstico más frecuente (230 diagnósticos, 71.21%), seguidos de los trastornos del hu-

mor (F30-F39) (68 diagnósticos, 21.0 %) y los trastornos mentales y del comportamiento debido al consumo de sustancias psicótropas (F10-F19) (17 diagnósticos, 5.3 %).

En suma, el 63.5 % de los diagnósticos se asignó en el bloque F40-F48; el 11.1 % se asignó en el bloque F30-F39; el otro 11.1 % fue por diagnósticos duales que ocurrieron en ambos bloques F30-F39 y F40-F48; el 2.3 % fueron diagnósticos que ocurrieron en otros bloques y el 12.1 % no recibió ningún diagnóstico de la CIE-10. Los tres diagnósticos asignados más prevalentes fueron el trastorno de adaptación (n = 130, 40.2 %), seguido de reacción de estrés agudo (n = 51, 11.8 %) y de trastorno de estrés postraumático (n = 38, 11.8 %) (Tabla 1). Después de estos trastornos del bloque F40-F48, el cuarto, quinto y sexto diagnósticos más prevalentes fueron el trastorno depresivo mayor (TDM), moderado (n = 37, 11.5 %), TDM leve (n = 20, 6.2 %) y TDM grave sin características psicóticas (n = 9, 2.8 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Lista de diagnósticos asignados de la CIE-10*

Código de la CIE-10	Diagnóstico	N	%
F10.2	Dependencia al alcohol.	1	0.3%
F12.2	Dependencia del cannabis.	1	0.3%
F18.3	Extracción de disolventes volátiles.	1	0.3%
F23.8	Otros trastornos psicóticos agudos y transitorios.	1	0.3%
F32.9	Trastorno depresivo mayor, episodio único, no especificado.	1	0.3%
F34.1	Trastorno distímico.	1	0.3%
F41.0	Trastorno de pánico.	1	0.3%
F42.9	Trastorno obsesivo-compulsivo, no especificado.	1	0.3%
F45.0	Trastorno de somatización.	1	0.3%
F45.9	Trastorno somatoforme, no especificado.	1	0.3%
F70	Discapacidad intelectual leve.	1	0.3%
F84.3	Otro trastorno desintegrativo infantil.	1	0.3%
F90.9	Trastorno de hiperactividad con déficit de atención, tipo no especificado.	1	0.3%
F12.3	Retiro de cannabis.	2	0.6%
F19.1	Otro abuso de sustancias psicoactivas.	3	0.9%
F19.2	Dependencia de otras sustancias psicoactivas.	3	0.9%
F41.2	Ansiedad mixta y trastorno depresivo.	3	0.9%
F41.9	Trastorno de ansiedad, no especificado.	4	1.2%
F94.9	Trastorno infantil de funcionamiento social, no especificado.	4	1.2%
F10.1	Abuso de alcohol.	6	1.9%
F32.2	Trastorno depresivo mayor, episodio único, grave sin características psicóticas.	9	2.8%
F32.0	Trastorno depresivo mayor, episodio único, leve.	20	6.2%
F32.1	Trastorno depresivo mayor, episodio único, moderado.	37	11.5%
F43.1	Trastorno de estrés postraumático.	38	11.8%
F43.0	Reacción de estrés agudo.	51	15.8%
F43.2	Trastorno de adaptación.	130	40.2%

* Los casos con diagnósticos duales se incluyen en esta lista

Tabla 2. Probabilidades pronosticadas para la asignación de bloque de diagnóstico ICD-10 por el psicólogo que proporciona el diagnóstico[†]

Categorías de respuesta	Probabilidad		
	1	2	3
1 F30-F39	0.08	0.36	0.08
2 F40-F49	0.67	0.49	0.53
3 Mezclado F30-F39 & F40-F49	0.14	0.10	0.00
4 Sin diagnóstico	0.08	0.05	0.39
5 Otro	0.04	0.00	0.00
Prueba global de χ^2 para psicólogo	15.8**	10.7*	10.7*
Prueba para el psicólogo en el diagnóstico de F30s vs. F40s	14.7***	4.4*	4.4*

[†] Los resultados se derivan de una regresión logística multinomial ajustada por los efectos del sexo, la edad, la fecha del diagnóstico y el servicio hospitalario que atiende al paciente

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

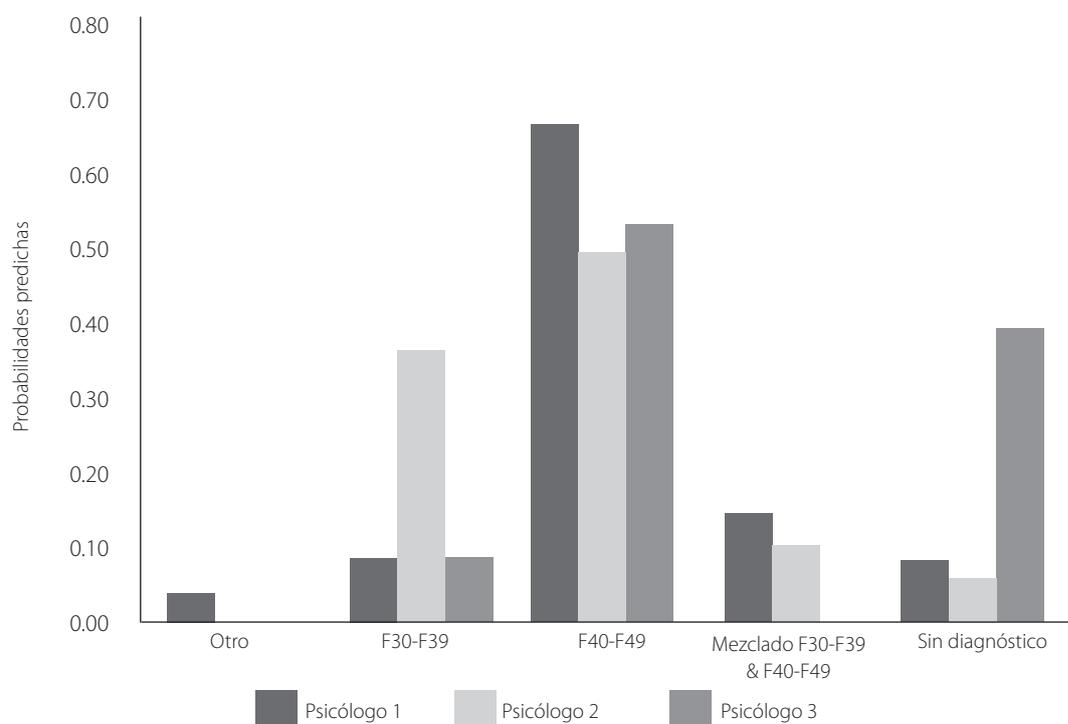


Figura 1. Patrones en el comportamiento de diagnóstico F30-F39 y F40-F49 por parte del psicólogo*

* Los resultados se derivan de una regresión logística multinomial ajustada por los efectos del sexo, la edad, la fecha del diagnóstico y el servicio hospitalario que atiende al paciente.

