

Medicinas UTA
REVISTA UNIVERSITARIA CON PROYECCIÓN
CIENTÍFICA, ACADÉMICA Y SOCIAL

Vol. 7 No.3



e ISSN 2602-814X
Julio/2023



Carrera de Medicina

Av. Colombia y Chile. Campus Ingahurco
Telf. 593 03 373 0266 Ext. 5218
Ambato - Ecuador





**REVISTA UNIVERSITARIA, CON PROYECCIÓN
CIENTÍFICA, ACADÉMICA Y SOCIAL**

Volumen 7. Número 3

Julio 2023

<https://medicienciasuta.uta.edu.ec/>

e-mail: medicienciasuta@uta.edu.ec



CARRERA MEDICINA - UTA

MEDICIENCIAS UTA: Revista Universitaria con proyección científica, académica y social

Mediciencias UTA es una publicación universitaria, propiedad de la Carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la UTA; dirigida a estudiantes, docentes y profesionales de las Ciencias de la Salud, donde complementan su acervo intelectual desde fundamentos teóricos que sustentan las disciplinas médicas, divulgando los resultados de investigaciones científicas mediante la presentación de diferentes modalidades de artículos científicos, en los que se exprese no sólo adelantos o experiencias médicas, sino además contribuciones académicas y aportes pedagógicos en función de las ciencias de la salud y temas de repercusión social relacionados con la salud pública en el mundo contemporáneo.

CUERPO DE DIRECCIÓN UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

Rector

Dr. MSc. Galo Naranjo López

Vicerrector Académico

Dra. Mary Cruz Ph.D.

Vicerrector Investigación

Dra. Elsa Hernández Ph.D.

Vicerrector Administrativo

Ing. MBA. Edison Viera.

Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud

Dr. Jesús Onorato Chicaiza Tayupanta

Subdecano de la Facultad de Ciencias de la Salud

Dra. Esp. Sandra Villacís Valencia

Dirección: Carrera de Medicina. Universidad Técnica de Ambato. Av. Colombia y Chile, Campus Ingahurco
Ambato – Ecuador. CP: 180150

Teléfono. 593-03-373-0268 ext 5236

Periodicidad: Trimestral

Dirección electrónica: <https://medicienciasuta.uta.edu.ec/index.php/MedicienciasUTA>

Email: medicienciauta@uta.edu.ec

Institución Editora: Carrera de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato.
e-ISSN: 2602-814X

Cuerpo editorial (responsables editoriales)

Dirección General

Md. Mg. Fernanda Marizande, coordinadora Carrera Medicina.
Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de Medicina Interna.
Profesora Titular.
Universidad Técnica de Ambato – Ecuador. Email:
mf.marizande@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-3004-5408>

Editor Responsable (Responsable Académico y Científico)
Denys Patricio Zumárraga, Médico Especialista en Cardiología
Universidad Técnica de Ambato – Ecuador. Email:
dp.zumarraga@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0007-3813-1558>

Secretaría de Gestión

Dra. Esmeralda Maricela Estrada Zamora. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Magíster en Gerencia de la Salud.
Universidad Técnica de Ambato – Ecuador. Email:
em.estrada@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-3117-5597>

Editor Técnico

MSc. Xavier Proaño.
Magíster en Interconectividad de Redes.
Universidad Técnica de Ambato – Ecuador. Email:
xavierproanio@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-0529-8195>

Editores Asociados.

Ph.D. Alberto Bustillos, Docente Investigador, Doctor en Biotecnología.
Universidad Técnica de Ambato – Ecuador. Email:
aa.bustillos@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-4409-8113>

Ph.D. Fabián Salazar, Docente Investigador, Doctor en Inmunología
Universidad Técnica de Ambato – Ecuador. Email:
lf.salazar@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-5128-7211>

PhD. Elena Vicenta Hernández Navarro. Doctora en Ciencias Pedagógicas. Esp. Embriología Humana.
Universidad Técnica de Ambato – Ecuador. Email:
ev.hernandez@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-8258-944>

Consejo Editorial Externo

PhD. María Alexandra Cañas.
PhD en Biotecnología. IDIBAPS/Fundación Clinic per/la recerca biomédica. Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Laboratorio de Endocarditis Experimental. Barcelona, España.
<https://orcid.org/0000-0002-0521-7204>

PhD. Karla Ramírez Estrada.
Posgrado en Farmacia.
Universidad Autónoma de Nuevo León.
<https://orcid.org/0000-0002-7840-7981>

Ph.D. Verónica Palomera, Doctora en Biomedicina.
Universidad de Barcelona – España y Universidad de Guadalajara – México. Email:
veronica.pavalos@academicos.udg.mx
<https://orcid.org/0000-0003-3826-9964>

PhD. Jorge Luis Losada Guerra.
Doctor en Ciencias Pedagógicas. Especialista en Urología.
Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spiritus. Cuba.
<https://orcid.org/0000-0002-3074-9237>

Dr. Esp. Bolívar Eduardo Serrano Pazmiño.
Especialista de Medicina Interna. Especialista de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva.
Diplomado en Enfermedades Infecciosas.
Hospital Provincial General Latacunga. Ecuador.
<https://orcid.org/0000-0002-3813-9820>

PhD. Lizette Elena Leiva Suero.
Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de Medicina Interna. Profesor e Investigador Titular
Universidad Técnica de Ambato – Ecuador. Email: le.leiva@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-9899-029X>

PhD. Haydeé Aurora del Pozo Jeréz.
Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de Medicina Interna. Profesor Consultante.
Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Cuba.
<https://orcid.org/0000-0003-2555-7094>

PhD. Juana María Remedios.
Doctora en Ciencias Pedagógicas.
Universidad Pedagógica de Sancti Spiritus. Cuba.
<https://orcid.org/0000-0001-7030-5326>

Equipo Técnico

Webmaster
Ing. MSc. Ricardo Xavier Proaño Alulema
Magíster en Interconectividad de Redes.
Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.
<https://orcid.org/0000-0003-0529-819>

Secretaría de Redacción y Traducción
PhD. Gabriela Fernanda Echeverría Valencia.
PhD en Ciencias Bioquímicas. Magíster en Biotecnología.
Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.
<https://orcid.org/0000-0003-3742-7254>

Filólogo
PhD. José Alejandro Concepción Pacheco. Doctor en Ciencias Pedagógicas. Licenciado en Lengua.
Universidad de Ciencias Médicas Sancti Spiritus. Cuba.
<https://orcid.org/0000-0001-6249-8789>

CONTENIDO Y AUTORES

EDITORIAL

Equidad de Género en el Mundo Científico
Gender equality in global science.

Andrea C. Zurita-Leal..... 1

ARTICULOS DE REVISIÓN

Lesión Renal Aguda y Cuidados Críticos: Avances en la Detección Temprana.
Acute Renal Injury and Critical Care: Advances in Early Detection.

Hidalgo Acosta Javier Aquiles, Romero Vásquez Jorge Washington, Viteri Gómez Giomar Rebeca, Vera Macia Leonor Concepción, Choca Varela Edison Joao, Mendoza Granda Romina Ivanna, Burgos-Chang María Gabriela, Ayon Ronquillo Yeileen Michelle, Cobeña Vera Jonathan Gabriel, Quimis Moran Alex Renato 2 - 10

Analgesia en pediatría; artículo de revisión.
Analgesia in pediatrics; review article.

Paredes Lascano Patricia Lorena; Villegas Ipiales Santiago Andrés, Aguayo Escobar Andrea Alejandra, Bravo Paredes Leonardo Alejandro 11 - 22

Insuficiencia respiratoria aguda, hipoxemia refractaria y ventilación mecánica. Una revisión sistemática.
Acute respiratory failure, refractory hypoxemia and mechanical ventilation. A review article

Hidalgo Acosta Javier Aquiles, Chávez Flores Héctor David, Macías Pincay Jonathan Raúl, Lugmania Sánchez Priscilla María, Velasco Rosillo Cesar Jorge, Sanga Pintag Dennis Abraham , Velasco Nieto Jordy Andrés, Campoverde Vargas Erick Alexander..... 23 - 32

Enseñanza superior en Salud y su viabilidad con la metacognición
Higher Education in Health and its feasibility with metacognition.

Salinas Velastegui Verónica Gabriela, Estrada Zamora Esmeralda Maricela 33 - 38

Trombólisis y trombectomía mecánica en el accidente cerebrovascular isquémico de grandes vasos. Artículo de revisión.
Thrombolysis and mechanical thrombectomy in ischemic stroke of large vessels. Review article.

González Echeverría Kléber Eduardo, Hidalgo Acosta Javier Aquiles, Rodríguez Díaz Pedro Roberto, Pachucho Hernández Paula Elizabeth, Castro Urgiles Diego Steven, Ayon Ronquillo Yeileen Michelle, Samaniego Gallino Jorge Luis, Guzñay Muñoz Gema Gabriela, Jurado Llori Tania Alejandra, Proaño Cabanilla Carlos Washington..... 39 - 46

Revisión sistemática sobre los eventos trombóticos en pacientes con COVID-19
Systematic review on thrombotic events in patients with COVID-19.

Ávila Flores Daniela Estefanía, Sigüenza Orellana Juan Patricio, Hugo Merino Gabriel Anfbal 47 - 61

Manejo actual de la otitis externa maligna. Una revisión sistemática.

Current management of malignant external otitis. A systematic review
Hidalgo Acosta Javier Aquiles, Briones Franco Andreina Dayanara, Espinoza Romo Leroux Genesis Asleis, Fernández Guerrero Andrea Margarita, Rodríguez Díaz Pedro Roberto, Ronquillo Loy Ingrid Jacqueline, Briones Nieto Norma Stephanie, Lituma Vásquez Flor Fernanda, Galeas Hernández Ana..... 62 - 68

ARTICULOS DE PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Útero de couvelaire, presentación de caso clínico.
Couvelaire uterus, presentation of clinical case.

Calderón León María Fernanda, Molina Sabando Vicente Patricio, Robles Ordoñez Priscilla Eliana, Castro Urgiles Diego Steven, Ugarte Vega María Eugenia, Ayon Ronquillo Yeileen Michelle, Sornoza Zavala Raúl Bernardo..... 69 - 74

Lesión traumática aguda de medula espinal. Presentación de una serie de casos clínicos y su abordaje quirúrgico.
Acute traumatic spinal cord injury. Presentation of a series of clinical cases and their surgical approach.

González Echeverría Kléber Eduardo, Hidalgo Acosta Javier Aquiles, Alvear Robalino Andrea Stefanía, Briones Nieto Norma Stephanie, Briones Franco Andreina Dayanara, Jurado Llori Tania Alejandra, Rodríguez Díaz Pedro Roberto, Guzñay Muñoz Daniela Abigail, Domínguez Coello Carlos Antonio..... 75 - 85

Correlación clínica, quirúrgica, imagenológica y patológica de los cistoadenomas gigantes de ovario, presentación de 2 casos clínicos.

Clinical, surgical, imaging and pathological correlation of giant ovarian cystadenomas, presentation of 2 clinical cases.
Asquel Cadena Víctor Hugo, Tapia Avila Marco Vinicio, Jara Santamaria Juan Carlos, Remache Otañez Verónica Piedad 86 - 91

Identificación del paciente con intoxicación por monóxido de carbono en sala de Emergencia. Estudio de caso clínico
Identification of the patient with carbon monoxide poisoning in Emergency room. Clinical case study.

Robalino Díaz Anderson Raúl, Mendez Pilco Héctor Javier, Molina Molina Danilo Eduardo, Borja Cepeda Vanesa Paola 92 - 99

Detección prenatal del riesgo de Síndrome de Down
Reporte de caso clínico

Prenatal detection of the risk of Down syndrome
Clinical case report.
Silva A Jissela*, Silva A. Angélica 100-106

ARTÍCULOS ORIGINALES

Identificación de posibles dianas terapéuticas en la enfermedad de la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) en base a estudios bioinformáticos

Identification of potential therapeutic targets in type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on bioinformatics studies.
Guevara Proaño David, Galarza Galarza Cinthia, Varela Polit Luis, Galarza Galarza Cristian 107-122

Editorial

Equidad de Género en el Mundo Científico
Gender equality in global science

Andrea C. Zurita-Leal

Escuela de Ciencias Biológicas e Ingeniería, Universidad de Investigación de Tecnología Experimental
Yachay -ORCID ORCID: 0000-0001-7819-9513

azurita@yachaytech.edu.ec

Recibido: 10 de mayo del 2023

Revisado: 15 de junio del 2023

Aceptado: 28 de junio del 2023

Al realizar una búsqueda sobre los 30 mejores científicos en la historia, se pudo observar que dentro de ese grupo únicamente se nombra a tres mujeres, siendo estas Marie Curie, Hipatia de Alejandría y Rosalind Franklin; lo que demuestra la falta de representación femenina en el mundo científico.

En el siglo XXI existe un mayor número de mujeres que se encuentran estudiando carreras STEM y carreras médicas. Mujeres que se especializan en diferentes campos de la ciencia y que se encuentran trabajando en laboratorios de investigación. Según datos del 2018 (El Comercio), en el Ecuador hay una mayor representación de investigadoras en distintas áreas, con un 48% en medicina, 50% ciencias sociales, 26% en física y matemáticas y 25 % en ingenierías; estos datos nos indican que de manera paulatina está incrementando la participación de mujeres en el mundo científico.

A pesar de los datos mencionados, es importante analizar si estas estadísticas podrían considerarse como un avance para lograr la equidad de género en el ámbito científico. Es cierto que existen un mayor número de mujeres involucradas en la investigación, pero de estas, ¿cuántas se encuentran en un puesto de liderazgo?

Al hablar de ecuanimidad también nos referimos a acceso a cargos de toma de decisiones. Que exista el apoyo suficiente para que no se deba elegir entre formar una familia y escalar profesionalmente, que se tenga una igualdad salarial y entre otras cosas. Es importante considerar que para poder realizar un cambio no solo es necesario implementar nuevas políticas de estado, si no también debe existir un cambio en el modo de pensar y actitud de la población. En donde se incentive y apoye no solo a los niños, sino también a las niñas a contemplar carreras que por historia han sido consideradas solo para hombres. En donde niñas y niños sean conscientes de la importancia de ser profesionales, que se destaquen no solo por sus conocimientos, sino también por sus valores. Logrando revalorizar tanto a mujeres como a hombres, de este modo alcanzando una verdadera equidad de género no solo en la ciencia, si no en la sociedad en general.

Artículo de Revisión

**Lesión Renal Aguda y Cuidados Críticos: Avances en la Detección Temprana.
Acute Renal Injury and Critical Care: Advances in Early Detection.**

Hidalgo Acosta Javier Aquiles *, Romero Vásquez Jorge Washington **, Viteri Gómez Giomar Rebeca***, Vera Macia Leonor Concepción ****, Choca Varela Edison Joao *****, Mendoza Granda Romina Ivanna *****, Burgos-Chang María Gabriela *****, Ayon Ronquillo Yeileen Michelle *****, Cobeña Vera Jonathan Gabriel *****, Quimis Moran Alex Renato *****

*Universidad Particular De Especialidades Espíritu Santo, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0090-3069>

**Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9774-1440>

***Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0438-6097>

****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4709-7810>

*****Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8322-3925>

*****Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1321-8151>

*****Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3484-8491>

*****Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9923-7611>

*****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2509-9022>

*****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4478-7506>

jahidalgoacosta@hotmail.com

Recibido: 3 de octubre del 2022

Revisado: 9 de marzo del 2023

Aceptado: 17 de junio del 2023

Resumen.

Introducción: La lesión Renal Aguda, se define como un brusco deterioro del filtrado glomerular, en horas o días, que se manifiesta por un aumento en la sangre de nitrogenados como urea y creatinina. Es una complicación frecuente en Unidad de Cuidados Intensivos, su predicción temprana es urgente y es un gran desafío diagnóstico. Objetivos: Realizar una revisión de la literatura sobre lesión renal aguda y cuidados críticos: avances en la detección temprana. Materiales y Métodos: Se realizó una revisión sistemática, se seleccionaron 42 artículos de los últimos 5 años en su gran mayoría con, casos clínicos, estudios de revisión, metaanálisis, revisión sistemática, guías, estudios observacionales, descriptivos, retrospectivos sobre el tema: lesión renal aguda y cuidados críticos: avances en la detección temprana. Resultados: La lesión renal aguda en cuidados críticos, está asociada con malos resultados a corto y largo plazo, por lo que, su detección precoz es algo primordial, no obstante, el 10 % al 30 % de los sobrevivientes de LRA, aún pueden necesitar diálisis después del alta hospitalaria. Conclusiones: La predicción temprana de lesión renal aguda con biomarcadores, estudios de ecografía renal y desarrollo de modelos de nomogramas, representan una alternativa para pacientes con riesgo elevado de desarrollar lesión renal aguda y que pueden ser diagnosticados tempranamente.