En el modelo multinomial ajustado, el efecto global χ^2 para cada psicólogo fue estadísticamente significativo. El efecto individual de cada psicólogo también mostró especificidad de resultado al comparar los diagnósticos F30-F39 con los diagnósticos F40-F49, de manera que $\chi^2 \geq 4.4$ ($p < 0.05$) para cada psicólogo. Los valores ajustados para las probabilidades de diagnóstico CIE-10 por bloque derivados de la regresión logística multinomial. Los resultados muestran que el psicólogo 1 fue el que con mayor frecuencia asignó los diagnósticos del bloque F40-F49

(probabilidad predicha $pp = 0.67$), que el psicólogo 2 fue el que más frecuentemente asignó los diagnósticos del bloque F30-F39 ($pp = 0.36$), y que el psicólogo 3 fue el que más frecuentemente no asignó ningún diagnóstico ($pp = 0.39$). Si bien todos los psicólogos asignaron con mayor frecuencia diagnósticos del bloque F40-F49, la probabilidad de asignar diagnósticos de este bloque varió de 0.49 a 0.67 entre los psicólogos (Tabla 2). Una representación visual de las tendencias de diagnóstico diferencial realizada por psicólogo, se ilustra en la Figura 1.

Discusión

Este estudio muestra diferencias apreciables en las probabilidades diagnósticas por bloque de la CIE-10, que variaron en relación con el psicólogo que asignó el diagnóstico. En estudios como el guiado por Rohan Khera de la Universidad de Texas en Estados Unidos, indagan razones, señalando la transición del CIE-9 al CIE-10¹¹ como un factor relevante para la asignación diagnóstica en hospitales, debido a la limitada conexión entre versiones, que reduce la robustez del diagnóstico. Siendo este estudio una base importante para visibilizar la existencia de variabilidad diagnóstica y estudiarla para el caso de El Salvador. Los resultados de este estudio pueden orientar futuros estudios que intenten identificar posibles causas y soluciones para el problema.

Primero, se documenta una tasa elevada de diagnósticos de bloque F40-F49. El «trastorno de adaptación», diagnóstico CIE-10 más frecuentemente en este bloque, puede ser común en entornos clínicos no especializados¹³. En el ámbito clínico, el diagnóstico *trastorno de adaptación* a veces puede servir como un diagnóstico provisional o para «capturar-todo», que en realidad puede estar enmascarando otro trastorno psiquiátrico subyacente. Se necesita más investigación para comprender mejor la validez del diagnóstico de trastorno de adaptación asignado por los psicólogos en el Hospital Nacional General «Enfermera Angélica Vidal de Najarro», San Bartolo (HNSB) y en El Salvador en general.

Un estudio reveló que los psicólogos con clasificaciones diagnósticas más correctas tenían menos pensamientos sobre un cliente «prototípico» y formaban en menor medida una imagen general respecto a las quejas de los clientes⁸.

Si bien este estudio es solo exploratorio, los hallazgos con respecto a la variabilidad de los psicólogos en diagnósticos asignados de la CIE-10¹³ pueden señalar brechas en capacitación de los psicólogos y la educación continua respecto a listas de clasificación médica y criterios diagnósticos.

La supervisión de los psicólogos puede ser una zona en que directores de unidades de salud mental y autoridades pertinentes podrían, primero, identificar y luego rectificar las necesidades de formación basados en la población de los psicólogos supervisados¹⁴ siendo una intervención que ha mostrado potencial para moderar los resultados del paciente¹⁵.

No medimos las características específicas de los psicólogos, solo la diferencia entre los psicólogos individuales que generan

diagnóstico. Por tanto, el coeficiente correspondiente a cada psicólogo simplemente refleja la tendencia de cada psicólogo a generar un tipo específico de diagnóstico.

Cabe señalar que la representación excesiva de consultas de salud mental en el servicio de ginecoobstetricia, refleja una política del hospital que requiere consultas de salud mental para todos los embarazos de adolescentes.

Este estudio representa las consultas proporcionadas por la unidad de salud mental de un hospital en San Salvador de 2014 a 2016 y no puede generalizarse a todas las unidades de salud mental del país. Sin embargo, la digitación de las consultas y el análisis epidemiológico psiquiátrico que se ofrece aquí representa una forma en que los supervisores de las unidades de salud mental pueden monitorear las tendencias de diagnóstico en psicólogos-profesionales. Además, la digitación y validez proporcionadas por una psiquiatra para revisar y confirmar individualmente cada uno de los diagnósticos de la CIE-10 asignados a las 307 consultas de pacientes es una de las fortalezas de este estudio. Por tanto, el pequeño tamaño de muestra de los psicólogos que generan diagnósticos produce *logits* que se inflan. Los estudios futuros deberían considerar probar la variabilidad diagnóstica en un mayor número de psicólogos.

Finalmente, se necesita más investigación sobre la validez diagnóstica psiquiátrica en El Salvador, no solo para informar futuras investigaciones epidemiológicas psiquiátricas, sino también para contribuir a diálogos internacionales sobre el desarrollo de nuevos sistemas de clasificación médica.

Conclusión

Los psicólogos mostraron variabilidad en la asignación diagnóstica de la CIE-10. En particular, se encontró que los profesionales asignaron de manera diferencial los diagnósticos de CIE-10 asociados con los diagnósticos de bloque F30-F39 o F40-F49. Esto puede sentar bases para futuros estudios que deseen profundizar en dicha variabilidad, incluyendo los factores que la provocan. Respecto a las consultas realizadas por la unidad de salud mental, la mayoría fueron referidas por el servicio de ginecoobstetricia.

Financiamiento

Este estudio fue parcialmente apoyado con fondos de investigación de una beca Fulbright del investigador principal, otorgado por la Oficina de Asuntos Educativos y Cul-

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Trastornos Mentales. 2018. Fecha de consulta: 3 de febrero de 2020. Disponible en: https://www.who.int/topics/mental_disorders/es/
2. Hermann, Helena; Trachsel, Manuel; Biller-Andorno, Nikola. Accounting for Intuition in Decision-Making Capacity: ¿Rethinking the Reasoning Standard? *Revista Philosophy Psychiatry & Psychology*. 2017;24(4) DOI: [10.1353/ppp.2017.0045](https://doi.org/10.1353/ppp.2017.0045)
3. Ramírez A, Palacio JD, Vargas C, Díaz-Zuluaga A, Duica K, Agudelo Y, *et al.* Emociones expresadas, carga y funcionamiento familiar de pacientes con esquizofrenia y trastorno afectivo bipolar tipo I de un programa de intervención multimodal: PRISMA. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2016;45(1). DOI: [10.1016/j.rcp.2016.02.004](https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.02.004)
4. OPS/OMS. Manual de instrucciones CIE-10 Volumen 2. Washington, D.C. 2003. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/UT_MANUAL_DIAG_2016_prov1.pdf
5. Lehman BJ, David DM, Gruber JA. Rethinking the biopsychosocial model of health: Understanding health as a dynamic system. *Revista Social and Personality Psychology Compass*. 2017;11(8). DOI: [10.1111/spc3.12328](https://doi.org/10.1111/spc3.12328)
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2001;4(1). DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423349>
7. Hospital Nacional "Enfermera Angélica Vidal de Najarro", San Bartolo. Plan Operativo Anual 2017. San Salvador. 2016.
8. Fernández-Rivera R, Cruz A, Quezada G. Autoevaluación de la Carta Iberoamericana de la Calidad en la Gestión Pública. Hospital Nacional "Enfermera Angélica Vidal De Najarro", San Bartolo. 2016.
9. Stockemer D. Quantitative Methods for the Social Sciences: A Practical Introduction with Examples in SPSS and Stata. Nueva York, Estados Unidos. Springer International Publishing. 2019, 193 p.
10. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP. 2015. Disponible en: <https://doi.org/10.7717/peerj.4598/supp-10>
11. Khera R, Dorsey KB, Krumholz HM. Transition to the ICD-10 in the United States: An Emerging Data Chasm. *JAMA*. 2018;320(2):133–134. DOI: [10.1001/jama.2018.6823](https://doi.org/10.1001/jama.2018.6823)
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013.
13. World Health Organization. ICD-10 Classifications of Mental and Behavioral Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. 1992. Geneva.
14. Coid JW, Yang M, Ullrich S, Hickey N, Kahtan N, Freestone M. Psychiatric diagnosis and differential risks of offending following discharge *International Journal of Law and Psychiatry*. 2015;38(2). DOI: [10.1016/j.ijlp.2015.01.009](https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2015.01.009)
15. Sundquist J, Ohlsson H, Sundquist K, Kendler KS. Common adult psychiatric disorders in Swedish primary care where most mental health patients are treated. *BMC Psychiatry*. 2017;17:235. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1381-4>
16. Skvortsova A, Schulte-Mecklenbeck M, Jellema S, San-fey A, Witteman C. Deliberative versus Intuitive Psychodiagnostic Decision. *Psychology*. 2016;7,1438-1450. DOI: <http://dx.doi.org/10.4236/psych.2016.712143>
17. Genuchi MC, Rings JA, Germek MD, Cornish JAE. Clinical supervisors' perceptions of the clarity and comprehensiveness of the supervision competencies framework. *Revista Training and Education in Professional Psychology*. 2015;9(1):68–76. <https://doi.org/10.1037/tep0000064>
18. Rousmaniere TG, Swift JK, Babins-Wagner R, Whipple JL, Berzins S: Supervisor variance in psychotherapy outcome in routine practice. *Revista Psychotherapy Research*. 2016;26:2,196-205. DOI: [10.1080/10503307.2014.963730](https://doi.org/10.1080/10503307.2014.963730)
19. Artilles Visbal L, Otero Iglesias J, Barrios Osuna I. Metodología de la investigación: para las ciencias de la salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2008. 355 p.

La cultura sin ciencia: irracionalismo cultural

DOI [10.5377/alerta.v3i2.9743](https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9743)

Francisco Javier Martínez Lovo^{1*}

1. Universidad de El Salvador, San Miguel, El Salvador.

*Correspondencia

✉ jvrlovo@gmail.com

ORCID [0000-0002-4887-7640](https://orcid.org/0000-0002-4887-7640)

Sr. Editor.

He leído con profundo interés el editorial de la doctora Xóchilt Sandoval, abordando el reto que representa avanzar hacia una cultura de publicación científica¹. Considero pertinente valorar la parte medular del problema, que reside en nuestra cultura general y que se refleja, al fin de cuentas, en una tendencia de poca o nula producción científica.

Predomina en nuestro medio una ola de anticencia e irracionalismo². Esto no debería sorprendernos, ya que nuestra cultura se cimentó sobre bases mágicas y religiosas. Siempre fue más fácil explicar los fenómenos naturales, bajo conceptos aportados por el sentido común, sin jamás detenerse a reflexionar el porqué de tales eventos desde una perspectiva científica. Queda claramente evidenciado esta realidad de nuestros tiempos, en la que se conoce y se valora más el accionar de un futbolista que el de un científico, quien desde su laboratorio busca arrojar nuevas luces, robar los misterios de la naturaleza y salvar vidas en muchos casos.

La educación debería ser la antorcha que nos ilumine, pero en lugar de eso, las técnicas actuales para enseñar investigación se vuelven un escollo más por superar. Se enseña la investigación de tal forma que parezca un mundo hostil, complejo, aburrido y al

que solo pueden acceder un grupo pequeño de iluminados; es decir, de esta manera se termina por suprimir el escaso interés que el estudiante podría llevar por la investigación. Esta atrofia investigativa inicia desde la formación primaria, se agudiza en la secundaria y alcanza su máxima expresión en la educación superior. De ahí surgen trabajos de investigación que solo se vuelven un requisito más para obtener el título. Algunas universidades, incluso, han retirado ya de los pasos que deben cumplir sus graduandos, el realizar trabajos de investigación. Gutiérrez y Mayta buscaron las limitaciones que se encuentran en el ámbito docente, revelando que la ausencia de la cultura de publicación es sumamente nociva, ya que la mayoría de profesores no investiga y por ende no puede ayudar a un estudiante con inquietud científica, con el agravante de que no se valora tal esfuerzo y se desconocen las oportunidades disponibles³.

Pese al problema estructural que enfrentamos y que socava los esfuerzos científicos desde su raíz, existen en el país algunos rebeldes que contra la cultura de no razón que nos domina, siguen haciendo ciencia. Resulta alentador revisar trabajos como el de Monge-Nájera y Ho⁴, que, desde fuera de nuestras fronteras, reconocen el gran potencial científico del país, que se ha visto reflejado principalmente en las ciencias sociales.

 ACCESO ABIERTO

Culture without science: cultural irrationalism

Citación recomendada:
Martínez-Lovo FJ. La cultura sin ciencia: irracionalismo cultural. *Alerta*. 2020;3(2):135-136. DOI [10.5377/alerta.v3i2.9743](https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9743)

Recibido:
20 de mayo 2020

Aceptado:
1 de junio 2020

Publicado:
19 de junio 2020

Contribución de autoría:
FJML: El autor participó en la elaboración, redacción y revisión bibliográfica.

Conflicto de interés:
El autor no tiene conflicto de interés.

Estos rebeldes se han esforzado por dar a conocer sus trabajos, pese a que la mayoría de nuestras instituciones científicas permanecen en el anonimato para el mundo científico internacional. Indica esto que la esencia de la investigación está presente, al menos en un grupo de profesionales, quienes, con el estímulo necesario y las oportunidades de publicación, tal y como el que está abriendo la revista *Alerta*, podrían pintar un panorama diferente para nuestra ciencia.

Los países desarrollados ya han aceptado que el potencial de sus sociedades descansa en sus logros científicos, en la capacidad de resolver problemas comunes y frecuentes por medio de la ciencia. En El Salvador aún no damos ese paso tan crucial. Se hace necesario, además de políticas claras en el área de investigación, la formación investigativa continua, que exige incluso la colaboración de los jueces de las revistas científicas, quienes no tienen la obligación de ser profesores de ciencia, pero sí de abonar con observaciones sobre los errores teórico conceptuales, que son propicios de ser mejorados⁵. De la perseverancia de todos los que desean hacer ciencia, surgirán los grandes frutos que incidan de manera favorable en mejorar los problemas urgentes y siempre presentes de nuestra sociedad. Está claro que necesitamos ciencia hecha por nosotros y para nosotros. Los textos científicos internacionales nos abonan en aspectos generales, que pueden contribuir a comprender mejor desde nuestro propio prisma la realidad que no es propia y que no puede ser explicada completamente desde afuera.