Palabras clave: Lesión renal aguda, Insuficiencia Renal Aguda, Fallo renal agudo, detección temprana.

Abstract

Introduction: Acute renal injury, defined as a sharp deterioration of glomerular filtration, in hours or days, which is manifested by an increase in the blood of nitrogenates such as urea and creatinine, is a frequent complication in intensive care unit, Its early prediction is urgent and is a major diagnostic challenge. Objectives: Review

literature on acute kidney injury and critical care: advances in early detection. Materials and Methods: A descriptive study was carried out, 42 articles from the last 5 years were selected, clinical cases, review studies, meta-analysis, systematic literature review, guidelines, observational studies, Descriptive, retrospective and expert opinions on: acute renal injury and critical care: advances in early detection. Results: Acute renal injury in critical care is associated with poor short- and long-term outcomes, so early detection is paramount, although 10% to 30% of LRA survivors may still need dialysis after hospital discharge. Conclusions: Early prediction of acute renal injury with biomarkers, renal ultrasound studies and development of nomogram models, represent an alternative for patients at high risk of developing acute renal injury and who can be diagnosed early.

Keywords: Acute kidney injury, Acute Renal Failure, Acute kidney failure, early detection.

Introducción.

La Lesión Renal Aguda (LRA), se caracteriza por el deterioro del filtrado glomerular, en horas o días, que se manifiesta por un aumento de nitrogenados en sangre (1). Es una complicación frecuente en Unidad de Cuidados Intensivos, por lo que, su predicción temprana es urgente y desafiante, nos permite realizar una toma de decisiones dirigidas a terapéuticas oportunas, que conduzcan a mejorar la función renal (2). La LRA se caracteriza por un aumento del nivel de creatinina sérica, disminución del gasto urinario o ambos. El 60% de los pacientes con enfermedad renal aguda, mueren a causa de las complicaciones. Epidemiológicamente ocurre entre el 10 a 15% de los pacientes ingresados en hospitalización, 40% pacientes del posoperatorio y 50% pacientes ingresados en cuidados críticos (3).

La clasificación Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) se utiliza para identificar la LRA. El paquete de medidas KDIGO consiste en la optimización del volumen y la hemodinámica, evitar fármacos nefrotóxicos y prevenir la hiperglucemia en pacientes de alto riesgo identificados, cuyos criterios son : Fase 1: aumento de 1,5-1,9 veces de la concentración sérica de creatinina o diuresis $<0,5\text{ml/kg/h}$ durante 6-12h. Fase 2: aumento de 2,0-2,9 veces de la concentración sérica de creatinina, diuresis $<0,5\text{ml/kg/h}$ durante $\geq 12\text{h}$. Fase 3: aumento ≥ 3 veces la concentración sérica de creatinina, diuresis $<0,3\text{ml/kg/h}$ durante $\geq 24\text{h}$, anuria durante $\geq 12\text{h}$, inicio de tratamiento renal sustitutivo o disminución del filtrado glomerular estimado $<35\text{ml/min/1,73m}^2$ de superficie corporal (4).

Los valores de creatinina sérica y la producción de orina se han mantenido como la base para el diagnóstico de LRA, pero estos son inespecíficos y

tardíos por lo que surge la necesidad de desarrollar predictores para detección temprana (5).

Según los últimos avances, existen tres categorías para la detección temprana del daño renal agudo, que permiten su diagnóstico oportuno: los biomarcadores, imágenes de sondas ópticas y modelos de predicción de aprendizaje automático (6):

1. Biomarcadores:

FGF23 (factor de crecimiento de fibroblastos sérico 23), está asociado a lesión renal con una sensibilidad de 82% para predecir LRA y una especificidad del 77%, su medición pre y postoperatoria favorece la detección de lesión renal en enfermedades críticas (7) insuficiencia cardíaca aguda descompensada (8) y después de una cirugía cardíaca en niños (9).

NT-proBNP (porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B): El aumento de sus concentraciones preoperatorias, también se asocia con LRA posoperatoria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, su inclusión en el perfil de control preoperatorio, mejoró significativamente la predicción de LRA (10).

NGAL (Lipocalina Asociada a Gelatinasa de Neutrófilos), es un biomarcador que se mide en orina, presenta una capacidad potencial para detectar, estratificar y predecir lesión renal aguda (11).

KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) es una glicoproteína, que se expresa principalmente en células del epitelio tubular proximal de las nefronas. KIM-1 se sobre expresa durante el daño renal en las células epiteliales tubulares, este

biomarcador, ha sido estudiado en enfermedad renal (12-14).

Inhibidor tisular de metaloproteinasas-2 (TIMP-2) y su proteína de unión al factor de crecimiento de insulina 7 (IGFBP7), interleucina (IL 18) son opciones de biomarcadores para predecir lesión renal aguda en la unidad de cuidados intensivos (15-17).

Micro ARN21 y micro ARN-10a-5p: la presencia de niveles bajos en preoperatorio y posoperatorio son marcadores de lesión renal aguda tras cirugía cardíaca y se correlacionaron con la gravedad de la lesión (18).

Los biomarcadores para la evaluación y pronóstico de LRA, representan una oportunidad de diagnóstico preventivo y manejo personalizado del paciente crítico (19).

2. Uso de imágenes de sondas ópticas:

El índice de resistencia renal (IRR), medido por ecografía renal con Doppler pulsado, es un marcador temprano de LRA, reflejado por la pulsatilidad de la arteria renal y por las velocidades sanguíneas sistólica y tele diastólica (20-21); es un marcador de evaluación temprana de lesión renal aguda, dinámico, sensible, específico y con gran capacidad pronostica cuyos valores altos, se asocian con mortalidad y LRA en la UCI (22).

El uso del ecocardiograma como predictor de la LRA en la hipertensión de arteria pulmonar, tiene una asociación con lesión renal aguda y con mal pronóstico (23).

3.- modelos de predicción de aprendizaje automático.

El desarrollo de un nomograma de alta precisión, permite la predicción del riesgo de lesión renal aguda mediante la medición de variables representadas por creatinina y diuresis, y se lo puede realizar por ejemplo después del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) dentro de los 100 días posteriores al trasplante, en pacientes con enfermedades hematológicas (24).

Los nomogramas predictores realizan una representación gráfica del riesgo de LRA, por medio de datos como: edad, sexo, índice de masa

corporal (IMC), hipertensión combinada, diabetes, enfermedades cardiovasculares y pulmonares, enfermedad renal crónica, puntuación física de la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos (ASA PS), tiempo de estancia hospitalaria, medicación prescrita como antiinflamatorios no esteroides, antibióticos nefrotóxicos, glucocorticoides y diuréticos preoperatorios e intraoperatorios. Además, añaden estudios séricos como biomarcadores, creatinina sérica, albúmina, bilirrubina, hemoglobina y glucosa (25).

Con la utilización del modelo predictivo, el riesgo de que, un paciente individual con LRA subclínica se sometiera a cirugía cardíaca, podría determinarse antes, siendo una aplicación útil, para una intervención oportuna, con el fin de mejorar el pronóstico del paciente (26) (27). Considerando que la cirugía cardíaca, se asocia con una estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos, por lo cual, es importante tomar en consideración los predictores independientes del desarrollo de falla renal aguda, los cuales son: la ventilación mecánica prolongada y el aumento de los valores de lactato. Estimando, que el uso de diuréticos tras la cirugía, reduce la incidencia de LRA. (28) (29). Además, según datos obtenidos, la circulación extracorpórea que se utiliza en el posoperatorio de cirugía cardíaca, puede haber lesión renal aguda, por disminución del flujo sanguíneo a los riñones (30).

En investigaciones se ha determinado que la cistatina C sérica, es un biomarcador útil para identificar la lesión renal aguda y ha demostrado ser superior a la creatinina sérica cuyos valores (31).

El desarrollo de investigaciones concuerda que un valor cuestionado es la diuresis, medida por el volumen de orina, un buen volumen urinario no descarta la presencia de LRA, un grupo de pacientes presentan una forma no oligúrica de LRA. Además, los pacientes críticos presentan muchos factores adicionales que pueden modificar la diuresis como lesiones cerebrales agudas, administración de diuréticos, reanimación con fluidos, que pueden afectar la diuresis sin modificar la función renal por lo que tiene relevancia y justificación a la presente revisión.

Objetivos: Realizar una revisión de la literatura sobre lesión renal aguda y cuidados críticos: avances en la detección temprana.

Materiales y Métodos: Se realizó una revisión sistemática, se seleccionaron 42 artículos médicos de los últimos 5 años en su gran mayoría, proveniente de bases de datos como Pubmed, New England Journal of medicine, PMC, Springer, Elsevier y British Journal of Anaesthesia, con el tema lesión renal aguda y detección temprana, se

obtuvo 1 caso clínico, 2 estudios multicéntricos, 3 estudios aleatorizados, 2 meta-análisis, 2 guías, 27 estudios observacionales, 5 estudios retrospectivos con el tema: lesión renal aguda y avances en la detección temprana adaptados al manuscrito. La población la constituyeron pacientes adultos y pediátricos en estado crítico o sometidos a cirugías cardiacas, posoperatorio, preoperatorio, mediante la utilización de predicción temprana para evaluar su utilidad.

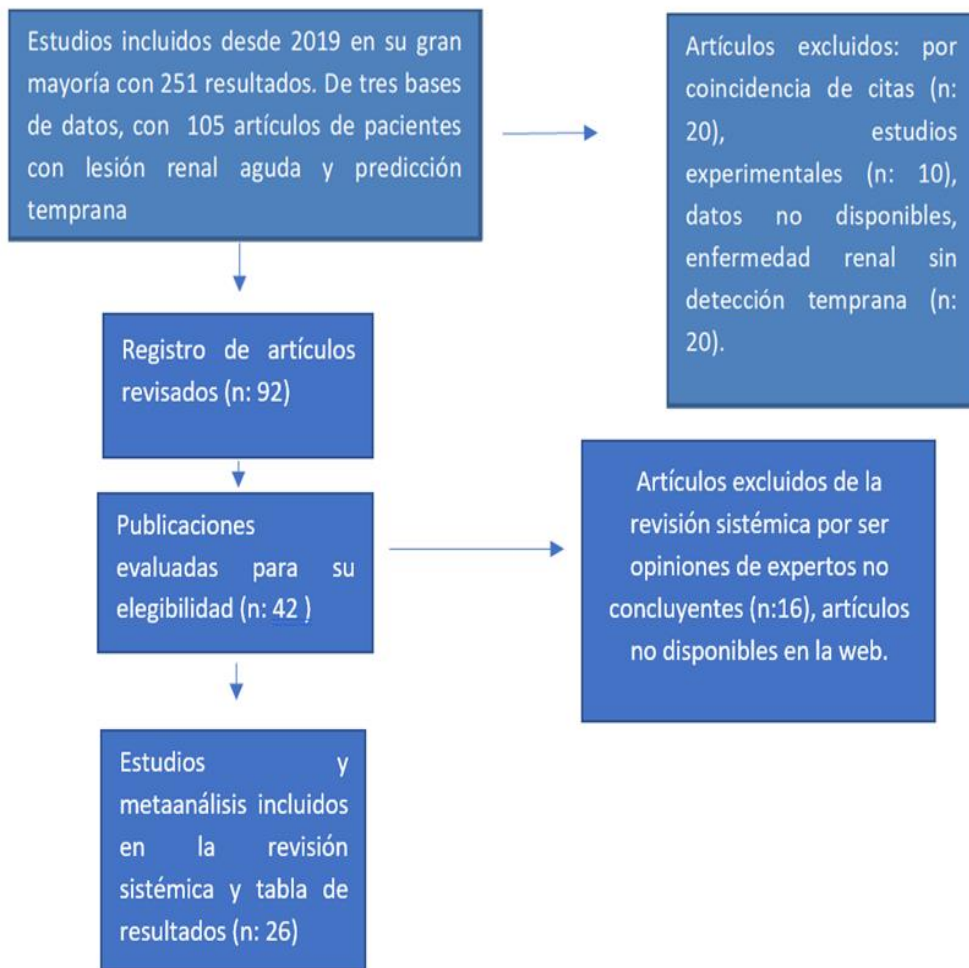


Figura 1.- Diagrama de flujo de la revisión sistemática

Resultados.

La lesión renal aguda en cuidados críticos, está asociada con malos resultados a corto y largo plazo, por lo que, su detección precoz es algo primordial, no obstante, del 10 % al 30 % de los sobrevivientes de LRA, aún pueden necesitar diálisis después del alta hospitalaria. Después de un episodio de LRA 7,8 de cada 100 pacientes/año desarrollan enfermedad renal crónica (ERC) y 4,9 por cada 100 pacientes/año terminaran en insuficiencia renal crónica, por cuanto, es prioritario el desarrollo y uso de biomarcadores (32) (33).

Los biomarcadores investigados incluyen la TIMP-2, los estudios revisados informan una alta sensibilidad de TIMP-2, para identificar la LRA en cirugía mayor, cirugía cardíaca, los niveles urinarios de TIMP-2, IGFBP7 a las 4 h después del ingreso en la UCI fueron significativamente estadísticos ($P < 0,001$) más altos en los pacientes que desarrollaron LRA, en pacientes con lesión tubular se caracterizan por presentar niveles de KIM-1 urinario elevados (34-37).

Niveles de KIM-1 en orina son útiles en la predicción de LRA en pacientes críticos, tiene una sensibilidad del 75% y especificidad 96,2%, su fracción soluble KIM-1 sérico con un punto de corte de 37,5 pg/mL, presento una sensibilidad del 93,8% y una especificidad del 88,5% (38).

La NGAL principalmente investigada en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con lesión renal aguda, los cambios en cuidados críticos con valores mayores de 150 ng/ml tienen peor pronóstico, es una buena prueba que también permite predecir lesión renal aguda de forma temprana (39).

La cistatina C sérica es un biomarcador útil para identificar la lesión renal aguda ha demostrado ser superior a la creatinina sérica, la cual no es sensible, inespecífica, sus valores dependen de muchos factores en la unidad de cuidados intensivos, entre los más importantes que pueden alterar los valores de creatinina se encuentran : enfermedades prexistente con función hepática disminuida tales como en el caso de la cirrosis, pueden alterar los valores, metabolismo alterado, además no es un valor para detectar de forma precoz de disfunción renal, requiere una disminución de al menos el 50% del filtrado

glomerular para que se detecte un incremento en la concentración sérica de creatinina (40).

El nomograma predictor, puede servir como una herramienta predictiva prometedora para mejorar la identificación de injuria renal aguda. La utilización de un modelo predictivo de riesgo que un paciente con LRA subclínica se sometiera a cirugía cardíaca podría determinarse antes y dicha aplicación fue útil para una intervención oportuna con el fin de mejorar el pronóstico del paciente (41).

En pacientes críticos los predictores de lesión renal aguda, así como la valoración a la respuesta a la reanimación con los niveles de lactato, pruebas de estrés con furosemida o ecografía mediante la medición del Doppler de la arteria renal con el índice de resistencia renal son utilizados para predecir la enfermedad renal aguda de forma temprana. Otros datos actualmente apoyan que niveles de diuresis menores como 0,2 ml/kg ya deben considerarse oliguria en pacientes críticos por lo que considerar valores menores de 0,5 ml/kg en 6 horas son muy conservadores para definir lesión renal aguda en cuidados críticos (42).

Conclusiones.

El diagnóstico y manejo de enfermedad renal aguda, no debe ser infravalorado en etapas iniciales del posoperatorio o durante estados críticos, debido a que, una diuresis adecuada, no descarta enfermedad renal aguda.