Aunque cambiar nuestra cultura parece una tarea titánica, apuestas como la revista *Alerta*, pueden ser el tan necesario génesis que conlleve cambios graduales positivos en la visión hacia las ciencias. Abre la puerta para que aquellos que hacen ciencia, tengan la oportunidad de mostrar su trabajo al mundo. Es la primera de las soluciones para resolver la ausencia de la cultura de

publicación científica. Hacen falta muchos esfuerzos para cambiar esta realidad, que involucra desde los hacedores de políticas públicas, pasando por los sistemas formativos en todos los niveles, hasta llegar a los profesionales de todas las áreas, en quienes se debe estimular la producción científica como una actividad gratificante. Nunca debemos de perder de vista que la ciencia es y será la antorcha que nos aleja de la oscuridad, de la ignorancia y del miedo; fomentarla y cultivarla es tarea de todos.

Referencias bibliográficas:

1. Sandoval López X. El reto de avanzar hacia una cultura de publicación científica. *Alerta* 2020;3(1):1-2. DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i1.9275>
2. Lévy-Leblond JM. Una cultura sin cultura. Reflexiones críticas sobre la cultura científica. *Revista Iberoamericana de Ciencia, Tecnología y Sociedad - CTS*. 2003;1(1):139-151. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=92410107>
3. Gutiérrez C, Mayta P. Publicación desde el pre grado en Latinoamérica: importancia, limitaciones y alternativas de solución. *CIMEL Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana*. 2003;8(1):54-60. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=71780110>
4. Monge-Nájera J, Ho YS. El Salvador publications in the Science Citation Index Expanded: subjects, authorship, collaboration and citation patterns. *Revista de Biología Tropical*. 2017;65(4):1428-1436. DOI: <http://dx.doi.org/10.15517/rbt.v65i4.28397>
5. Díaz-Narváez VP, Calzadilla Núñez A. Artículos científicos, tipos de investigación y productividad científica en las Ciencias de la Salud. *Revista Ciencias de la Salud* 2016;14(1):115-121. DOI: <http://dx.doi.org/10.12804/revsalud14.01.2016.10>

Instrucciones a los autores

Tipos de artículos y preparación

Revista Alerta ofrece a los autores la oportunidad de publicar diferentes tipos de artículos. A continuación, se detallan los tipos de manuscritos permitidos. Por favor, lea con atención las instrucciones previo al envío de su artículo.

Artículo original

Trabajos de investigación que no hayan sido publicados o que no estén propuestos a revisión en otras revistas y aporten información para comprender o proponer soluciones a los principales problemas de salud. Se consideran para la publicación estudios de series de casos, estudios transversales descriptivos y analíticos, estudios de casos y controles, estudios de cohortes y ensayos controlados aleatorizados. Los resultados deben ser originales.

El artículo deberá tener la siguiente estructura: resumen, palabras clave, introducción, metodología, resultados, discusión, conclusión y referencias bibliográficas. El texto debe tener un máximo de 4000 palabras y un mínimo de 3000, sin incluir referencias bibliográficas, resumen y texto de figuras y tablas. El resumen debe tener un máximo de 250 palabras y se debe estructurar en introducción, objetivo, metodología, resultados y conclusión. Se permite un máximo de 35 referencias bibliográficas y un mínimo de 25. El 65% de las referencias debe tener una antigüedad no mayor a cinco años. Solamente se permite el 10% de literatura gris como parte de las referencias bibliográficas. Las tablas y figuras no pueden ser más de cinco en total.

Formato recomendado para estudios observacionales: guía [STROBE](#)

Formato recomendado para ensayos controlados y aleatorizados: declaración [CONSORT](#).

Artículo de revisión

Artículos de revisión que presentan el resultado de un análisis de información reciente o una actualización temática de interés en salud pública, siguiendo alguna de las metodologías aceptadas para tal propósito. Se requiere indicar que se trata de una revisión narrativa o sistemática.

Revisión sistemática y metanálisis

Se aceptan revisiones sistemáticas que representen una síntesis de evidencias, de estudios originales, cuantitativos o cualitativos, que utilicen un riguroso proceso para minimizar los sesgos y que identifiquen, evalúen y sintetizen estudios para contestar una pregunta clínica específica. Se debe describir con pormenores el proceso de búsqueda de los estudios originales, los criterios utilizados para la selección de aquellos que fueron incluidos en la revisión y los procedimientos empleados en la síntesis de los resultados obtenidos por los estudios revisados.

El artículo deberá tener los siguientes apartados: resumen, palabras clave, introducción, metodología, resultados, discusión, conclusión y referencias bibliográficas. El texto debe tener un máximo de 4000 palabras y un mínimo de 3000, sin incluir referencias bibliográficas, resumen y texto de figuras y tablas. El resumen debe tener un máximo de 250 palabras y se debe estructurar en introducción, objetivo, metodología, resultados y conclusión. No hay un límite para el número de referencias bibliográficas. El 75% de las referencias deben tener una antigüedad no mayor a cinco años. No se permite el uso de literatura gris como parte de las referencias bibliográficas. Las tablas y figuras no pueden ser más de cinco en total.

Formato recomendado: guía [PRISMA](#).

Revisión narrativa o crítica

Debe tener una redacción descriptiva y realizar una presentación y discusión comprensiva de temas de interés científico en el campo de la salud pública. Se debe presentar una formulación clara de un objeto científico de interés con argumentación lógica.

El artículo deberá tener los siguientes apartados: resumen, palabras clave, introducción, discusión de la temática, conclusión y referencias bibliográficas. El texto debe tener un máximo de 3500 palabras y un mínimo de 2500, sin incluir referencias bibliográficas, resumen y texto de figuras y tablas. El resumen debe tener un máximo de 200 palabras. Se permite un máximo de 50 referencias bibliográficas y un mínimo de 30. El 70% de las referencias deben tener una antigüedad no mayor a cinco años. Solamente se permite el 15% de literatura gris como parte de las referencias bibliográficas. Las tablas y figuras no pueden ser más de tres en total.

Comunicación breve

Este tipo de escrito científico es más breve que un artículo original. Son trabajos que tienen como objetivo publicar datos de interés en la coyuntura en salud, sobre un informe de una investigación en desarrollo y técnicas o metodologías innovadoras, entre otras.

El artículo debe tener los siguientes apartados: resumen, palabras clave, introducción, metodología, resultados, discusión, conclusión y referencias bibliográficas. El texto debe tener un máximo de 2000 palabras y un mínimo de 1500, sin incluir referencias bibliográficas, resumen y texto de figuras y tablas. El resumen debe tener un máximo de 200 palabras y se debe estructurar en introducción, objetivo, metodología, resultados y conclusión. Se permite un máximo de 20 referencias bibliográficas y un mínimo de 15. El 65% de las referencias deben tener una antigüedad no mayor a cinco años. Solamente se permite el 5% de literatura gris como parte de las referencias bibliográficas. Las tablas y figuras no pueden ser más de tres en total.

Informe de caso

Este tipo de texto se refiere a la presentación de cuadros clínicos que cumplan criterios establecidos y cuyos aspectos diagnósticos y de tratamiento hagan un aporte considerable al conocimiento científico en la temática. Debe respetar lo establecido en la declaración de [Helsinki](#) y [directrices de éticas internacionales](#) para la investigación relacionada con la salud que involucra a los seres humanos.

El texto debe tener los siguientes apartados: resumen, palabras clave, introducción, presentación del caso, intervención terapéutica, evolución clínica, diagnóstico clínico, discusión, aspectos éticos y referencias bibliográficas. El texto debe tener un máximo 2000 palabras y un mínimo de 1500, sin incluir referencias bibliográficas, resumen y texto de figuras y tablas. El resumen debe tener un máximo de 200 palabras y se debe estructurar en presentación del caso, intervención terapéutica y evolución clínica. Se permite un máximo de 20 referencias bibliográficas y un mínimo de 15. El 70% de las referencias deben tener una antigüedad no mayor a cinco años. Solamente se permite el 5% de literatura gris como parte de las referencias bibliográficas. Las tablas y figuras no pueden ser más de cinco en total.

Formato recomendado: guía [CARE](#).

Correspondencia

Correspondencia al editor o al comité editorial, aclarando, discutiendo o comentando sobre el contenido presentado en números anteriores de esta revista. Las cartas de comentarios sobre temas específicos de salud pública también pueden ser aceptadas.

Las cartas deben tener los siguientes apartados: título y objeto de la correspondencia. Podrá tener un máximo de 1000 palabras y un mínimo de 700. No se aceptan tablas ni figuras. Se admite un máximo de cinco referencias bibliográficas y un mínimo de tres.

Editorial

El editorial expresa la opinión sobre un tema en específico, generalmente de relevancia en salud pública para esta revista, respaldando sus puntos de vista con la literatura científica disponible. El editorial es designado a un investigador por el Editor jefe o el comité editorial; sin embargo, los autores pueden hacer la petición y enviar sus propuestas para la revisión editorial, técnica y científica del texto.

El editorial debe tener un título, la discusión del tema y referencias bibliográficas. Debe tener un máximo de 1000 palabras y un mínimo de 700. No se aceptan tablas ni figuras. Deberá tener un máximo de 10 referencias bibliográficas y un mínimo de cinco. El 80% de las referencias deben tener una antigüedad no mayor a cinco años. Solamente se permite el 10% de literatura gris como parte de las referencias bibliográficas.

Resumen de las características de los diferentes artículos

Formato general para la presentación de manuscritos					
Tipo de manuscrito		Número de palabras	Referencias bibliográficas	Resumen	Cuadros o figuras
Artículos originales		3000 – 4000	25 – 35	250 palabras (estructurado)	Hasta 5
Artículos de revisión	Sistemática	3000 – 4000	A conveniencia	250 palabras (estructurado)	Hasta 5
	Narrativa	2500 – 3500	30 – 50	200 palabras	Hasta 3

Formato general para la presentación de manuscritos				
Tipo de manuscrito	Número de palabras	Referencias bibliográficas	Resumen	Cuadros o figuras
Comunicaciones breves	1500 – 2000	15 – 20	200 palabras (estructurado)	Hasta 3
Informe de caso	1500 – 2000	15 – 20	200 palabras (estructurado)	Hasta 5
Correspondencia	700 – 1000	3 – 5	No	No
Editorial	700 – 1000	5 – 10	No	No

Requerimientos generales

Los documentos sometidos a consideración del comité editorial para su publicación deben tener las siguientes características:

Formato del archivo

El formato del archivo debe enviarse en un procesador de texto y ser editable, preferentemente en formatos .doc, .docx, .odt.

Página

El tamaño de la página debe ser carta (21.59 cm x 27.94 cm).

Título

No debe exceder de 15 palabras. No se permiten siglas ni abreviaturas. Debe escribirse en fuente Arial 14, doble espacio.

Tipo de fuente e interlinea del texto

El texto debe escribirse en fuente Arial, tamaño 12, doble espacio.

Palabras clave

Se permite un máximo cinco palabras clave y un mínimo de tres. Las palabras claves en español deben ser tomadas de los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS), <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>. Las palabras claves en inglés deben ser tomadas del índice de temas médicos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (MeSH) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

Autores

Los nombres de los autores deben escribirse en el orden en que aparecerán en la publicación. Cada autor debe tener sus credenciales: correo de contacto, institución para la cual labora, ciudad, país y código ORCID (Open Researcher and Contributor ID).

Correspondencia

Se debe especificar el nombre del autor de contacto, dirección completa, número telefónico (fijo y móvil) y dirección electrónica.

Agradecimientos

Las personas mencionadas en este apartado deben estar de acuerdo con que su nombre sea publicado. Lo anterior no es necesario cuando se nombran entidades o instituciones. La información vertida en este apartado es total responsabilidad del autor.

Conflicto de intereses y financiamiento

Deben quedar expresadas las fuentes de financiamiento, convenios y posibles conflictos que puedan tener las personas responsables de la investigación debido al apoyo económico, a los condicionamientos de las instituciones y a los intereses familiares. Se incluyen viáticos, bienes materiales, empleos anteriores de las personas responsables de la investigación, entre otros.

Hoja de presentación

Cada manuscrito debe tener una hoja de presentación que debe incluir:

- Título en español.
- Título en inglés.
- Autores con sus credenciales.
- Datos de correspondencia.
- Párrafo donde se declare el aporte o la función de cada una de las autorías en la elaboración documento.
- Fuentes de financiamiento.
- Conflicto de intereses.
- Agradecimientos.

Referencias bibliográficas

La revista Alerta adopta el formato Vancouver para las referencias bibliográficas. En el siguiente enlace podrá descargar un documento con los formatos y ejemplos de referencias para cada tipo de documento.

<http://alerta.salud.gob.sv/wp-content/uploads/2020/06/formatos-de-referencias-Alerta.pdf>

No se permiten como referencia resúmenes, comunicaciones personales, póster, presentaciones, documentos no oficiales u observaciones no publicadas. Se pueden citar artículos aceptados en proceso de publicación escribiendo entre paréntesis en impresión. El DOI de las referencias bibliográficas debe ser corroborado en [Crossref](#).

Las citas en el texto se localizan en números arábigos en superíndice, al lado de la palabra que cierra la idea o frase referenciada, sin dejar espacio entre esta y la cita. En caso de cerrar la idea con un signo de puntuación, la cita debe colocarse antes del signo de puntuación.

Tablas

Las tablas deben presentarse en un archivo adjunto, numeradas consecutivamente en el orden de citación del texto. No se aceptan tablas en formato de imagen. En caso de que el origen de la tabla sea de otra fuente publicada, debe obtenerse el permiso escrito de la persona titular de los derechos. Las tablas deben tener fuente Arial, tamaño 10, interlineado sencillo. Ninguna celda debe contener espacios en blanco o vacíos. Colocar guion cuando no se cuente con el dato.

Figuras

Se considera figura a los elementos gráficos como imágenes, flujogramas, fotografías, gráficos, mapas e ilustraciones o todo elemento que contenga una extensión de archivo de imagen. Las imágenes deben presentarse en un archivo adjunto con una resolución no menor a 300 puntos por pulgada (dpi, por sus siglas en inglés), numeradas consecutivamente en el orden de citación del texto. Las figuras deben tener fuente Arial. El título debe escribirse fuera del área de la imagen. En caso de que el origen de la imagen sea de otra fuente publicada, debe obtenerse el permiso escrito de la persona o entidad titular de los derechos.