Con la predicción temprana podríamos ajustar el tratamiento, desde el preoperatorio mediante uso de biomarcadores, modelos predictores y ecografía, que pueden acompañar a la medición de la diuresis y valores de azoados, que nos permiten ajustar la utilización de fármacos, medios de contraste, fluidos y diuréticos para el control anticipado del paciente con riesgo, lo cual previene el desenlace final de la enfermedad renal crónica, evitando terapias de reemplazo renal y trasplante renal.

La creatinina, es un examen de laboratorio tardío y no brinda mucha ayuda en casos de pacientes críticos o agudos como por ejemplo pacientes en estado de choque con hipoperfusión, los pacientes sometidos a cirugía en postoperatorio pueden desarrollar enfermedad renal aguda por lo que hay que actuar temprano.

En los pacientes de alta complejidad, el manejo con fluidos es esencial, el manejo de la injuria renal aguda inicial en los primeros minutos es vital para que la enfermedad no progrese la enfermedad renal aguda.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

Referencias

1.- Fernández Cuenca CE, Taipe Cofre DA, Pérez Arcos BE, Paucar Naula DP. Complicaciones de fracaso renal agudo. *RECIMUNDO* [Internet]. 9jun.2022 [citado 2oct.2022];6(3):4-1. Available from:

<https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1639>

2.- Alfieri F, Ancona A, Tripepi G, Crosetto D, Randazzo V, Paviglianiti A, Pasero E, Vecchi L, Cauda V, Fagugli RM. A deep-learning model to continuously predict severe acute kidney injury based on urine output changes in critically ill patients. *J Nephrol*. 2021 Dec;34(6):1875-1886. doi: 10.1007/s40620-021-01046-6.

3.- Legrand M, Rossignol P. Cardiovascular Consequences of Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(23): 2238–2247. doi:10.1056/nejmra1916393.

4.- Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, Zarbock A. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2017 Nov;43(11):1551-1561. doi: 10.1007/s00134-016-4670-3.

5.- Ostermann, M, Bellomo R, Burdmann EA, Doi K, Endre ZH, Goldstein SL, Kellum JA. Controversies in Acute Kidney Injury: Conclusions from a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney International*; 2020: 294–309.

6.- Mrara B, Paruk F, Oladimeji O. "Acute Kidney Injury predictive models: advanced yet far from application in resource-constrained settings".

F1000Res. 2022 Jun 13;11:642. doi: 10.12688/f1000research.122344.2.

7.- Zarbock A, Küllmar M, Ostermann M, Lucchese G, Baig K, Cennamo A, Rajani R, McCorkell S, Arndt C, Wulf H, Iqrsusi M, Monaco F, Di Prima AL, García Alvarez M, Italiano S, Miralles Bagan J, Kunst G, Nair S, L'Acqua C, Hoste E, Vandenberghe W, Honore PM, Kellum JA, Forni LG, Grieshaber P, Massoth C, Weiss R, Gerss J, Wempe C, Meersch M. Prevention of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury by Implementing the KDIGO Guidelines in High-Risk Patients Identified by Biomarkers: The PrevAKI-Multicenter Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2021 Aug 1;133(2):292-302. doi: 10.1213/ANE.0000000000005458.

8.- Pramong N, Gojaseni P, Suttipongkeat S, Kiattisunthorn K, Chittinandana A. Diagnostic accuracy of fibroblast growth factor 23 for predicting acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure. *Nephrology (Carlton)*. 2021 Feb;26(2):126-133. doi: 10.1111/nep.13780.

9.- Volovelsky O, Terrell TC, Swain H, Bennett MR, Cooper DS, Goldstein SL. Pre-operative level of FGF23 predicts severe acute kidney injury after heart surgery in children. *Pediatr Nephrol*. 2018 Dec;33(12):2363-2370. doi: 10.1007/s00467-018-4024-1.

10.- Wang C, Gao Y, Tian Y, Wang Y, Zhao W, Sessler DI, Jia Y, Ji B, Diao X, Xu X, Wang J, Li J, Wang S, Liu J. Prediction of acute kidney injury after cardiac surgery from preoperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Br J Anaesth*. 2021 Dec;127(6):862-870. doi: 10.1016/j.bja.2021.08.015.

11.- Brazzelli M, Aucott L, Aceves-Martins M, Robertson C, Jacobsen E, Imamura M, Poobalan A, Manson P, Scotland G, Kaye C, Sawhney S, Boyers D. Biomarkers for assessing acute kidney injury for people who are being considered for admission to critical care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2022 Jan;26(7):1-286. doi: 10.3310/UGEZ4120.

12.- Vijayan A, Abdel-Rahman EM, Liu KD, Goldstein SL, Agarwal A, Okusa MD, Cerda J;

- AKI!NOW Steering Committee. Recovery after Critical Illness and Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Oct;16(10):1601-1609. doi: 10.2215/CJN.19601220.
- 13.- Ezzeldin A, Khaled M, Ashraf AH et al. Validación de la puntuación de lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos asociada a la cirugía cardíaca para la predicción de la lesión renal aguda asociada a la cirugía cardíaca. *Corazón, Pulmón y Circulación.* 2022; Volumen 2: 272 – 277. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2021.05.084>
- 14.- Reyes-Uribe E, Hernández-Bedolla MA, Salazar-Flores J, Torres-Sánchez ED. La proteína KIM-1, un biomarcador asociado a la enfermedad renal. *ESH [Internet].* 5 de enero de 2022 [citado 3 de octubre de 2022];10(19):20-7. Disponible en: <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/huejutla/article/view/8213>
- 15.- Zhang Y, Xiang C, Gong L, Zhang Y, Zhen J, Hu Z, Xiao X. Kidney injury molecule-1 levels are associated with therapeutic outcomes and renal tubulointerstitial injury severity in idiopathic membranous nephropathy. *Exp Ther Med.* 2021 Dec;22(6):1434. doi: 10.3892/etm.2021.10869.
- 16.- Abdelraheem S, Ahmed N, Zahran FE, Mohammed G, Ibrahim ESI. Diagnostic performance of kidney injury molecule-1 for detection of abnormal urinary albumin-to-creatinine ratio in type 2 diabetes mellitus. *J Immunoassay Immunochem.* 2021 Nov 2;42(6):1954947. doi: 10.1080/15321819.2021.1954947.
- 17.- Balu D, Krishnan V, Krishnamoorthy V, Singh RBS, Narayanasamy S, Ramanathan G. Does serum kidney injury molecule-1 predict early diabetic nephropathy: A comparative study with microalbuminuria. *Ann Afr Med.* 2022 Apr-Jun;21(2):136-139. doi: 10.4103/aam.aam_92_20.
- 18.- Miller D, Eagle-Hemming B, Sheikh S, Joel-David L, Adebayo A, Lai FY, Roman M, Kumar T, Aujla H, Murphy GJ, Woźniak MJ. Urinary extracellular vesicles and micro-RNA as markers of acute kidney injury after cardiac surgery. *Sci Rep.* 2022 Jun 21;12(1):10402. doi: 10.1038/s41598-022-13849-z.
- 19.- Casanova AG, Sancho-Martínez SM, Vicente-Vicente L, Ruiz Bueno P, Jorge-Monjas P, Tamayo E, Morales AI, López-Hernández FJ. Diagnosis of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury: State of the Art and Perspectives. *J Clin Med.* 2022 Aug 5;11(15):4576. doi: 10.3390/jcm11154576.
- 20.- Gosling AF, Andrew BY, Stafford-Smith M, Nicoara A, Cherry AD. Renal-Resistive Index for Prediction of Acute Kidney Injury in the Setting of Aortic Insufficiency. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021 Dec;35(12):3819-3825. doi: 10.1053/j.jvca.2021.08.034.
- 21.- Zhu J, Li Q, Zhang Y, Luo Y. [Research progress of renal resistive index in the evaluation of acute kidney injury]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2021 Dec;33(12):1529-1532. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20210126-00134.
- 22.- Boddi M, Bonizzoli M, Chiostrì M, Begliomini D, Molinaro A, Tadini Buoninsegni L, Gensini GF, Peris A. Renal Resistive Index and mortality in critical patients with acute kidney injury. *Eur J Clin Invest.* 2016 Mar;46(3):242-51. doi: 10.1111/eci.12590.
- 23.- Yang Y, Yang X, Ren J, Ma J. [High preoperative pulmonary artery systolic pressure is associated with acute kidney injury and prognosis in patients underwent cardiopulmonary bypass surgery]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2020 Mar;32(3):319-323. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20200224-00073.
- 24.- Gan Z, Chen L, Wu M, Liu L, Shi L, Li Q, Zhang Z, Lai Y. Predicting the risk of acute kidney injury after hematopoietic stem cell transplantation: development of a new predictive nomogram. *Sci Rep.* 2022 Sep 12;12(1):15316. doi: 10.1038/s41598-022-19059-x.
- 25.- Xiao Z, Huang Q, Yang Y, Liu M, Chen Q, Huang J, Xiang Y, Long X, Zhao T, Wang X, Zhu X, Tu S, Ai K. Emerging early diagnostic methods for acute kidney injury. *Theranostics.* 2022 Mar 21;12(6):2963-2986. doi: 10.7150/thno.71064.
- 26.- Yu Y, Zhang C, Zhang F, Liu C, Li H, Lou J, Xu Z, Liu Y, Cao J, Mi W. Development and validation of a risk nomogram for postoperative

- acute kidney injury in older patients undergoing liver resection: a pilot study. *BMC Anesthesiol.* 2022; 22(1): 22. doi: 10.1186/s12871-022-01566-z.
- 27.- Ostermann M, Bellomo R, Burdman EA, Doi K, Endre ZH, Goldstein SL, Kane-Gill SL, Liu KD, Prowle JR, Shaw AD, Srisawat N, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayr WC, Kellum JA; Conference Participants. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2020 Aug;98(2):294-309. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.020.
- 28.- Ranković-Ničić L, Unić-Stojanović D, Milošević M, Mićović S, Ivošević T, Stojčić M, Otašević P. Predictors of Early Deterioration of Renal Function in Patients Older Than 70 Years Undergoing Valvular Surgery. *Heart Surg Forum.* 2022 Mar 17;25(2):E196-E203. doi: 10.1532/hsf.4387.
29. - Volovelsky O, Gist KM, Terrell TC, Bennett MR, Cooper DS, Alten JA, Goldstein SL. Early postoperative measurement of fibroblast growth factor 23 predicts severe acute kidney injury in infants after cardiac surgery. *Clin Nephrol.* 2018 Sep;90(3):165-171. doi: 10.5414/CN109359.
- 30.- Leballo G, Moutlana HJ, Muteba MK, Chakane PM. Factors associated with acute kidney injury and mortality during cardiac surgery. *Cardiovasc J Afr.* 2021 Nov-Dec 23;32(6):308-313. doi: 10.5830/CVJA-2020-063.
- 31.- Vijay P, Lal BB, Sood V, Khanna R, Alam S. Cystatin C: best biomarker for acute kidney injury and estimation of glomerular filtration rate in childhood cirrhosis. *Eur J Pediatr.* 2021 Nov;180(11):3287-3295. doi: 10.1007/s00431-021-04076-1.
- 32.- Zhang P, Guan C, Li C, Zhu Z, Zhang W, Luan H, Zhou B, Man X, Che L, Wang Y, Zhao L, Zhang H, Luo C, Xu Y. A visual risk assessment tool for acute kidney injury after intracranial aneurysm clipping surgery. *Ren Fail.* 2020 Nov;42(1):1093-1099. doi: 10.1080/0886022X.2020.1838299.
- 33.- Sun S, Liu Z, Chen C, Wang Z, Jin H, Meng X, Dai B, Zhang L, Zhou C, Xue C, Li X. Serum fibroblast growth factor 23 for early detection of acute kidney injury in critical illness. *Am J Transl Res.* 2021 Nov 15;13(11):12141-12151.
- 34.- Tacke, F. Risk Prediction for Acute Kidney Injury — Super Important, Now suPAR Easy? *New England Journal of Medicine.* 2020; 382(5): 470–472. doi:10.1056/nejme1916796
- 35.- Gocze I, Koch M, Renner P, Zeman F, Graf BM, Dahlke MH, Nerlich M, Schlitt HJ, Kellum JA, Bein T. Urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery. *PLoS One.* 2015 Mar 23;10(3):e0120863. doi: 10.1371/journal.pone.0120863.
- 36.- Cummings JJ, Shaw AD, Shi J, Lopez MG, O'Neal JB, Billings FT 4th. Intraoperative prediction of cardiac surgery-associated acute kidney injury using urinary biomarkers of cell cycle arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Apr;157(4):1545-1553.e5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.090.
- 37.- Wang Y, Zou Z, Jin J, Teng J, Xu J, Shen B, Jiang W, Zhuang Y, Liu L, Luo Z, Wang C, Ding X. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 for the prediction of acute kidney injury following cardiac surgery. *BMC Nephrol.* 2017 May 30;18(1):177. doi: 10.1186/s12882-017-0592-8.
- 38.- Molinari L, Del Rio-Pertuz G, Smith A, Landsittel DP, Singbartl K, Palevsky PM, Chawla LS, Huang DT, Yealy DM, Angus DC, Kellum JA; ProCESS and ProGRess-AKI Investigators. Utility of Biomarkers for Sepsis-Associated Acute Kidney Injury Staging. *JAMA Netw Open.* 2022 May 2;5(5):e2212709. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.12709.
- 39.- Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity. *Ther Drug Monit.* 2019 Apr;41(2):213-226. doi: 10.1097/FTD.0000000000000589.
- 40.- Yang H, Lin C, Zhuang C, Chen J, Jia Y, Shi H, Zhuang C. Serum Cystatin C as a predictor of acute kidney injury in neonates: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2022 May-Jun;98(3):230-240. doi: 10.1016/j.jpmed.2021.08.005.

41.- Guan C, Li C, Xu L, Zhen L, Zhang Y, Zhao L, Zhou B, Che L, Wang Y, Xu Y. Risk factors of cardiac surgery-associated acute kidney injury: development and validation of a perioperative predictive nomogram. *J Nephrol.* 2019 Dec;32(6):937-945. doi: 10.1007/s40620-019-00624-z.

42.- Bianchi, NA, Altarelli, M., Monard, C. et al. Identificación de un umbral óptimo para definir oliguria en pacientes críticos: un estudio observacional. *Cuidado crítico* 27 , 207 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04505-7>.

Artículo de revisión

**Analgesia en pediatría; artículo de revisión.
Analgesia in pediatrics; review article.**

Paredes Lascano Patricia Lorena*; Villegas Ipiales Santiago Andrés**, Aguayo Escobar Andrea Alejandra***, Bravo Paredes Leonardo Alejandro****.

*Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6623-9362>

** Hospital General Ambato – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0353-1005>

*** Hospital General Ambato – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6180-8319>

****Centro Pediátrico Integral – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4497-1680>

patricialparedes@uta.edu.ec

Recibido: 23 de febrero del 2023

Revisado: 5 de mayo del 2023

Aceptado: 18 de junio del 2023

Resumen.

El dolor es el fiel compañero de la humanidad, creando una larga historia de sensaciones a través del tiempo y el momento en el que se desarrolla. Ha sido denominado como uno de los síntomas más frecuentes en todos los niveles de la salud, generando así interrogantes a los investigadores. Su atención desde el punto de vista asistencial se torna complejo, al exigir un alto índice de dominio por sus distintos factores, como tipologías físicas del paciente (peso, género, edad, cultura...), factores psicosociales como la expectativa y el catastrofismo o componentes sociales que incluyen el contexto o la percepción individual del dolor.

El enfoque médico de este síntoma debe sujetarse al conocimiento de la fisiopatología y el empleo de medios que acarreen consigo una apreciación de su origen y evolución, para ajustar distintas estrategias analgésicas que conciernan. El manejo del dolor en los pacientes pediátricos sigue siendo un desafío para los médicos, por las diferencias implantadas en la farmacodinamia y farmacocinética entre neonatos, lactantes y niños. Categorizándose así en materia Pediátrica los analgésicos como el grupo de fármacos mayormente usado y su indicación establece una serie de singularidades, que han sido constatadas en la literatura científica internacional, demostrando así ser un tema sensible.

Con la intención de establecer estándares de aplicación y medios de recomendación para la evaluación del manejo del dolor infantil, es indispensable llevar a cabo una revisión que determine la magnitud del problema a tratar y así se pueda identificar los factores que influyen en el manejo del dolor pediátrico y los problemas relacionados con el tratamiento.