En el caso de los mapas, debe asegurarse que contengan la escala y la rosa de los vientos. Las imágenes microscópicas, radiográficas y en las que sea necesario, deben incluir apuntadores que indiquen las áreas a mostrar con sus nombres o siglas. En imágenes directas o por medio de tecnologías y fotografías de pacientes, partes del cuerpo u órganos debe omitirse los datos de identificación del paciente. Las imágenes microscópicas deben contar con la descripción de las técnicas utilizadas, objetivos de magnificación y equipo y deben contar con una escala para conocer el tamaño real de los objetos.

Elementos numéricos

Las centenas deben separarse de los millares a partir del quinto dígito por un espacio duro o indivisible (shift+control+espacio). Ejemplo: 1300, 11 300, 111 300, 1 111 300. Los decimales deben ser separados por un punto, se recomienda el uso de un decimal.

En el caso de que se presenten cifras con grados de precisión que impliquen más de tres decimales, estos se deben escribir en formato de notación científica, por ejemplo: 0.0004 escribir 4×10^{-3} . Los valores de probabilidad (p) deben escribirse < 0.05 (menor de 0.05) o < 0.01 (menor de 0.01) según corresponda. En caso de los valores mayores o iguales a 0.05, se debe escribir el valor obtenido hasta 0.10. En el caso de los valores mayores o iguales a 0.10, se debe escribir ≥ 0.10 . Evitar colocar valores como 0.00000001, en este caso debe escribirse < 0.01 .

Las ecuaciones deben incluirse con programas adecuados respetando las fórmulas originales y simbología; no se aceptan fórmulas en formato de imagen.

Envío del artículo

Antes del envío

Se deben preparar los siguientes documentos debidamente nombrados como archivos separados:

- 1. Manuscrito:** este documento debe contener el texto del trabajo, desde el título principal hasta las referencias bibliográficas. No debe contener tablas ni figuras. Debe contener los títulos de los gráficos y figuras, junto con sus notas aclaratorias. Debe ser enviado sin datos de autores.
- 2. Hoja de presentación:** este documento debe contener el título en español e inglés. Nombre científico de todos los autores con sus respectivas credenciales y número ORCID; así como los datos del autor de correspondencia, la contribución de cada autor al trabajo y el listado de los documentos que envía. Las fuentes de financiamiento, conflicto de intereses y los agradecimientos.
- 3. Tablas:** este documento debe contener todas las tablas en formato editable; cada tabla debe ser acompañada de su título, tal como lo menciona en el documento "manuscrito".
- 4. Figuras:** estos pueden ser diversos archivos nombrados de acuerdo con el número de figura, por ejemplo: Figura 1, Figura 2, Figura 3, etc.
- 5. Carta de presentación:** todos los manuscritos deberán ir acompañados de una carta de presentación en la cual los autores autorizan a la revista Aleria la publicación y reproducción del manuscrito, además confirman que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores. El formato de la carta está disponible en el siguiente enlace: <http://alerta.salud.gob.sv/wp-content/uploads/2020/06/LICENCIA-PARA-PUBLICAR.pdf>

Listado de comprobación

Antes de enviar el artículo a la revista, corrobore con el siguiente listado que todos los elementos del artículo estén incluidos:

- Título en español e inglés.
- Autor de correspondencia con sus datos de contacto y ORCID.
- Resumen estructurado en español e inglés.
- Palabras clave en español e inglés.
- Todas las figuras listadas correctamente dentro del manuscrito con sus títulos.
- Todas las tablas listadas correctamente dentro del manuscrito con sus títulos, notas aclaratorias.
- Todas las citas de las referencias en orden y escritas de acuerdo con el formato Vancouver.
- Haber realizado una corrección ortográfica y gramatical detallada del manuscrito.
- Si utiliza información explícita que no es de su autoría, debe contar con los permisos necesarios para el uso del material y debe asegurarse que esté debidamente citado.
- Debe incluir las declaraciones de conflicto de intereses.
- Agradecimientos.
- Contribución de cada autor al estudio.

Envío de documentos

Los archivos deben ser enviados mediante la plataforma de gestión editorial Open Journal System (OJS) en la que debe estar inscrito como autor.

Para inscribirse como autor, ingrese al siguiente enlace <https://www.lamjol.info/index.php/alerta/login> y haga clic en "registrarse en el sitio", posteriormente complete el formulario solicitado y siga los pasos que se le indicarán en la plataforma.

Para el envío del manuscrito debe hacer clic en "realizar un nuevo envío"; luego seleccione el idioma y el tipo de manuscrito que envía (artículo original, reporte de caso, etc.).

Siga los siguientes pasos solicitados hasta completar el envío. Consulte el manual de envíos de la revista Alerta en el siguiente enlace: <http://alerta.salud.gob.sv/>

Los autores recibirán una notificación por correo electrónico cuando se haya recibido su manuscrito y podrán ver en todo momento el estado de sus manuscritos al acceder desde su cuenta. El acceso a la plataforma OJS se realiza a través del siguiente enlace: OJS [Alerta](#).

Política y ética

La revista Alerta es propiedad del Instituto Nacional de Salud de El Salvador (INS), una dependencia del Ministerio de Salud de El Salvador. Su misión es ser un instrumento para la difusión de información eminentemente científica en salud y contribuir a la toma de decisiones basadas en evidencia. Los autores son los únicos responsables de las opiniones expresadas en sus textos, que no necesariamente reflejan la opinión o política de la institución.

La revista Alerta no publica ningún tipo de propaganda comercial ni los nombres de equipos; los insumos mencionados, compañías específicas o productos de ciertos fabricantes, no implican una recomendación para su uso.

El número de ISSN electrónico de la revista es: 2617-5274. Se adhiere a las normas y códigos de ética internacionales establecidos por el Committee on Publication Ethics (Code of Conduct and Best Practices Guidelines for Journals Editors), COPE (<https://publicationethics.org/>); por el Council of Science Editors (<http://www.councilscienceeditors.org>); Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), encontradas en <http://cioms.ch>; y el International Committee of Medical Journal Editors (ICJME, <http://www.icmje.org>).

Los autores deben acatar las indicaciones del International Committee of Medical Journal Editors, que se encuentran publicadas como Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (Updated December 2019) <http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.

Costos de publicación y acceso

La revista Alerta no cobra a los autores tarifas de envío y procesamiento editorial de los artículos que se publican. El acceso a los artículos a texto completo es gratuito.

Acceso abierto

La revista Alerta se adhiere a la iniciativa de acceso abierto de Budapest.

Periodicidad de publicación

La revista Alerta publica dos números por año en los meses de enero y julio. Sin embargo, acepta manuscritos de forma continua.

Publicación anticipada

La revista Alerta realiza publicaciones anticipadas de los manuscritos que han superado las observaciones de pares evaluadores antes de la fecha de publicación del número. A cada artículo publicado de forma anticipada se le asignará un DOI y contará con la leyenda de «publicación anticipada», hasta la fecha de publicación del número correspondiente.

Revisión por pares

La revista Alerta utiliza un sistema de revisión por pares de doble ciego.

Idioma

La revista Alerta se publica en español, sin embargo, es obligatorio que se envíe el título, el resumen y las palabras clave en español e inglés.