Palabras claves: Analgésicos, dolor, pediátrico.

Abstract

Pain is the faithful companion of humanity, creating a long history of sensations through time and the moment in which it develops. It has been named as one of the most frequent symptoms at health levels, thus generating different questions for researchers. Their care from the point of view of care becomes complex, demonstrating a high level of mastery due to its different factors, such as physical typologies of the patient (weight, gender, age, culture...), psychosocial factors such as expectation and catastrophism or components social that include the context or individual perception of pain. The medical approach to this symptom must rest on the knowledge of the pathophysiology and the use of means that carry with it an appreciation of its origin and evolution, to adjust different analgesic strategies that concern it. Pain management in pediatric patients continues to be a

challenge for physicians, due to the implanted differences in pharmacodynamics and pharmacokinetics between neonates, infants and children. Thus, analgesics are categorized in Pediatric matters as the group of drugs most used and their indication establishes a series of singularities that have been verified in the international scientific literature, thus proving to be a sensitive treatment area. With the intention of establishing application standards and means of recommendation for the evaluation of pediatric pain management, it is essential to carry out an investigation that determines the magnitude of the problem to be treated and thus the factors that influence pediatric pain management can be identified. and problems related to the treatment given to it.

Keywords: analgesia, pediatrics, review.

Introducción.

Es imperativo reconocer la importancia del dolor y el desequilibrio que trae a la integridad del cuerpo humano y de manera particular al niño(a). El niño(a) debe ser considerado como un ser vulnerable a un deficiente tratamiento de dolor hasta los 3 meses de edad y por el falso temor a generar farmacodependencia (1,2). Estableciendo entonces a la infra prescripción con una marca relevante en el área pediátrica, donde las experiencias dolorosas intensas, prolongadas y repetidas pueden influir drásticamente en la maduración psicológica como en el desarrollo neurológico normal.

Existen además múltiples mitos y creencias erróneas respecto a la capacidad de los niños de percibir dolor y a esto se suma la dificultad para evaluar el dolor localizado en menores de 3 años. En este contexto, es necesario llevar a cabo una buena práctica clínica ante el dolor, es así que algunas circunstancias clínicas son tributarias de una conducta analgésica:

- Punciones lumbares, médula ósea o pleurales

- Estados posquirúrgicos ambulatorios
- Estados posquirúrgicos mayores
- Manipulación de quemaduras, heridas, fracturas, traumatismos. (2, 21, 24)

En los casos antes mencionados, la conducta analgésica se considera “necesaria” por los niveles de evidencia en cuanto a la seguridad, eficacia o tolerabilidad en el momento de su aplicación. Existen varios fármacos heterogéneos que comparten acciones denominadas: terapéuticas y efectos adversos; los mismos que han sido considerados como eficaces frente a dolores leves y moderados debiendo discriminar aquellos en la menor dosis posible y el menor tiempo posible.

De acuerdo con los orígenes más frecuentes, el dolor puede agruparse en dos grandes grupos: de origen nociceptivo y neuropático. Nociceptivo: por activación de los nociceptores (fibras A Delta y C) debido a estímulos nocivos que pueden ser mecánicos, químicos o térmicos de origen somático o visceral. Neuropático: provocado por lesión-irritación neuronal, persiste después de desaparecer el hecho que lo originó (3,37). (Tabla 1)

Tabla 1: Tipos de dolor, origen y afecciones relacionadas

TIPO	ORIGEN NOCICEPTIVO	AFECCIONES
SOMATICO	Proviene de estímulos nociceptivos de estructuras somáticas, se describe como un dolor bien localizado, pulsátil y punzante.	Piel, hueso, articulaciones, músculo y partes blandas. Artritis u otras enfermedades reumáticas.
VISCERAL	El paciente refiere generalmente el dolor en zonas anatómicamente alejadas de aquellas en que se localiza la víscera.	Generalmente secundario a compresión, infiltración o distensión de una víscera abdominal o torácica y se describe como difuso.
NEUROPATICO	Puede obedecer a mecanismos múltiples: lesión primaria o disfunción en el sistema	Quemazón, herpes zoster, enfermedad de Guillain Barre. Neuralgia del

	nervioso. Puede ser incapacitante, grave e intratable y causar angustia o sufrimiento.	trigémico, dolor del miembro fantasma, diabetes, infección vírica.

Fuente: Cabo E. Dolor y analgésicos

El dolor en niños es una condición que está presente con gran frecuencia en la práctica clínica diaria, y es deber de la comunidad médica brindar las mejores técnicas para evitarlo y para tratarlo de manera adecuada en todos los casos. En el paciente pediátrico, así como en el adulto, el dolor tiene un gran componente emocional. La naturaleza del dolor, particularmente en los niños, es compleja y resulta de la interrelación de factores biológicos, psicológicos, sociales y espirituales, que modifican la conducta no solo del paciente, sino de su entorno familiar. (4)

El dolor es una queja principal en más del 50% de los pacientes vistos en salas de urgencias (5). Adicionalmente, el dolor y la ansiedad están mal evaluados y no se tratan en los niños, en comparación con los adultos (6,7)

En cuanto a la composición corporal, las diferencias de los niños respecto a los adultos son importantes, ya que en los primeros hay una mayor proporción de agua corporal total (80% al nacimiento contra el 60% en la vida adulta) y una distribución distinta en los compartimentos intracelular y extracelular; del mismo modo, hay una menor cantidad de músculo y grasa. La cantidad de grasa observada es del 1% a la semana 28 de gestación; del 15%, en el bebé a término, y del 25%, al primer año de vida. La masa muscular del recién nacido es del 25% contra el 40% del adulto. Estas diferencias hacen que la captación y el almacenamiento de los medicamentos sean menores en los recién nacidos y que el volumen de distribución para medicamentos hidrosolubles sea mayor y que haya una mayor duración de la acción para algunos medicamentos hidrosolubles como la morfina (8, 38).

Después de definir el tipo de tejido lesionado o enfermo, así como la intensidad del dolor, con la escala de dolor correspondiente en cada caso, se procede a definir el manejo farmacológico. En caso de lesiones o enfermedades de tejido somático o visceral, se debe tener en cuenta la intensidad del dolor, según las escalas.

Para dolor leve (escala de dolor 1-4): se recomienda acetaminofén o antiinflamatorio no esteroideo

(AINE). • Para dolor moderado (escala de dolor 5-7): se recomienda acetaminofén, AINE y tramadol 1-2 mg/kg cada 6 horas, IV. • Para dolor intenso (escala de dolor > 7-10) se debe iniciar opioide potente, morfina o hidromorfona (8).

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

El dolor puede clasificarse según el tiempo de duración, la intensidad y el mecanismo fisiopatológico que lo desencadene (9,10). Según el tiempo de duración la Asociación Internacional para el Estudio de Dolor (IASP) clasifica el dolor en:

Agudo: Duración menor a 12 semanas (3 meses), este maneja un sistema de alerta a diferencia del dolor crónico.

Crónico: Durante 12 semanas (tres meses) o más (11).

Con fines analgésicos existe una amplia disponibilidad de fármacos clasificados como no esteroides, los opioides, los denominados coadyuvantes y otros fármacos que comparten entre si distintas acciones terapéuticas y efectos adversos .

En 1986 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció las primeras recomendaciones para sistematizar el tratamiento del dolor en cáncer mediante la escalera analgésica. Tabla 2.

Escalas de valoración del dolor

Las escalas de valoración del dolor en pediatría, permiten que los pacientes infantiles proporcionen información directa sobre la gravedad, localización, duración e intensidad del dolor, así como conocer la respuesta a los diferentes tratamientos. Sin embargo, plantean la dificultad de establecer intervalos regulares para una experiencia perceptual continua, a lo que se añade la dificultad cognitiva de los más pequeños para comprender la etiquetas (especialmente las verbales) (12).

En pediatría por estas dificultades se han creado escalas analógicas visuales, (Abu 1984) que son instrumentos de tipo gráfico que utilizan representaciones visuales concretas del continuum de dolor (por ejemplo, rostros felices o tristes, termómetros de dolor y gamas de colores). Su principal ventaja para su uso con los niños es que

no requiere que estos entiendan los números o las palabras asociadas al dolor. (McGrath, De Veber, 1986).

Estas escalas son instrumentos válidos y fiables para la evaluación del dolor y la ansiedad en niños mayores de cuatro años. (13,14). Figura 1

Tabla 2. Escala de manejo del dolor de la Organización mundial de la Salud

Primer escalón:	ANALGÉSICOS NO OPIOIDES:	ALTERNATIVAS
	Paracetamol, metamizol (dolor visceral). Dosis 10 mg/kg/dosis AINES (y AAS): de elección en dolor óseo/metastásico. ibuprofeno: 10mg/kg/dosis,cada 8 horas. naproxeno 10-20 mg/kg/día c/8h –12h.	Se pueden añadir fármacos coadyuvantes.
Segundo escalón:	OPIOIDES DÉBILES	ALTERNATIVAS
	Tramadol (de elección): ajustar dosis con comprimidos de absorción normal 1-2 mg/kg/dosis c/6-8h, luego pasar a formulación retard +/- gotas de rescate. Codeína 3 mg/kg/día c/4 horas (+/- paracetamol), dihidrocodeína.	Se Pueden añadir fármacos del primer escalón y añadir fármacos coadyuvantes.
Tercer escalón:	OPIOIDES POTENTES	ALTERNATIVAS
	MORFINA: Si no tomaba opioides empezar con dosis bajas: 0,2 -0,8 mg/kg/12h. Si ya tomaba convertir la dosis e ir subiendo la dosis (30-50%/24-48h) hasta control de dolor. No se recomienda mezclar opioides	Es mejor ajustar dosis con comprimidos liberación rápida y pasar después a liberación prolongada. Puede añadir fármacos del 1º escalón o adyuvantes:corticoides, antidepressivos, anticonvulsivantes y fenotiazinas

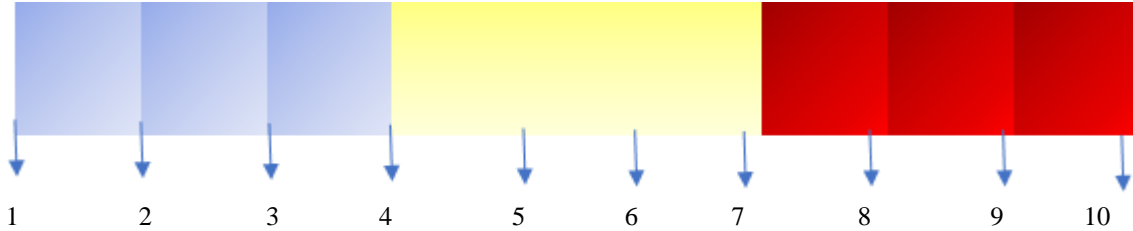
Fuente: MSP. Escalera analgésica. 2019

Figura 1. Escala con caritas para la evaluación del dolor en niños mayores de 5 años
Niños de 3 a 7 años colaboradores: (Escala de Wong Baker)



0: sin dolor	1: un poco de dolor	2: un poco más de dolor	3: aún más dolor	4: mucho dolor	5: dolor intenso
--------------	---------------------	-------------------------	------------------	----------------	------------------

Figura 2. Escala numérica de valoración del dolor



No dolor	Poco dolor	Dolor moderado	Dolor fuerte	Dolor muy fuerte	Dolor insoportable
----------	------------	----------------	--------------	------------------	--------------------

Fuente: AEP. 2016

Clasificación de los analgésicos

Analgésicos primarios

Los analgésicos primarios tienen como efecto farmacológico principal aliviar el dolor. Son de amplio espectro, es decir, útiles en numerosos tipos de dolor. Se distinguen tres tipos

Analgésicos-antitérmicos puros: paracetamol.

Analgésicos-antiinflamatorios(AINE): ácido acetil-salicílico (AAS), ibuprofeno, iCOX selectivos (celecoxib y rofecoxib). Los AINE actúan bloqueando el enzima ciclooxigenasa (COX) e impidiendo la síntesis de prostanoideos (prostaglandinas y tromboxanos). La COX tiene tres isoenzimas: COX-1, COX-2 y COX-3. LOS AINE bloquean de forma diferencial las tres isoenzimas lo que condiciona sus propiedades farmacológicas.

- Opioides: agonistas puros de los receptores opioides (morfina, codeína, metadona, fentanilo), parciales (buprenorfina), agonistas-antagonistas (pentazocina) y mixtos (tramadol).

Analgésicos secundarios

Los analgésicos secundarios tienen otras indicaciones, pero pueden disminuir algún tipo de dolor específico. Son de espectro reducido y los hay de varios tipos:

- Antidepresivos: amitriptilina y clorimipramina,
 - Antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, gabapentina y topiramato. Están indicados en el tratamiento del dolor que tiene un origen neurógeno o neuropático. El mecanismo fundamental de acción de los antiepilépticos, en los síndromes neurógenos, es su acción sobre el sistema de propagación de la descarga neuronal, ya que al bloquear los canales de Na dependientes del voltaje estabilizan la membrana neuronal y suprimen la hiperexcitabilidad neuronal anómala.
 - Corticoides.
 - Vasodilatadores: antagonistas del calcio.
 - Vasoconstrictores: derivados ergóticos.
 - Relajantes musculares: diazepam, tetrazepam y ciclobenzaprina (antidepresivo tricíclico empleado como relajante muscular).
 - Anestésicos locales: lidocaína y prilocaína.
- Los coadyuvantes o auxiliares se administran conjuntamente con los analgésicos primarios y/o secundarios para potenciar sus efectos analgésicos o para contrarrestar sus efectos indeseables.
- Psicofármacos: neurolépticos, ansiolíticos y anfetaminas. Corticoides. Antieméticos y laxantes (15)

Tabla 3: Clasificación de los analgésicos

ANALGESIA					
TIPOS	CINETICA	MECANISMO DE ACCION	ACCIONES	INDICACIONES	MEDICAMENTOS
AINES	Absorción: la vía oral es la más frecuente, segura y barata. Los alimentos mejoran la tolerancia y disminuyen las RAM, pero también la absorción. Distribución: alta unión a proteínas plasmáticas. Metabolismo hepático: da lugar a metabolitos tóxicos Eliminación por orina	Inhibe las PG a nivel central (COX1 y COX2)	Analgésico. Antitérmico. Antiinflamatorio. Antiagregante	Mialgias: dolor musculoesquelético. artralgias, cefaleas, dolor dental y óseo, dolor visceral:cólicos,dismenorrea. Dolor postoperatorio, traumatismos reumatismos.	paracetamol, AAS, metamizol, Fenilbutazona, Diclofenaco, Ketorolaco, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno, piroxicam, celecoxib
OPIACEOS MENORES Y MAYORES	Biodisponibilidad VO 15-60%, IV 100% Para cambiar la vía de administración recalcular la dosis (protocolo). Unión a proteínas plasmáticas variable. Atravesan BHE y leche materna. Metabolismo hepático. Eliminación por orina, bilis y heces	Ejercen su efecto al unirse a receptores específicos en órganos y tejidos. Los ligandos naturales de estos receptores (encefalinas, endorfinas y dinorfinas) modulan la percepción dolorosa. receptores: Mu: analgesia potente Kappa: analgesia menor y sedación potente Sigma:	Analgesia. Euforia(bienestar). Hipnosis, sedación	DOLOR. Cuando los AINES no son eficaces. DISNEA. Se alivia en insuficiencias cardíacas y respiratorias DIARREA ya que estos fármacos estreñen. ANESTESIA/SEDACIÓN ANTITUSÍGENOS no automedicarse con codeína DESHABITUACIÓN DE TÓXICOS, como por ejemplo la metadona y buprenorfina (agonistas) y naloxona(antagonista)	OPIÁCEOS MENORES: Codeína, Dihidrocodeína MAYORES: Buprenorfina, Morfina, Hidromorfon, Oxiconona, Fentanilo, Metadona, Meperidina/Petidina

		analgesia menor y potente disforia.			
--	--	-------------------------------------	--	--	--

Objetivo principal: Conocer el verdadero impacto del dolor pediátrico y el tratamiento que se debe llevar a cabo ante procedimientos dolorosos con el fin de sensibilizar a todos los profesionales sanitarios de la importancia que tiene un adecuado manejo del dolor pediátrico.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática exploratoria a través de la búsqueda de artículos científicos completos, en bases de datos como SciElo, Pubmed, Google Scholar, Cochrane y en depósitos de literatura gris utilizando los descriptores: analgesia, dolor, pediátrico.