Aspectos éticos

Todos los manuscritos que se sometan a la revista Alerta deben tener aprobación ética del país donde se realizó el estudio. En el caso de investigaciones desarrolladas en El Salvador, deben tener la aprobación de un comité de ética local acreditado. Se debe especificar los aspectos éticos de cada artículo en el área de metodología. Para los estudios de caso clínico, estos aspectos tienen un apartado especial. Esto no se aplica para los artículos de revisión. Siempre que la revista considere pertinente, solicitará el envío de la constancia del consentimiento informado de todas las personas que participaron en el estudio.

Registro de ensayos clínicos

La revista Alerta apoya las políticas de registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journal Editors. Por consiguiente, solamente se aceptan para publicación los ensayos clínicos que tengan un número de identificación en uno de los registros validados por los criterios establecidos por las instituciones antes mencionadas. El número de identificación y el sitio de registro se deben incluir en la hoja de presentación.

Derechos de autor

La revista Alerta atribuye a los autores el control sobre la integridad de su obra y el derecho de ser debidamente reconocido y citado. La revista Alerta tiene una licencia Creative Commons Attribution (CC BY) aplicada al material que se envía para publicación. Los autores (o sus empleadores) conservan sus derechos de autor sobre el artículo. Todo lo que requerimos de los autores es una licencia exclusiva que nos permite publicar el artículo (incluyendo productos derivados) en nuestro sitio.

Solicitamos la firma de todos los autores correspondientes que otorguen esta licencia exclusiva y estén conformes con la publicación del manuscrito. Los autores correspondientes tienen derecho a otorgar una licencia mundial para los editores y sus licenciarios a perpetuidad, en todas las formas, formatos y medios (ya sea conocidos ahora o creados en el futuro), para:

1. Publicar, reproducir, distribuir, mostrar y almacenar la contribución;
2. Traducir la contribución a otros idiomas, crear adaptaciones, reimpressiones, incluir en colecciones y crear resúmenes o extractos de la contribución;

Crear cualquier otra derivada (s) basado en la contribución;

1. Para explotar todos los derechos subsidiarios en la contribución;
2. La inclusión de enlaces electrónicos de la contribución a material de terceros donde pueda ser localizado; y,
3. Licenciar a un tercero para hacer una o todas las anteriores.

Esta licencia permite a los autores usar libremente sus artículos para sus propios fines, sin pedir permiso a la revista Alerta, solamente está sujeto al reconocimiento de la primera publicación en Alerta y debe hacer una referencia completa o un enlace web, DOI, según corresponda.

Los autores pueden:

- Publicar un PDF de su propio artículo en sus redes sociales y sitios web personales o institucionales, para lo cual no se realiza ningún cargo por el acceso.
- Hacer una cantidad razonable de copias para uso profesional, de enseñanza o personal.
- Usar figuras o tablas individuales o extractos de texto (hasta 250 palabras) en otras publicaciones realizadas por un tercero, siempre y cuando se cite la publicación de Alerta y se reconozca la autoría.
- Usar el artículo en un paquete de curso o compilación (ya sea en papel o electrónico) en la institución de los autores.

Declaración de privacidad

Los datos personales de los autores serán de uso exclusivo de la revista y no se pondrán a disposición de ninguna otra persona o institución.

Autoría del manuscrito

Todos los autores deben haber hecho contribuciones sustanciales en cada uno de los siguientes aspectos: (1) la concepción y el diseño del estudio, o la adquisición de datos, o el análisis y la interpretación de los datos; (2) el borrador del artículo o la revisión crítica del contenido intelectual; (3) la aprobación definitiva de la versión que se presenta; (4) estar dispuesto a rendir cuentas de todos los aspectos de la investigación.

Plagio y coincidencia

La revista Alerta verifica los manuscritos que recibe a través de diferentes herramientas y no acepta aquellos que contengan más del 5% de coincidencia con otros textos. No se permite la apropiación del lenguaje, ideas o pensamientos de otra persona sin acreditar su verdadera fuente. Se considera como plagio: las presentaciones duplicadas, redundantes, dobles o superpuestas, artículos traducidos previamente publicados, incluyendo el auto-plagio de alguno o todos los elementos de una publicación anterior (ejemplo: texto, datos e imágenes) sin un adecuado reconocimiento de su difusión previa.

Falsificación de información

No serán publicados los manuscritos que hayan sido elaborados a partir de la fabricación de datos o informes engañosos. Se debe evitar la omisión de datos o supresión intencional o distorsión de datos.

Políticas de corrección y retractación

El equipo editorial asume la responsabilidad de mantener la integridad de los contenidos publicados. Se efectuarán las correcciones que sean notificadas a la revista; al final de la corrección se añadirá una nota de aviso para explicar lo que ha cambiado respecto a la publicación original y se publicará una fe de errata.

La revista considerará una retractación en casos de evidencia de datos, hallazgos no confiables, plagio o investigación no ética. Esto será publicado con una nota de retractación que reemplazará al texto original. El archivo digital (PDF) se reemplazará con una versión con la marca de agua «Retractado», y los motivos de la retractación, pero el texto original seguirá siendo accesible.

Quejas y apelaciones

Cualquier reclamo de mala conducta, apelaciones o quejas, por favor dirigirlo al comité editorial al correo: ralerta@salud.gob.sv.

Guía para nuevos autores

A continuación, se proporcionan aspectos básicos para la escritura de un artículo científico:

Introducción

Debe incluir la exposición del problema, de lo general a lo específico (situación actual), plantear la importancia del estudio (razones para investigar); incluye las citas bibliográficas necesarias y pertinentes. Se concluye expresando el objetivo del estudio; no se deben incluir datos que se presentarán en el estudio. Se escribe en tiempo presente y debe evitarse el uso de la primera persona. Solo se abrevian los términos empleados en más de tres ocasiones y la abreviatura o sigla se debe definir luego de la primera mención. Extensión recomendada entre 300 a 350 palabras.

Metodología

Se explica cómo se realizó el estudio, detallando la selección de sujetos, técnicas, construcción de instrumentos de recolección de datos, equipos utilizados, tratamiento de datos, programas informáticos, tipos de estadísticos utilizados. Puede auxiliarse de flujogramas o gráficos para facilitar al lector una comprensión de procesos aplicados. En el apartado final de la metodología debe dejarse claro el componente ético de la investigación según el tipo de estudio. En estudios con seres humanos, también debe constar el consentimiento informado y en el caso de los ensayos clínicos debe adjuntar el registro correspondiente.

Resultados

Presenta los hallazgos relevantes del estudio, sin comentarlos; se redacta en tiempo pasado. Se deben utilizar imágenes o tablas en lugar de texto cuando estas representen de mejor forma los resultados obtenidos. Las imágenes o tablas seleccionadas, no deben redundar con los resultados presentados.

Discusión

Es recomendable comenzar con una descripción breve de los principales hallazgos comparándolos con otros estudios. Este apartado no se debe limitar a la comparación de los resultados con otros estudios similares, sino que se debe hacer una explicación basada en estudios científicos que ayuden a comprender los resultados encontrados. No debe repetirse los resultados ya descritos. En esta área se deben expresar las limitaciones presentadas en el estudio y las recomendaciones propuestas basadas en los resultados.

Conclusiones

Se debe escribir en primer lugar la principal conclusión del estudio, la cual es la respuesta al objetivo de investigación. Las conclusiones deben basarse en las observaciones del estudio. Deben estar sustentadas en los resultados de la investigación. Deben ser coherentes con los objetivos del estudio.