Como criterios de inclusión se consideraron: 1) artículos de manejo de dolor en pediatría de revistas nacionales e internacionales; 2) publicados entre 2001 y 2022; y 3) escritos en español o inglés. Como criterios de exclusión se consideraron: 1) información no relevante, 2) artículos repetidos; y 3) que no dispusieran de acceso al texto completo.

Discusión

En 1986 se publicó el artículo Cancer Pain Relief y su publicación derivó en lo que hoy se conoce como la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esto ha sido motivo, para que el método terapéutico propuesto en dicha escalera analgésica sea eficaz en 90% de los enfermos con cáncer y en más de 75% de los pacientes terminales; pero su uso no se restringe a esta población y es útil en la práctica diaria del pediatra (16).

En el estudio de Comparación de ibuprofeno y ketorolaco intravenosos para analgesia postoperatoria en niños: Cincuenta y nueve pacientes completaron el estudio (30 de ibuprofeno y 29 de ketorolaco). No se produjo diferencia significativa ($p = 0,305$) en cuanto a consumo medio (desviación estándar) de morfina postoperatoria durante 24 h entre el grupo ibuprofeno, y el grupo ketorolaco. Las puntuaciones de dolor reportadas fueron similares en ambos grupos. La incidencia de fiebre postoperatoria fue significativamente menor ($p = 0,039$) en el grupo ibuprofeno (3%) que en el grupo ketorolaco (20%). La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos. Razón por

la cual se recomienda uso de Ibuprofeno intravenoso como alternativa a ketorolaco para analgesia postoperatoria en niños tratados mediante cirugía unilateral de la zona inferior del abdomen, ya que ambos fármacos aportan analgesia postoperatoria segura, efectiva y similar (17).

Barba, Martínez y Pérez en lo que atañe al efecto antipirético del ibuprofeno comparado con su efecto analgésico, informa de la efectividad antipirética de este medicamento con una sola dosis y el mismo efecto con una dosis de paracetamol. En ese reporte ambos fármacos fueron eficaces como antipiréticos (18).

Otro estudio de Seth y Gupta similar mostró que con el ibuprofeno y el paracetamol los niños tuvieron un efecto semejante, pero que el ibuprofeno fue más efectivo a las 6 y 8 horas de haber sido administrado y tuvo además mayor duración (19).

En un estudio realizado en España por Saitua, Aguirre y cols, se comparo el efecto analgésico de la lactancia materna en la toma sanguínea del talón en el recién nacido. El grupo que recibió analgesia con lactancia materna mostró una puntuación en la escala de malestar de 0,62 y un tiempo de llanto medio de 0,19 s. El análisis comparativo de los resultados obtenidos durante el amamantamiento frente al resto de procedimientos mostró que la lactancia materna es la mejor opción analgésica, con un descenso en el malestar del 51% y de un 98% en el tiempo de llanto ($p < 0,001$). Con lo que se pudo concluir un mayor efecto analgésico en procedimientos dolorosos en pacientes con lactancia materna exclusiva (20)

Un estudio realizado en el 2006 donde se valora dolor neuropático, el dolor por artritis crónica juvenil y la espasticidad y la respuesta a analgésicos convencionales como el paracetamol, el metamizol, o los agentes tipo AINE, además incluye las medicaciones llamadas coanalgésicas, como son los antidepresivos, los anticomiciales o los antiespásticos; igualmente se protocolizaron la administración de fármacos coadyuvantes como los laxantes, los antieméticos o los hipnóticos sedantes, se evaluó la eficacia de dichos tratamientos en el grupo de pacientes de dolor no oncológico y se observó como la instauración de

estas medidas analgésicas se seguían de una reducción del dolor crónico infantil que rondaba un 51% y que se asociaba a una mejora en la calidad de vida de un 45% (21).

En cuanto al uso de opioides y benzodiazepinas en especial en las unidades de cuidados intensivos un estudio realizado sobre Incidencia del síndrome de abstinencia (SA) en niños críticamente enfermos en UCIP, se estimó la incidencia de SA de 18% en niños tratados con midazolam y fentanyl por más de cinco días. El SA se asoció con dosis acumulativas más elevadas de BZD y opioides. En dicha oportunidad las dosis acumulativas promedios de midazolam y fentanyl fueron de 54,1 mg/kg y 464,2 µg/kg, respectivamente, en los que desarrollaron SA. Por lo cual se recomienda el uso de estos medicamentos como última escala y en casos verdaderamente necesarios (22).

En un estudio realizado por Chou para el manejo del dolor posoperatorio, para el dolor leve el medicamento ideal y más usado por su seguridad en neonatos, ha sido el paracetamol; sus dosis recomendadas por vía oral o intravenosa en recién nacidos (28-32 semanas de edad): 40 mg/kg/día; mayores a 32 semanas 60 mg/k/día, en niños mayores las dosis recomendadas van de 10 a 15 mg/k/cada seis horas (23)

Kozlowski y cols recomiendan que los AINES son medicamentos seguros y mayormente usados para el dolor leve y moderado, ibuprofeno se usa a partir de tres meses de edad 5-10 mg/kg/dosis, tres o cuatro veces al día, dosis máxima (40 mg/kg/día); ketorolaco 1 mg/kg dosis con máximo 30 mg, seguido de 0.5 mg/kg cada seis horas; metamizol sódico a 10 a 15 mg/k/cada seis horas (24)

Del Castillo valora el uso subcutáneo de tramadol en dolor posoperatorio pediátrico y concluyo que el uso del tramadol subcutáneo para el manejo del dolor agudo postoperatorio pediátrico puede ser una opción aceptable con buenos resultados, satisfacción del paciente y pocos efectos adversos, mostrando una nueva alternativa para uso pediátrico (25)

El 21 de abril de 2017, la FDA generó una alerta para el uso de tramadol y codeína; esta entidad no ha aprobado el uso pediátrico del tramadol en menores de 12 años. Indica, además, que los jóvenes entre los 12 y los 18 años de edad no deben tomar tramadol para tratar el dolor después de una cirugía de extirpación de amígdalas

(amigdalectomía) o adenoides (adenoidectomía) (26)

En un estudio referente a nuevas técnicas de manejo de dolor realizado por Duran y Capella sugieren que, aunque los datos de eficacia del cannabis y los cannabinoides son escasos, empiezan a acumularse pruebas clínicas que sugieren que los cannabinoides podrían ser eficaces en el tratamiento del dolor neuropático. Recientemente, se ha aprobado en Canadá un extracto de cannabis que se administra por vía sublingual para el tratamiento de este tipo de dolor en pacientes con esclerosis múltiple(EM), datos que podrían ser transportar a la población pediátrica (27).

Cannabinoides y sus derivados han tenido un amplio uso durante años en medicina popular y cuidados paliativos. Se ha descubierto que tiene actividad farmacológica-terapéutica en cáncer, incluyendo actividad citostática, apoptótica y anti angiogénica estudio que fue publicado por Fisher en tratamiento de neuroblastoma. La administración de los endocannabinoides o inhibidores de enzimas que degradan endocannabinoides reduce el crecimiento de diversos tipos de xenoinjerto de tumor y por lo tanto podría ser una estrategia razonable para conseguir los propósitos contra el cáncer (28).

Nimesulida como alternativa en niños con intolerancia a AINES desarrollado por R. López-Crespo, J. Delgado, y cols, concluyen que la nimesulida puede ser un tratamiento alternativo bien tolerado por niños con intolerancia a AINES, especialmente en aquellos que presentan síntomas mucocutáneos a los AINES, pero su uso debe ser discriminado y valorar su hepatotoxicidad (29)

En cuanto al uso de paracetamol, es el medicamento más recomendado en edad pediátrica, pero hay estudios que lo relacionan con aparición de asma, aunque no está contraindicado en pacientes con asma, salvo en pacientes individuales en la que se haya constatado una intolerancia específica o asma específica inducida por paracetamol (30)

En un estudio se reportó reacciones adversas del paracetamol con factores predisponentes en pacientes pediátricos y se concluyó como efectos a nivel digestivo: 13% náuseas y el 12% vomito , trastornos en la piel: 3% dermatitis , y el 3 % somnolencia si existen factores de riesgo epidemiológico que en las niñas prevalece efecto

adverso en proporción de 3% a 1 %, también se determinó que si existe la relación entre las reacciones adversas y riesgo epidemiológico con respecto a la edad y sexo (31)

Perea concluye en su estudio que, en la edad pediátrica, los AINEs tienen un perfil más elevado de consideraciones para su prescripción. Probablemente son la edad, el estado de salud, la seguridad asociada al uso de AINEs, interacciones farmacológicas y particularmente el conocimiento profundo del antiinflamatorio no esteroideo a prescribir, los factores más importantes para lograr un efecto terapéutico con un margen alto de seguridad para el paciente. Ibuprofeno por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas está indicado en los niños desde la etapa neonatal hasta la adolescencia, diferentes estudios han demostrado su seguridad para el tratamiento de la fiebre e inflamación de cualquier origen, el cierre del conducto arterioso en la etapa neonatal; dolor posoperatorio por amigdalectomía, dolor dental, tratamientos ortopédicos, también para el dolor e inflamación generado por lesiones por trauma físico, dismenorrea y otras entidades más (32)

Otro estudio concluye que hay promover entre los médicos el uso de metamizol, un fármaco seguro y con amplia experiencia de uso y que debe aplicarse un adecuado seguimiento para su uso en población pediátrica, ya que no presenta efectos adversos significativos en niños (33)

Según la norma publicada por la OMS la morfina es el medicamento de elección para controlar el dolor severo en niños sobre todo en cáncer, y esto es por el patrón por el que se miden las propiedades analgésicas de otros fármacos (34)

En cuanto a la recomendación de uso de parches analgésicos, los analgésicos opioides son ideales para ser administrados por vía transdérmica por ser muy lipofílicos, tienen un peso molecular inferior a 1000 Daltons y son muy eficaces. La buprenorfina cumple con estas características. Los ensayos clínicos publicados, con seguimiento a corto y a largo plazo, ofrecen buen nivel de evidencia sobre la eficacia y seguridad de la buprenorfina TD en el manejo del dolor por cáncer de intensidad moderada a severa, comparado con placebo y así mejoran la calidad de vida con datos estadísticamente significativos que pueden ser extrapolados a la población pediátrica (35,36).

Conclusiones

En cuanto al uso de ibuprofeno y ketorolaco se ha logrado comprobar que no hay diferencia significativa en cuanto al manejo del dolor posoperatorio

Al comparar ibuprofeno y paracetamol se concluye que el efecto analgésico del ibuprofeno es mayor, en contraste con su efecto antipirético que es igual al paracetamol

Con esta revisión pudimos concluir que la lactancia materna tiene un efecto analgésico en pacientes recién nacidos.

El manejo adecuado del dolor en pediatría produce un efecto significativo en la calidad de vida, especialmente en pacientes con dolores crónicos u oncológicos.

El uso de benzodiacepinas y opiáceos se deben reservar como la última opción dado que, al producir síndrome de abstinencia, en la población pediátrica se debe usar con mayor precaución.

El paracetamol es el medicamento más recomendado en neonatos para el manejo del dolor posoperatorio.

En cuanto al uso de tramadol subcutáneo en pediatría es una alternativa efectiva en dolor posoperatorio, como nueva y segura opción en manejo del dolor.

Aunque los datos clínicos de uso de cannabinoides son escasos, se están acumulando estudios de su uso en dolor neuropático datos que en un futuro no muy lejano podrían aplicarse en la población infantil.

La nimesulida en pediatría sigue siendo controversial, pero puede ser una alternativa en pacientes con alergia a los AINEs, con vigilancia estricta de su efecto hepatotóxico.

Se recomienda el uso de metamizol para el manejo del dolor perioperatorio en población pediátrica, dado que no presenta efectos adversos significativos.

La OMS recomienda el uso de morfina en dolor severo en cáncer, y es el medicamento de elección en neoplasias en niños, siempre y cuando su uso sea bajo vigilancia estricta.

Aunque hace falta evidencia del uso de parches de opioides en niños, los parches de buprenorfina por sus múltiples evidencias de manejo de dolor por su absorción transdérmica, puede ser una alternativa en dolor crónico en pediatría.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias.

1. González U, Alern A. Progresar en la calidad de vida del niño con dolor, legítima aspiración humanitaria del niño como persona con plenos derechos. *Rev Cubana Pediatría*. 2015;87(4):399-403. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/3/2>
2. Velasco G. Escalera analgésica en pediatría. *Acta Pediatr Mex*. 2014;35:249-255. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2014/apm143k.pdf>
3. Dávila E, Morejón J, Acosta E. Dolor y analgésicos. Algunas consideraciones oportunas. *Medisur*. 2020;18(4):694-705. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4742>
4. Cáceres R, Gil E, Barrientos S, Molina E, Porcel AM. Consecuencias del dolor crónico en la infancia y la adolescencia. *Gaceta Sanitaria*. 2019;33(3):272-282. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.11.007>
5. Villacres S, Chumpitazi C. Acute Pediatric Pain Management in the Primary Care Office. *Pediatric annals*. 208;47(3): e124-e129. DOI: <https://doi.org/10.3928/19382359-20180222-01>
6. Brown J, Klein E, Lewis C, Johnston B, Cummings P. Emergency department analgesia for fracture pain. *Annals of emergency medicine*. 2003; 42(2): 197-205. DOI: <https://doi.org/10.1067/mem.2003.275>
7. Drendel A, Brousseau D, Gorelick M. Pain assessment for pediatric patients in the emergency department. *Pediatrics*. 2006; 117(5): 1511-1518. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2046>
8. Flórez S. Opioides en niños. En: Hernández J, Moreno C. Opioides en la práctica

- médica. Bogotá: Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor (ACED); 2009. p. 19-36. Disponible en: <https://dolor.org.co/biblioteca/libros/Opioides%20en%20la%20practica%20medica.pdf>
9. Thienhaus O, Cole B. The classification of pain. In: Weiner R. *Pain Management: A Practical Guide for Clinicians*, Sixth Edition. USA. CRC Press; 2001. p. 27-36.
 10. Berde C, Greco C. Pain management in children. In: Gregory G, Andropoulos D. *Gregory's pediatric anesthesia*. 5th ed. West Sussex: Blackwell Publishing; 2011. p. 845-74. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781444345186.ch33>
 11. Von C. Children's self-reports of pain intensity: scale selection, limitations and interpretation. *Pain Res Manag*. 2006; 11(3):157-62. DOI: <https://doi.org/10.1155/2006/197616>
 12. Cañete M, Font M, Verdeguer A, Castel V. El dolor en el niño con cáncer. *Dolor* 1995; 10: 258-64.
 13. Abu H. Assessing children's responses to pain. *Pain* 1984; 19(2): 163-71. Doi: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(84\)90836-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(84)90836-4)
 14. McGrath P, De Veber L. The management of acute pain evoked by medical procedures in children with cancer. *J Pain Symptom Manage* 1986; 1(3): 145-50. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(86\)80063-X](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(86)80063-X)
 15. Esteva E. Analgésicos. Clasificación y uso. *Offarm* 2008;27(8): 68-74. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-analgescicos-clasificacion-uso-13126070>
 16. Velasco G. Escalera analgésica en pediatría. *Acta pediátrica de México*. 2014; 35(3): 249-255. Disponible: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912014000300011&lng=es&tlng=es.
 17. Abdelbaser I, Mageed N, El-Emam E, Aelseoudy M. Comparación de ibuprofeno y ketorolaco intravenosos para analgesia postoperatoria en niños tratados mediante cirugía de la zona inferior del abdomen: estudio aleatorizado, controlado y de no inferioridad. *Rev Española de Anestesiología y Reanimación* 2022; 69(8): 463-471. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2021.12.005>
 18. Barba C, Martínez L, Pérez T, et al. Comparación del efecto antipirético del ibuprofeno, metamizol, nimesulide y paracetamol

- en niños. *Rev Mex Pediatr.* 2008;75(1):9-13. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=15431>
19. Sheth U, Gupta K., Paul T, Pispati P. Measurement of antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in children. *Journal of clinical pharmacology.* 1980; 20(11): 672–675. DOI: <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1980.tb01685.x>
20. Saitua G, Aguirre A, Suárez K, Zabala I, Rodríguez A, Romera M. Efecto analgésico de la lactancia materna en la toma sanguínea del talón en el recién nacido. *Anales de Pediatría.* 2009;71(4):310-313. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1695403309004305>
21. Reinoso F. Control farmacológico en la edad pediátrica. En: Universidad de Salamanca. FARMACOTERAPIA PARA EL CONTROL DEL DOLOR: PAUTAS DE USO. Salamanca: Fundación Grünenthal; 2009: 115-122. Disponible en: http://www.fundaciongrunenthal.es/fundacion/pdfs/reunion_expertos_2008.pdf#page=116
22. Burastero , Telechea H, González S, Manassi A, Mendez P, Brunetto M et al . Incidencia del síndrome de abstinencia en niños críticamente enfermos. *Arch. Pediatr. Urug.* 2017;88 (1): 6-11. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492017000100003&lng=es.
23. Chou R, Gordon D, de Leon O, Rosenberg J, Bickler S, Brennan T, et al. Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016;17(2):131-157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>
24. Kozlowski LJ, Kost-Byerly S, Colantuoni E, Thompson CB, Vasquenza KJ, Rothman SK, et al. Pain prevalence, intensity, assessment and management in a hospitalized pediatric population. *Pain Manag Nurs.* 2014;15:22-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2012.04.003>
25. Del Castillo A. Experiencia en el uso de tramadol subcutáneo para el manejo del dolor postoperatorio en población pediátrica. *Anest Analg Reanim* 2017; 30(spe): 7-7. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12732017000200007&lng=es.
26. FDA. FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. FDA Drug Safety Podcast. 2017. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-drug-safety-podcast-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and-tramadol>
27. Durán M, Capellá D. Cannabis y cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático. *Dolor.* 2005;20: 219-222. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/DolorsCapella/publication/266504992_Cannabis_y_cannabinoides_en_el_tratamiento_del_dolor_neuropatico/links/5476e8e40cf2778985b0917c/Cannabis-y-cannabinoides-en-el-tratamiento-del-dolor-neuropatico.pdf
28. Fisher T, Golan H, Schiby G, PriChen S, Smoum R, Moshe I, et al. In Vitro and In Vivo Efficacy of Non-Psychoactive Cannabidiol in Neuroblastoma. *Current Oncology.* 2016;23(11):15–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.3747/co.23.2893>
29. Santiago A, Moralesa M, Lacomba J, Malet A. Analgésicos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1998; 13(Supl 2): 336-338. Disponible en: <http://revista.seaic.org/extraordinario2002n1/22-40.pdf>
30. SEICAP, SENP, SEPEAP, AEPAP, AEP. Asma y paracetamol. *Rev Pediatr.* 2013; 15: e71-e74. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/pap/v15n58/leidos2.pdf>
31. Huaccho P. Factores predisponentes de reacciones adversas y epidemiológicos del paracetamol en niños menores 5 años del Centro de Salud Micaela Bastidas 2021. [pregrado]. [Perú]: Universidad Roosevelt; 2021. 75p. Disponible en: <https://repositorio.uoosevelt.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14140/334/TESIS%20FINAL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
32. Perea A, López G, de la Osa M, Reyes U. Antiinflamatorios no esteroides y sus aplicaciones terapéuticas (Parte 2). *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2017;34(1): 35-43. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=71957>

33. Crisostomo R, Ricapa J. Reporte Médico del Metamizol Intramuscular y las reacciones alérgicas por el manejo en Fiebre de Niños en la Microred de Salud de Chilca. [pregrado]. [Perú]: Universidad Roosevelt; 2019. 72p. Disponible en: <https://repositorio.uroosevelt.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14140/157/TESIS%20METAMIZOL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
34. Organización Mundial de la Salud. Alivio del dolor y tratamiento paliativo en el cáncer infantil. OMS. 1999. Ginebra, 1999. <http://whqlibdoc.who.int/publications/9243545124.pdf>
35. Rodríguez R, Daza P, Rodríguez M. Uso de buprenorfina transdérmica en el alivio del dolor por cáncer. *Rev colomb. Anesthesiol* 2006; 34(4): 253-257. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rca/v34n4/v34n4a05.pdf>
36. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic Efficacy and Tolerability of Transdermal Buprenorphine in Patients with Inadequately Controlled Chronic Pain Related to Cancer and Other Disorders: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *Clin Ther* 2003;25:150-168. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(03\)90019-1](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(03)90019-1)
37. León M, Santa-Cruz J, Martínez S, Ibatá L. Recomendaciones basadas en evidencia para el manejo del dolor oncológico. *Rev Mex Anestesiología*. 2019 ; 42 (1): 45-55. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/rma/v42n1/0484-7903-rma-42-01-45.pdf>
38. Jablonka D, Davis P. Opioids in pediatric anesthesia. *Anesthesiol Clin North Am.* . 2005; 23(4): 621-34. Doi: 10.1016/j.atc.2005.07.007.

Artículo de revisión

Insuficiencia respiratoria aguda, hipoxemia refractaria y ventilación mecánica. Una revisión sistemática.

Acute respiratory failure, refractory hypoxemia and mechanical ventilation. A review article.

Hidalgo Acosta Javier Aquiles*, Chávez Flores Héctor David**, Macias Pincay Jonathan Raúl***, Lugmania Sánchez Priscilla María****, Velasco Rosillo Cesar Jorge*****, Sanga Pintag Dennis Abraham *****, Velasco Nieto Jordy Andrés*****, Campoverde Vargas Erick Alexander*****

*Universidad Particular De Especialidades Espíritu Santo, Ecuador, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0090-3069>

**Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8088-5555>

***Universidad Técnica de Manabí, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1388-4389>

****Universidad Particular de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-6696>

*****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8935-8951>

*****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4371-5367>

*****Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1742-0987>

*****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6718-8138>

jahidalgoacosta@hotmail.com

Recibido: 22 de noviembre del 2022

Revisado: 10 de mayo del 2023

Aceptado: 28 de junio del 2023

Resumen.

Introducción: El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o también conocido como distress respiratorio, es una interrupción del homeostasis a nivel alveolar que puede promover: hipoventilación, deterioro de la difusión, derivación y desajuste entre la ventilación - perfusión o una combinación de ambas. La hipoxemia refractaria; se define como una presión parcial de oxígeno arterial medido por gasometría (PaO₂) ≤60 mmHg o una relación presión arterial de oxígeno dividida para la fracción inspiratoria de oxígeno, PaO₂/FiO₂ o (PAFI) ≤100. La ventilación mecánica es una medida de soporte vital necesaria en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda grave. Objetivo General: Determinar el manejo ventilatorio del paciente con insuficiencia respiratoria aguda e hipoxemia refractaria. Objetivos específicos: Evaluar el uso de ECMO en hipoxemia refractaria 2) Determinar la utilidad de la ventilación mecánica no invasiva, oxigenoterapia y terapia adyuvante. MÉTODOS: se realizó una revisión sistemática de la literatura según la declaración PRISMA 2020 con artículos de los últimos 5 años en su gran mayoría. Se consultaron bases de datos como Google académico, Pubmed, IntechOpen, Mendeley, ScienceDirect, revistas: JAMA, BMJ, critical care, NEJM, respiratory care: se incluyeron estudios aleatorizados, estudios multicéntricos, casos clínicos, artículos de revisión, meta-análisis, revisión sistemática, guías, estudios observacionales, descriptivos, retrospectivos y documentos de consenso sobre los temas: insuficiencia respiratoria aguda, hipoxemia refractaria y ventilación mecánica. RESULTADOS: El posicionamiento en decúbito prono es de gran importancia durante el distress, así como también, el apoyo con membrana de circulación extracorpórea, el bloqueo neuromuscular y los corticosteroides en el tratamiento del SDRA. En cuanto a las estrategias Ventilatorias en este grupo de pacientes, la intubación es el primer paso, por vía translaringea y conexión a ventilación mecánica invasiva,

luego de lo cual, podemos aplicar las siguientes estrategias para mejorar la oxigenación: Utilización de Vt bajos en modos ventilatorios controlados por volumen, presiones de meseta bajas <30 en modos controlados que minimizan el barotrauma y FiO2 baja, para prevenir lesiones relacionadas con los radicales libres de oxígeno. La evidencia actual apoya el uso de volumen tidal (Vt) inferior 6 ml/kg. DISCUSIÓN: El manejo ventilatorio mecánico del paciente crítico con insuficiencia respiratoria aguda que presenta hipoxemia refractaria, incluye valorar la oxigenación mediante la PaO2/FiO2. el objetivo primario, es conseguir valores adecuados de presiones en la vía aérea, aplicar Vt bajo, mantener una presión meseta adecuada y medir la presión de conducción para titular la PEEP al menor valor posible. Para mejorar la oxigenación y las presiones de la vía aérea, resulta de vital importancia, la pronación. Los resultados de esta investigación mostraron que, existe beneficio de la ventilación mecánica con el uso del ECMO en este grupo de pacientes, además, se determinó que la oxigenoterapia de alto flujo, solo disminuye la hipoxemia antes de la intubación, sin alterar la mortalidad. La dexametasona, si aporta beneficio, como terapia adyuvante en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda, con hipoxemia refractaria.

Palabras clave: insuficiencia respiratoria, hipoxemia refractaria, ventilación mecánica invasiva, síndrome de distrés respiratorio agudo.

Abstract.

Introduction: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) or also known as respiratory distress, is an interruption of homeostasis at the alveolar level that can promote: hypoventilation, deterioration of diffusion, shunt and mismatch between ventilation - perfusion or a combination of both. Refractory hypoxemia is defined as a partial blood oxygen pressure measured by blood gas (PaO2) 60 mmHg or a divided oxygen blood pressure ratio for the oxygen inspiratory fraction, PaO2/FiO2 or (PAFI) 100. Mechanical ventilation is a necessary life support measure in the treatment of severe acute respiratory failure. General Objective: To determine the ventilatory management of patients with acute respiratory failure and refractory hypoxemia. Specific objectives: To evaluate the use of ECMO in refractory hypoxemia 2) To determine the usefulness of non-invasive mechanical ventilation, oxygen therapy and adjuvant therapy. METHODS: a systematic review of the literature according to the PRISMA 2020 declaration was carried out with articles from the last 5 years in the vast majority. Databases such as academic Google, Pubmed, IntechOpen, Mendeley, ScienceDirect, journals: JAMA, BMJ, critical care, NEJM, respiratory care were consulted: randomized studies, multicenter studies, clinical cases, review articles, meta-analysis, systematic review, guidelines, observational, descriptive, retrospective studies and consensus documents on the topics: acute respiratory failure, refractory hypoxemia and mechanical ventilation. RESULTS: Position in a prone position is of great importance during distress, as is support with extracorporeal circulation membrane, neuromuscular block and corticosteroids in the treatment of ARDS. As for the ventilatory strategies in this group of patients, intubation is the first step, via translaringea and connection to invasive mechanical ventilation, after which, we can apply the following strategies to improve oxygenation: Use of low Vt in volume-controlled ventilatory modes, low plateau pressures <30 in controlled modes that minimize barotrauma and low FiO2, to prevent oxygen-free radical-related injuries. Current evidence supports use of tidal volume (Vt) lower 6 ml/kg. DISCUSSION: Mechanical ventilatory management of the critical patient with acute respiratory failure presenting refractory hypoxemia includes evaluating oxygenation by PaO2/FiO2. the primary objective is to achieve adequate airway pressure values, apply low Vt, maintain an adequate plateau pressure and measure the conduction pressure to titrate the PEEP at the lowest possible value. Pronation is vital to improve oxygenation and airway pressures. The results of this research showed that, there is benefit of mechanical ventilation with the use of ECMO in this group of patients, in addition, it was determined that high flow oxygen therapy only decreases hypoxemia before intubation, without altering mortality. Dexamethasone, if it provides benefit, as adjuvant therapy in the treatment of acute respiratory failure, with refractory hypoxemia.

Keywords: respiratory failure, refractory hypoxemia, invasive mechanical ventilation, acute respiratory distress syndrome.

Introducción.

Justificación

El síndrome de distress respiratorio severo con ventilación mecánica invasiva que evoluciona a hipoxemia refractaria, representa la causa más importante de mortalidad en pacientes críticos respiratorios por lo que, evaluar y entender su manejo ventilatorio mecánico, es de gran importancia en pacientes críticos por cuanto, se justifica la presente revisión sistemática.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), también conocido como distress respiratorio (1), es una interrupción de la homeostasis a nivel alveolar, que puede promover: hipoventilación, deterioro de la difusión, derivación, desajuste entre la ventilación y la perfusión o una combinación de ambas (2). Se caracteriza por, niveles elevados de citocinas inflamatorias y cambio del microbioma pulmonar, lo que, provoca desregulación (3). Su condición etiológica es variada y su cuadro clínico se caracteriza por el inicio agudo de hipoxemia, reducción de la distensibilidad pulmonar, inflamación pulmonar difusa y opacidades bilaterales en las imágenes de tórax que deterioran la oxigenación.

La hipoxemia refractaria se define como una presión parcial de oxígeno arterial medido por gasometría (PaO₂) ≤60 mmHg en un paciente ventilado mecánicamente o una relación presión arterial de oxígeno dividida para la fracción inspiratoria de oxígeno PaO₂/FiO₂ o (PAFI) ≤100. En estos pacientes se debe realizar secuencia rápida de intubación endotraqueal y conexión a ventilación mecánica invasiva temprana, con ventilación protectora. Se estima que entre el 10 y el 15 % de las muertes por distress respiratorio se deben a esta condición (4-6).

La clasificación de Berlín del distrés respiratorio, establece la insuficiencia respiratoria según el grado hipoxemia, dividiéndose en:

Leve: PaO₂/FiO₂ > 200 mm Hg, ≤ 300 mm Hg con presión positiva al final de la espiración (PEEP) ≥ 5 cm H₂O.

Moderado: PaO₂/FiO₂ >100 mm Hg, < 200 mm Hg con presión positiva al final de la espiración (PEEP) ≥ 5 cm H₂O.

Grave: PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mm Hg con presión positiva al final de la espiración (PEEP) ≥ 5 cm H₂O (30).

La ventilación mecánica, es una medida de soporte vital, necesaria en el tratamiento de la insuficiencia

respiratoria aguda grave (7). Consiste en aplicar presión positiva, supra atmosférica al interior de la vía aérea, lo que se conoce como, ventilación con presión positiva, durante la fase inspiratoria; la espiración se produce como resultado del ciclado del tiempo inspiratorio programado por el operador o la frecuencia respiratoria (8).

La presión positiva que genera el ventilador mecánico, le opone la resistencia de las interfaces y de la vía respiratoria. El paso del flujo de aire a través de la vía aérea es medido por sistemas de sensores de flujo, llamado microprocesadores, los que nos permiten conocer la cantidad de volumen generado, que ingresa y egresa de vía respiratoria. En el distress, se utilizan modos ventilatorios que pueden constar de sistemas de circuito abierto o circuito cerrado, con microprocesadores de retroalimentación negativa, que permiten al operador programar un objetivo para que el ventilador responda según las necesidades del paciente (9).

Los objetivos de la VM, son mejorar el intercambio gaseoso y disminuir el trabajo respiratorio; brindar apoyo ventilatorio a través de un ventilador mecánico, mientras se recupera de la causa del distress (10).

En cuanto al modo controlado por volumen en la VM, sus principales parámetros y características son :1) controlada por volumen; en este modo de ventilación, el paciente recibe el volumen tidal (Vt) controlado y frecuencia respiratoria controlada (11) (12).

2) Ciclada por tiempo: se refiere al cambio de inspiración a espiración, y se mide en tiempo inspiratorio durante la fase controlada. Se programa la duración de la inspiración. En algunos ventiladores mecánicos el tiempo inspiratorio es resultado solo de la frecuencia respiratoria programada (13).

Al elegir los parámetros del ventilador, no hay diferencia entre los modos controlados por presión o volumen en SDRA (14). El Vt: que es la cantidad de aire inspirado y espirado, forma parte del poder mecánico ejercido al pulmón durante la ventilación mecánica.