Revisores 2020

Dr. Cristian Romero El Salvador ✉ cristianrc@gmail.com	Adriana Luchs Brasil ✉ driluchs@gmail.com	Gilberto Ayala El Salvador ✉ dr.anibalayala@gmail.com	Mario Alejandro Sánchez García El Salvador ✉ marioalejandro.sg@gmail.com
Dr. Giovanni Ríos Perla El Salvador ✉ dr_riosperla@hotmail.com	Ana Iris Peña Ortiz El Salvador ✉ aipo_11@yahoo.es	Guillermo García El Salvador ✉ guillermo.garcia@issv.gov.sv	Miguel Ángel Serra Valdés Cuba ✉ maserra@infomed.sld.cu
Dr. Edward Herrera El Salvador ✉ edwardherre@gmail.com	Ana Luz Eli Guevara Cerritos El Salvador ✉ cerritoscub@yahoo.com	Guillermo Sequera Paraguay ✉ guillesequera@gmail.com	Miriam Lourdes Dueñas El Salvador ✉ lourdes_chicas@hotmail.com
Dr. José Mendoza García El Salvador ✉ mendozagyo@hotmail.com	Ana Pérez Siciliano El Salvador ✉ lourdes.sici27@gmail.com	Héctor Ramos El Salvador ✉ hramos@salud.gob.sv	Neyde Madrid El Salvador ✉ neylimadrid@gmail.com
Dra. Larisa Chavarría El Salvador ✉ dra.flarich@gmail.com	Ana Sofía Viana El Salvador ✉ sofaviana56@yahoo.com	Jessica Mireya Gutierrez El Salvador ✉ mireyagutierrez72@gmail.com	Nuvia Estrada Méndez El Salvador ✉ nuviavestrada@gmail.com
Dra. Susana Margarita Zelaya El Salvador ✉ susanazdv@gmail.com	Ana Vilma Ortega De Blanco El Salvador ✉ draortegadeblanco@gmail.com	Jorge Chávez Ayala El Salvador ✉ jorgech8@gmail.com	Patricio Suárez Gil Reino Unido ✉ bioestadistica@ispasturias.es
Dra. Ana Luz Eli Guevara Cerritos El Salvador ✉ cerritoscub@yahoo.com	Anibal Rafael Quijano El Salvador ✉ anibal.quijano@hotmail.com	Jorge Esteban Prado Calderón Costa Rica ✉ jorge.prado@ucr.ac.cr	Rafael De Jesús Tuesca Molina Chile ✉ rtuesca@uninorte.edu.co
Dr. Héctor Ramos El Salvador ✉ hramos@salud.gob.sv	Carlos Enrique Hernández Ávila El Salvador ✉ cehermandez@salud.gob.sv	Jorge Pleitez El Salvador ✉ jpleitez@gmail.com	Rhina Domínguez de Quijada El Salvador ✉ rhinadquijada@gmail.com
Lic. Roberto Mejía El Salvador ✉ robertomejia1685@gmail.com	Carlos Manuel Orantes El Salvador ✉ doktorantes@gmail.com	José Alberto Mendoza García El Salvador ✉ mendozagyo@hotmail.com	Rocío De Los Angeles Cajar El Salvador ✉ rociowe@hotmail.es
Tenorio Guajardo México ✉ mgtenorio9@yahoo.com	Carlos Ortega El Salvador ✉ carlosorsv@yahoo.com	José Alejandro López El Salvador ✉ alejandrolopez.v03@gmail.com	Rudy Ramírez El Salvador ✉ ruddyramirez@gmail.com
Dr. Carlos E. Hernández Ávila El Salvador ✉ dreavila@gmail.com	Carlos Ortez España ✉ ciortez@hsjdbcn.org	Jose Eduardo Oliva Marin El Salvador ✉ joseduardoliva67@gmail.com	Silvia Chile El Salvador ✉ chilesilvia@gmail.com
Blanca Aracely Martínez PhD. El Salvador ✉ blancamaetinez131@hotmail.com	Cristian Balmore Romero Castro El Salvador ✉ cristianrc@gmail.com	José Roberto Mejía López El Salvador ✉ robertomejia1685@gmail.com	Susana Zelaya de Villalobos El Salvador ✉ susanazdv@gmail.com
Carlos Alexander Ortega El Salvador ✉ carlos.ortega@ues.edu.sv	Dina Lario López Estados Unidos ✉ lopezd@ohio.edu	Juan Gilberto Escobar El Salvador ✉ jgtoledo2309@gmail.com	Tania Ethel Cuadra Zelaya El Salvador ✉ tania.cuadra@ues.edu.sv
MD, Msc. Carlos Enrique Mena El Salvador ✉ carlosmena4@gmail.com	Douglas Velásquez El Salvador ✉ velasquezraim@yahoo.es	Larisa Chavarría El Salvador ✉ dra.flarich@gmail.com	Veralís De Valladares El Salvador ✉ veradevalladares@gmail.com
Licda. Ana Sofía Ábrego de Viana El Salvador ✉ sofaviana56@yahoo.com	Eduardo Suarez El Salvador ✉ suacas@gmail.com	Lorena Rivas El Salvador ✉ lirivas@uca.edu.sv	Walter Carranza El Salvador ✉ waltercarranza66@gmail.com
MD. David Saúl Rodríguez El Salvador ✉ drodriguez@sica.int	Edward Herrera El Salvador ✉ edwardherre@gmail.com	Luis Antonio Mejía El Salvador ✉ lamejia@illinois.edu	Wilfredo Beltetón Martínez El Salvador ✉ wilitin@yahoo.es
MD. Héctor Manuel Ramos El Salvador ✉ hramos@salud.gob.sv	Elizabeth Ortega Soto El Salvador ✉ eortegas@ipn.mx	Manuel Antonio Espinoza Molina El Salvador ✉ manaesp@hotmail.com	Wilson Avendaño El Salvador ✉ avendanomartell@gmail.com
MD. Msc. Lorena Rivas de Mendoza El Salvador ✉ lirivas@uca.edu.sv	Elmer Wilfredo Mendoza Rodríguez El Salvador ✉ ewmendozarodriguez@yahoo.es	Margarita Marina Hernández González México ✉ marhg53@hotmail.com	Yanira Emperatriz Meléndez El Salvador ✉ yani_melendez07@yahoo.com.mx
Wilson Avendaño Martell El Salvador ✉ avendanomartell@gmail.com	Fernando Padilla-Santamaría México ✉ fernando.psantamaria23@gmail.com	María Teresa Muñoz Quezada Chile ✉ mtmunoz@ucm.cl	Yaxsier De Armas Cuba ✉ yaxsier@ipk.sld.cu
MD. Msc. María-Virginia Rodríguez Funes El Salvador ✉ maria.rodriguez3@ues.edu.sv	Francisco López Elías El Salvador ✉ dr.lopezelias@hotmail.com	María Virginia Rodríguez-Funes El Salvador ✉ virginiarodriguezf61@gmail.com	

**ALERTA es una revista del Instituto Nacional de la Salud, Ministerio de Salud
El Salvador, Centroamérica**

Revista ALERTA
Urb. Lomas de Altamira, Bulevar Altamira y
Av. República de Ecuador, No.33,
San Salvador, El Salvador, C.A.
PBX: 2591-8200
www.alerta.salud.gob.sv