El flujo inspiratorio (Flujo): es la velocidad con la que fluye el Vt, a través de la vía aérea (15). La frecuencia (f): se refiere al número de respiraciones por minuto (rpm), es configurado en el respirador, por el operador. El tiempo inspiratorio (T_{insp}) es el tiempo que dura la inspiración, es el encargado de

ciclar el paso de inspiración a espiración. La fracción inspiratoria de oxígeno (Fio₂): es el porcentaje de oxígeno inspirado; las personas en condiciones normales, respiran con Fio₂ del 21%; a medida que las necesidades de oxígeno aumentan, se incrementa, la Fio₂ y puede llegar a necesitar hasta el 100% de oxígeno administrado por el ventilador. En los casos de hipoxemia refractaria, a pesar de tener la Fio₂ al máximo la PaO₂ continúa baja, los parámetros son insuficientes para cubrir los requerimientos (16).

La presión positiva al final de espiración se conoce como PEEP, su utilización es de vital importancia en el manejo del SDRA, para evitar el colapso alveolar.

Los niveles de presión positiva al final de la espiración (PEEP) se pueden aumentar o disminuir en pacientes con ventilación mecánica invasiva, según los resultados de la oxigenación; en pacientes más graves se necesita aumentar la PEEP (17), se optimiza en el menor valor entre 5 – 10 mmHg, para pacientes con SDRA, con PaO₂/FiO₂ menor de 150 mmHg.

Los niveles de mejor PEEP, se deciden por relación PaO₂ /FiO₂, definida como la mayor relación PaO₂ /FiO₂ obtenida y la mejor PEEP por presión de conducción, cuyo valor se basa en un método objetivo, que va depender de la FiO₂, presión pico, presión plateau, driver pressure o presión de conducción. La compliance pulmonar y la resistencia en lugar de valor aleatorio, es un proceso dinámico. El nivel de PEEP puede variar también con el tiempo o la necesidad de ventilación en decúbito prono (18).

A pesar de los modos de ventilación mecánica invasiva convencional, las medidas de protección pulmonar no son suficientes para lograr conservar la oxigenación a niveles seguros y mantener la cadena respiratoria, siendo necesario recurrir a otras medidas, que incluyen: analgesia, sedación, relajación neuromuscular y posicionamiento en decúbito prono, para mejorar los niveles de oxígeno; otra medida incluye la oxigenación por

membrana extracorpórea (ECMO) (19). La cantidad de energía transferida desde el ventilador al sistema respiratorio por unidad de tiempo se conoce como potencia mecánica (20).

Objetivo General: Determinar el manejo ventilatorio del paciente con insuficiencia respiratoria aguda e hipoxemia refractaria.

Objetivos específicos:

Evaluar el uso de ECMO en hipoxemia refractaria
Determinar la utilidad de la ventilación mecánica no invasiva, oxigenoterapia y terapia adyuvante.

Métodos.

Criterios de elegibilidad: se establecieron criterios de inclusión y exclusión para realizar una selección de artículos médicos para revisión sistemática y poder agruparlos y así, realizar una síntesis de los resultados.

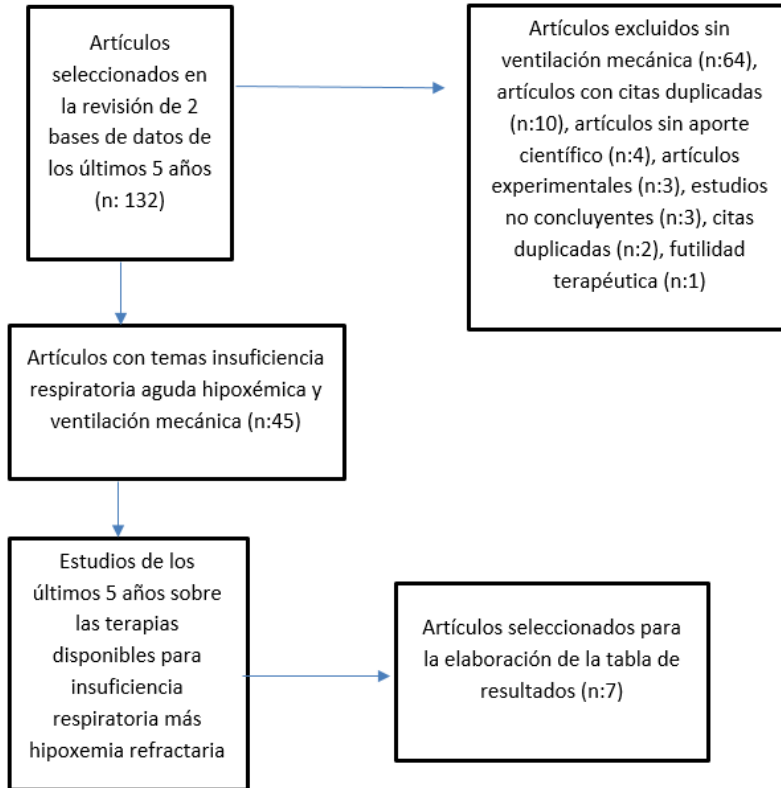
Criterios de inclusión:

1. Los artículos seleccionados fueron en los idiomas español e inglés con el tema insuficiencia respiratoria aguda, hipoxemia refractaria y ventilación mecánica invasiva.
2. Se buscaron artículos con los términos: insuficiencia respiratoria aguda, hipoxemia refractaria y ventilación mecánica invasiva.
3. El 100% de los artículos fueron de los últimos cinco años.

Criterios de exclusión:

1. Artículos con resultados no concluyentes.
2. Artículos de pacientes con distress sin ventilación mecánica.
3. Estudios experimentales.

Figura 1



Descripción: Flujograma de la revisión de datos, con el tema insuficiencia respiratoria aguda, hipoxemia refractaria y ventilación mecánica.

Fuentes de información.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura según la declaración PRISMA 2020, con artículos de los últimos 5 años en su gran mayoría. Se consultaron bases de datos como Google académico, ScienceDirect, Mendeley, Pubmed, IntechOpen, revistas: JAMA, BMJ, critical care, NEJM, respiratory care: se incluyeron estudios aleatorizados, estudios multicéntricos, casos clínicos, artículos de revisión, meta-análisis, revisión sistemática, guías, estudios observacionales, descriptivos, retrospectivos y documentos de consenso sobre el tema: insuficiencia respiratoria aguda, hipoxemia refractaria y ventilación mecánica. Estrategia de búsqueda.

Para la búsqueda de datos se utilizó el título de búsqueda Insuficiencia respiratoria aguda, hipoxemia refractaria y ventilación mecánica en bases de datos y revistas como: Google académico, ScienceDirect, Mendeley, Pubmed, IntechOpen, JAMA, BMJ, critical care, NEJM, respiratory care. Proceso de selección de los estudios.

Según la taxonomía CRediT, se revisaron los criterios de inclusión y exclusión, luego se seleccionaron artículos, claros precisos y concisos, con la mejor evidencia disponible sobre el título de búsqueda.

Proceso de extracción de los datos.

Para la extracción de datos, se descargó los artículos disponibles con el DOI o en la página web

de donde se obtuvo la información, para la elaboración del documento.

Lista de los datos.

Los desenlaces para los que se buscaron datos fueron la utilidad de las estrategias de ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva, oxigenoterapia o terapias adyuvantes en pacientes con hipoxemia refractaria.

Fuentes de financiamiento.

La presente revisión sistemática contó con el financiamiento total, con recursos económicos de los autores.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales.

Para evitar el sesgo en la selección de los artículos, solo se tomaron en consideración artículos con el tema de búsqueda que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Medidas del efecto.

El desenlace utilizado fue valorar la utilidad de las terapias disponibles en la ventilación mecánica invasiva en pacientes con insuficiencia respiratoria e hipoxemia refractaria, así como evaluar las estrategias ventilatoria utilizadas para mejorar la supervivencia.

Métodos de síntesis.

Para decidir estudios elegibles, necesitaban la intervención en la ventilación mecánica comparando las distintas terapias. Para presentar los datos, se utilizó un método descriptivo y mediante elaboración de tabla de resultados se describieron los resultados obtenidos.

Los métodos utilizados para disminuir la heterogeneidad entre los resultados, consistieron en analizar el subgrupo de hipoxemia refractaria en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda en ventilación mecánica y elaborar una tabla de resultados.

Evaluación del sesgo en la publicación.

Para disminuir el sesgo, se debió a la gran heterogeneidad de los manejos en pacientes críticos, así como poblaciones estudiadas diferentes sexos edades y temas diferentes del distress respiratorio, ventilación mecánica e hipoxemia refractaria, solo se tomó en consideración los artículos que respondían al título de búsqueda.

Certeza de la evidencia.

La revisión sistemática utiliza artículos de alta calidad, descritos en la selección con el mejor nivel

de evidencia en el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda con ventilación mecánica e hipoxemia refractaria.

Resultados

En los adultos la infección por coronavirus humano SARS CoV 2 que causa la COVID 19, representa la causa más frecuente de insuficiencia respiratoria con hipoxemia refractaria (23-29).

El posicionamiento en decúbito prono es de gran importancia durante el distress, así como también, el apoyo con membrana de circulación extracorpórea, el bloqueo neuromuscular y los corticosteroides en el tratamiento del SDRA; La sociedad japonesa de medicina de cuidados intensivos, la sociedad respiratoria japonesa y la sociedad japonesa de medicina de cuidados respiratorios, recomiendan los esteroides en dosis bajas en sus guías 2021 (31).

En cuanto a las estrategias Ventilatorias: en pacientes con SDRA más hipoxemia refractaria, la intubación es el primer paso, por vía translingea y conectar a ventilación mecánica invasiva, luego de lo cual, podemos aplicar las siguientes estrategias para mejorar la oxigenación: Utilización de Vt bajos en modos ventilatorios controlados por volumen, presiones de meseta bajas <30 en modos controlados que minimizan el barotrauma, FiO2 baja, para prevenir lesiones relacionadas con los radicales libres de oxígeno. La evidencia actual apoya el uso de volumen tidal (Vt) inferior 6 ml/kg (32).

La presión de conducción es un método útil en SDRA, pacientes con distrés respiratorio agudo. La PEEP se incrementa hasta que la presión de meseta alcance los 30 cmH2O o menos, con un volumen corriente constante, luego se disminuye progresivamente (33)

La presión de meseta o Pt bajas en el ventilador, minimizan el barotrauma. Se aconseja una presión meseta menor de 30 cm H2O (34). Se puede utilizar la ventilación en decúbito prono, la cual ha demostrado ser de gran utilidad en la mejoría de hipoxemia refractaria (35).

El ajuste, titulación y optimización de la PEEP con una PaO2/FiO2 igual o inferior a 150 mmHg, requieren aumentar la PEEP para mejorar la oxigenación (36). La potencia mecánica (MP) se refiere a la energía entregada por un ventilador al sistema respiratorio por unidad de tiempo, en este

caso el objetivo es aplicar la menor energía posible (37).

La hipoxemia refractaria mantenida, es aquella que persiste a pesar de la aplicación de todas las medidas para mejorar la oxigenación, en estos

casos es necesario añadir posición de pronación y uso de oxigenación con circulación extracorpórea ECMO. El objetivo es dar tiempo a los pulmones a recuperarse y en algunos casos puede llegar a un trasplante pulmonar (38-39).

Tabla. Resultados de las diferentes terapias disponibles en el manejo de la hipoxemia refractaria (40-45).

Autor	Pacientes	Intervención	Resultados	Tipo de estudio
Vourch M, Nicolet J, Volteau C, et al.	Hipoxemia en pacientes con cirugía cardíaca	Cánulas nasales versus mascarilla facial de flujo alto	Canula nasal redujo la hipoxemia	Ensayo aleatorizado controlado
Luo J, Duke T, Chisti MJ, et al.	Niños con dificultad respiratoria	Cánula nasal de alto flujo vs oxigenoterapia estándar	Sin diferencias significativas	Metanálisis
Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, et al.	Pacientes con COVID-19 mas hipoxemia	Estrategias respiratorias no invasivas en hipoxemia	CPAP disminuyó la mortalidad y las intubaciones	Ensayo aleatorizado
Schjorring OL, Klitgaard TL, Permer A, et al.	Pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda	PO2 Objetivo 60mmHg VS 90mmHg	Sin diferencia significativa	Ensayo aleatorizado multicéntrico
Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al.	Pacientes con COVID-19 y ARDS	Dexametasona vs atención estándar	Dexametasona aumento días sin ventilador	Ensayo aleatorizado multicéntrico
Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, et al.	Paciente ventilados con SDRA	PEEP guiada por presión esofágica frente a una estrategia empírica	Sin diferencia significativa	Ensayo aleatorizado multicéntrico
K. Binder A, Singla S.	ECMO en distress	Utilidad del ECMO en hipoxemia refractaria	ECMO es beneficioso disminuye la mortalidad	Revisión sistemática

Tabla de resultados de las diferentes terapias disponibles en el manejo de la hipoxemia refractaria (40-45).

Ensayos aleatorizados evalúan la oxigenoterapia antes de la intubación. En todas las poblaciones con insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia refractaria, se pueden utilizar la cánula nasal de alto flujo u oxigenoterapia convencional, que son equivalentes. La presión positiva CPAP con ventilación no invasiva, es útil antes de la intubación. La hipoxemia con valores objetivo entre 60 mmHg - 90 mmHg, son aceptables durante la ventilación mecánica invasiva. Los corticoesteroides y el ECMO son las terapias más utilizadas en la hipoxemia refractaria.

Discusión.

El manejo ventilatorio mecánico del paciente crítico con insuficiencia respiratoria aguda que presenta hipoxemia refractaria, incluye valorar la oxigenación mediante la PaO₂/FiO₂. Colocar al paciente bajo sedación, analgesia, relajación neuromuscular, intubación y conexión a ventilación mecánica invasiva, luego de lo cual, el

objetivo primario, es conseguir valores adecuados de presiones en la vía aérea, aplicar Vt bajo, mantener una presión meseta adecuada y medir la presión de conducción para titular la PEEP al menor valor posible. Los niveles de FiO₂ en el ventilador inicialmente pueden ser del 100% con un valor objetivo 60%.

Para mejorar la oxigenación y las presiones de la vía aérea, resulta de vital importancia, la pronación, principalmente en los pacientes con hipoxemia refractaria, la cual, consiste en colocar en decúbito prono a los pacientes durante la ventilación mecánica invasiva.

Los resultados de esta investigación mostraron que, en pacientes recuperados de la hipoxemia refractaria, existe beneficio de la ventilación mecánica con el uso del ECMO.

Se determinó que la oxigenoterapia de alto flujo solo disminuye la hipoxemia antes de la intubación, sin alterar la mortalidad.

En cuanto a la utilidad de la dexametasona, de acuerdo a material bibliográfico revisado se determina que, si aporta beneficio, como terapia adyuvante en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda, con hipoxemia refractaria.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran, no tener conflicto de intereses

Referencias

- 1.- Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2021 Aug 14;398(10300):622-637. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6.
- 2.- Villgran VD, Lyons C, Nasrullah A, Clarisse Abalos C, Bihler E, Alhajhusain A. Acute Respiratory Failure. *Crit Care Nurs Q*. 2022 Jul-Sep 01;45(3):233-247. doi: 10.1097/CNQ.000000000000408.
- 3.- Zhou X, Liao Y. Gut-Lung Crosstalk in Sepsis-Induced Acute Lung Injury. *Front Microbiol*. 2021 Dec 23;12:779620. doi: 10.3389/fmicb.2021.779620.
- 4.- Cherian SV, Kumar A, Akasapu K, Ashton RW, Aparnath M, Malhotra A. Salvage therapies for refractory hypoxemia in ARDS. *Respir Med*. 2018 Aug;141:150-158. doi:10.1016/j.rmed.2018.06.030.
- 5.- Ambati S, Yandrapalli S. Refractory Hypoxemia and Venovenous ECMO. 2022 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
- 6.- David A, Roy M, Fernando J. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2451-2460 DOI: 10.1056/NEJMc2009575.
- 7.- Mehta C, Mehta Y. Management of refractory hypoxemia. *Ann Card Anaesth*. 2016 Jan-Mar;19(1):89-96. doi: 10.4103/0971-9784.173030.
- 8.- Mora Carpio AL, Mora JI. Ventilator Management. 2022 Mar 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
- 9.- Paudel R, Trinkle CA, Waters CM, Robinson LE, Cassity E, Sturgill JL, Broaddus R, Morris PE. Mechanical Power: A New Concept in Mechanical Ventilation. *Am J Med Sci*. 2021 Dec;362(6):537-545. doi: 10.1016/j.amjms.2021.09.004.

- 10.- Villgran VD, Lyons C, Nasrullah A, Clarisse Abalos C, Bihler E, Alhajhusain A. Acute Respiratory Failure. *Crit Care Nurs Q*. 2022 Jul-Sep 01;45(3):233-247. doi: 10.1097/CNQ.000000000000408.
- 11.- Ward J, Noel C. Basic Modes of Mechanical Ventilation. *Emerg Med Clin North Am*. 2022 Aug;40(3):473-488. doi: 10.1016/j.emc.2022.05.003.
- 12.- Pedigo R. Ventilator management of adult patients in the emergency department. *Emerg Med Pract*. 2020 Jul;22(7):1-20.
- 13.- Cronin JN, Camporota L, Formenti F. Mechanical ventilation in COVID-19: A physiological perspective. *Exp Physiol*. 2022 Jul;107(7):683-693. doi: 10.1113/EP089400.
- 14.- Chacko B, Peter JV, Tharyan P, John G, Jeyaseelan L. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 14;1(1):CD008807. doi: 10.1002/14651858.CD008807.
- 15.- Van Dessel ED, De Meyer GR, Morrison SG, Jorens PG, Schepens T. Flow-controlled ventilation in moderate acute respiratory distress syndrome due to COVID-19: an open-label repeated-measures controlled trial. *Intensive Care Med Exp*. 2022 May 24;10(1):19. doi: 10.1186/s40635-022-00449-4.
- 16.- Mora Carpio AL, Mora JI. Ventilator Assist Control. 2022 Apr 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
- 17.- Paudel R, Trinkle CA, Waters CM, Robinson LE, Cassity E, Sturgill JL, Broaddus R, Morris PE. Mechanical Power: A New Concept in Mechanical Ventilation. *Am J Med Sci*. 2021 Dec;362(6):537-545. doi: 10.1016/j.amjms.2021.09.004.
- 18.- Briassoulis, G., Briassoulis, P. & Ilia, S. ¿La mejor PEEP o la PEEP óptima o la pieza PEEP del rompecabezas de la potencia mecánica?. *Cuidado crítico* 26 , 298 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04162-2>
- 19.- Hidalgo Acosta JA, Romero Vásquez JW, Vélez Díaz LA, Toala Piza AY, Vera Macias LC, Montenegro Jara JL, Apolo Montero AM, Jaramillo Moreira JP, Once Fuentes DM, Mendoza Landin CF. Oxigenación con membrana extracorpórea ECMO en hipoxemia refractaria por

- COVID-19. Un artículo de revisión. *MedicienciasUTA* [Internet]. 1 de julio de 2022 [citado 17 de noviembre de 2022];6(3):75-81. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/medi/article/view/1695>
- 20.- Paudel R, Trinkle CA, Waters CM, Robinson LE, Cassity E, Sturgill JL, Broaddus R, Morris PE. Mechanical Power: A New Concept in Mechanical Ventilation. *Am J Med Sci*. 2021 Dec;362(6):537-545. doi: 10.1016/j.amjms.2021.09.004.
- 21.- Gorman EA, O'Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1157-1170. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01439-8.
- 22.- Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. 2022 Jul 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32809614.
- 23.- Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021 Apr;54(2):159-163. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>.
- 24.- Báez-Santos YM, St John SE, Mesecar AD. The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral Res*. 2015 Mar;115:21-38. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.12.015>.
- 25.- Organización Mundial de la Salud. Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) [Internet]. Ginebra: OMS; 2022 [actualizado 5 de agosto 2022; citado 11 octubre 2022]. Disponible en: URL. [https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)).
- 26.- Perlman S, McCray PB. Person-to-Person Spread of the MERS Coronavirus — An Evolving Picture. *N Engl J Med* 2013; 369:466-467. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1308724>.
- 27.- Freitas BT, Durie IA, Murray J, Longo JE, Miller HC, Crich D, Hogan RJ, Tripp RA, Pegan SD. Characterization and Noncovalent Inhibition of the Deubiquitinase and deISGylase Activity of SARS-CoV-2 Papain-Like Protease. *ACS Infect Dis*. 2020 Aug 14;6(8):2099-2109. <https://doi.org/10.1021/acscinfecdis.0c00168>.
- 28.- Onishchenko GG, Sizikova TE, Lebedev VN, Borisevich SV. The Omicron Variant of the Sars-Cov-2 Virus As the Dominant Agent of a New Risk of Disease amid the COVID-19 Pandemic. *Her Russ Acad Sci*. 2022;92(4):381-391. <https://doi.org/10.1134/S1019331622040074>.
- 29.- Kandeel M, Mohamed MEM, Abd El-Lateef HM, Venugopala KN, El-Beltagi HS. Omicron variant genome evolution and phylogenetics. *J Med Virol*. 2022 Apr;94(4):1627-1632. doi: 10.1002/jmv.27515.
- 30.- Liaqat A, Mason M, Foster BJ, Kulkarni S, Barlas A, Farooq AM, Patak P, Liaqat H, Basso RG, Zaman MS, Pau D. Evidence-Based Mechanical Ventilatory Strategies in ARDS. *J Clin Med*. 2022 Jan 10;11(2):319. doi: 10.3390/jcm11020319.
- 31.- Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS Clinical Practice Guideline Committee 2021 from the Japanese Respiratory Society, the Japanese Society of Intensive Care Medicine, and the Japanese Society of Respiratory Care Medicine. ARDS clinical practice guideline 2021. *Respir Investig*. 2022 Jul;60(4):446-495. doi: 10.1016/j.resinv.2022.05.003.
- 32.- Spinelli E, Grieco D, Mauri T. A personalized approach to the acute respiratory distress syndrome: recent advances and future challenges. *Journal of Thoracic Disease*. 2019; 11(12): 5619-5625.
- 33.- Rezaiguia-Delclaux S, Ren L, Gruner A, Roman C, Genty T, Stéphan F. Oxygenation versus driving pressure for determining the best positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2022 Jul 13;26(1):214. doi: 10.1186/s13054-022-04084-z.
- 34.- Duan EH, Adhikari NKJ, D'Aragnon F, Cook DJ, Mehta S, Alhazzani W, et al. Management of Acute Respiratory Distress Syndrome and Refractory Hypoxemia. A Multicenter Observational Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Dec;14(12):1818-1826. doi: 10.1513/AnnalsATS.201612-1042OC.
- 35.- Jin D, Liu H, Kong X, Wei G, Peng K, Cheng H, Ji F. Effects of Driving Pressure-Guided Ventilation on Postoperative Pulmonary Complications in Prone-Positioned Patients

- Undergoing Spinal Surgery: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Invest Surg.* 2022 Oct;35(10):1754-1760. doi: 10.1080/08941939.2022.2107250.
- 36.- Yang G, Hu C, Sun Z. An Updated Review of Driving-Pressure Guided Ventilation Strategy and Its Clinical Application. *Biomed Res Int.* 2022 Aug 2;2022:6236438. doi: 10.1155/2022/6236438.
- 37.-Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kyprianou M, Fleischmann-Struzek C, Pletz MW, Netea MG, Reinhart K, Kyriazopoulou E. Coronavirus Disease 2019 as Cause of Viral Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2021 Dec 1;49(12):2042-2057. doi: 10.1097/CCM.00000000000005195.
- 38.- Chiu, LC., Lin, SW., Chuang, LP. et al. Mechanical power during extracorporeal membrane oxygenation and hospital mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 25, 13 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03428-x>.
- 39.- Roach A, Chikwe J, Catarino P, Rampolla R, Noble PW, Megna D, et al. Lung Transplantation for Covid-19-Related Respiratory Failure in the United States. *N Engl J Med.* 2022 Jan 26;NEJMc2117024. doi: 10.1056/NEJMc2117024.
- 40.- Vourc'h M, Nicolet J, Volteau C, Caubert L, Chabbert C, Lepoivre T, et al. High-Flow Therapy by Nasal Cannulae Versus High-Flow Face Mask in Severe Hypoxemia After Cardiac Surgery: A Single-Center Randomized Controlled Study-The HEART FLOW Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 Jan;34(1):157-165. doi: 10.1053/j.jvca.2019.05.039.
- 41.- Luo J, Duke T, Chisti MJ, Kepreotes E, Kalinowski V, Li J. Efficacy of High-Flow Nasal Cannula vs Standard Oxygen Therapy or Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Children with Respiratory Distress: A Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2019 Dec;215:199-208.e8. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.07.059.
- 42.- Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Feb 8;327(6):546-558. doi: 10.1001/jama.2022.0028.
- 43.- Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A, Wetterslev J, Lange T, Siegemund M, et al. Lower or Higher Oxygenation Targets for Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2021 Apr 8;384(14):1301-1311. doi: 10.1056/NEJMoa2032510.
- 44.- Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021.
- 45.- K. Binder A, Singla S. The Utility of ECMO in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Extracorporeal Membrane Oxygenation Support Therapy [Working Title] [Internet].* 2022 Oct 18; Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.106603>.

Artículo de revisión

Enseñanza superior en Salud y su viabilidad con la metacognición
Higher Education in Health and its feasibility with metacognition.

Salinas Velastegui Verónica Gabriela* - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6907-9840>
Estrada Zamora Esmeralda Maricela** - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3117-5597>

Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina*, **.

vg.salinas@uta.edu.ec

Recibido: 15 de abril del 2023

Revisado: 18 de mayo del 2023

Aceptado: 28 de junio del 2023

Resumen.

Resumen: la metacognición o control de conocimiento se mantiene gracias a la relación del pensamiento crítico y la innovación de un componente creativo, lo que ha convertido en una herramienta indispensable para la adquisición de conocimientos y resolución de problemas. Al incluirse el pensamiento crítico se incentiva el aprendizaje autorregulado, siendo posible con esto ejercer un aprendizaje fomentado en el control, razonamiento, comprensión y la resolución de problemas. Debido a esto la metacognición es una herramienta actual que facilita el aprendizaje con información nueva, verás, concisa y sometida por el estudiante a verificación y análisis, obteniendo así la respuesta acertada a los problemas planteados. Objetivo: Explicar la importancia de la metacognición orientada a la enseñanza superior en salud. Materiales y Métodos: Investigación documental, secundaria de tipo revisión narrativa, se desarrolló el método histórico lógico para el proceso de sistematización de las teorías relacionadas con la metacognición. Resultados: La metacognición genera una habilidad del pensamiento crítico para el aprendizaje autorregulado, cuando hacemos referencia al análisis de información, el conocimiento metacognitivo permite guiar a los estudiantes hacia importantes estrategias cognitivas para el pensamiento creativo. Conclusiones: La metacognición es una herramienta que ofrece una respuesta a problemas con mayor asertividad, incluye el pensamiento crítico mismo que fomenta el aprendizaje autorregulado y crea lazos entre el pensamiento creativo.

Palabras claves: metacognición, aprendizaje autorregulado, retroalimentación, creatividad.

Abstract

Metacognition or knowledge control is maintained thanks to the relationship between critical thinking and innovation of a creative component, it has become an indispensable tool for the acquisition of knowledge and problem solving. By including critical thinking, self-regulated learning is encouraged, making it possible with this to exercise fostered learning in control, reasoning, understanding and problem solving, metacognition is a current tool that facilitates learning with new information, you see, concise and submitted by the student to verification and analysis, thus obtaining the correct answer to the problems raised. Objective: Explain the importance of metacognition oriented to higher education in health. Materials and Methods: Secondary documentary research of the narrative review type, the logical historical method was developed for the systematization process of theories related to metacognition. Results: Metacognition generates a critical thinking ability for self-regulated learning, when we refer to information analysis, metacognitive knowledge allows students to be guided towards important cognitive strategies for creative thinking. Conclusions: Metacognition is a tool that offers a more assertive response to problems, includes critical thinking itself that promotes self-regulated learning and creates links between creative thinking.

Keywords: metacognition, self-regulated learning, feedback, creativity.

Introducción

La metacognición es considerada como el control del conocimiento o la forma de adquirirlo, que se mantiene a través de la relación entre los procesos cognitivos, incluyendo el pensamiento crítico y la creatividad. También se identifica como la capacidad de generar ideas únicas y brindar soluciones oportunas a los problemas planteados mediante el análisis de diferentes procesos de aprendizaje influenciados por un conjunto de factores que incluyen la memoria, la toma de decisiones, el juego, la innovación y las actividades recreativas (1, 2, 3).

La metacognición se ha convertido en un componente fundamental de la educación, por ser una habilidad relacionada con el pensamiento crítico que es esencial para promover el aprendizaje autorregulado. Es la base que facilita el control, el razonamiento, la comprensión y la resolución de problemas. En ese sentido, los docentes son responsables de proporcionar estrategias para desarrollar y aplicar la metacognición en el proceso enseñanza-aprendizaje. Lo cual debe incluirse, mediante una cuidadosa evaluación y diseño, en cada plan de estudios tanto en actividades curriculares como extracurriculares, con los métodos y en las modalidades presencial y virtual de enseñanza actuales, de modo que se favorezca el desarrollo de habilidades cognitivas que les permita aprender desde cero al estudiar las ciencias biomédicas y posteriormente adquirir conceptos académicos más complejos hasta llegar a la práctica profesional adecuada en el campo de la salud, obteniendo estrategias idóneas para incorporar el conocimiento y la capacidad de controlar el conocimiento y la actividad epistémica (4,5). El aprendizaje autodirigido vinculado a la metacognición permite la autoevaluación de las necesidades de aprendizaje de los estudiantes de medicina, entre las que se destaca la identificación, análisis y síntesis, evaluando la credibilidad de las fuentes de información (6,7).

Cuando se trata de análisis de información, el conocimiento metacognitivo guía a las personas hacia importantes estrategias cognitivas para el pensamiento creativo. De hecho, varios estudios han demostrado que además de permitir una evaluación de la fluidez del proceso, el conocimiento metacognitivo de un individuo, también contribuye al desarrollo de la creatividad

necesaria para aplicarla en dominios específicos (8). Del mismo modo, la fluidez de la transformación puede afectar la creatividad, lo que lleva a diferentes tipos de estilos de procesamiento (9,10).

Por otro lado, se sabe que la originalidad es fundamental para la creatividad y se ha considerado como un factor para medirla (11). Sin embargo, tiene la desventaja de depender del ingenio creativo del entorno para asegurar el desempeño individual. Por lo tanto, la flexibilidad se considera la medida teóricamente más transparente de la creatividad, asumiendo la producción pura en términos de cuántas ideas se generan en relación con el número de categorías diferentes utilizadas (12,13).

La metacognición permite analizar información relevante y evaluar la confiabilidad de las fuentes de información recopiladas (13,14). En otras palabras, para comenzar a recordar y generalizar información de diferentes contextos es necesario obtener las señales correctas de los procesos de pensamiento relacionados con la metacognición (15).

Al analizar los datos es necesario tener presente la diferencia entre conocimiento metacognitivo, monitoreo metacognitivo y control metacognitivo, elementos que estuvieron implicados en su obtención. El conocimiento metacognitivo se relaciona con la información cuando se piensa en ideas, incluidos hechos y conceptos básicos. El monitoreo metacognitivo es la capacidad de evaluar la actividad cognitiva. Finalmente, el control metacognitivo es la capacidad de modular la actividad cognitiva (16)

Objetivo

Explicar la importancia de la metacognición orientada a la enseñanza superior en salud.

Material y métodos:

Investigación documental, secundaria de tipo, revisión narrativa.

Resultados:

La metacognición genera una habilidad del pensamiento crítico para el aprendizaje autorregulado en los estudiantes. Al hacer referencia al análisis de información, el conocimiento metacognitivo permite guiar a los estudiantes hacia importantes estrategias cognitivas para el pensamiento creativo. De hecho, varios estudios han demostrado que además de permitir una evaluación de la fluidez de

procesamiento, el conocimiento metacognitivo de un individuo contribuye al desarrollo de la creatividad que se vuelve muy necesaria para aplicarla en dominios específicos. Para los estudiantes poder vivir una experiencia metacognitiva es vivir un proceso armonioso que genera nuevos aprendizajes y despierta el aprendizaje autorregulado de cada individuo (17). Estos aprendizajes generan una serie de procesos cognitivos, como la adquisición de habilidades nuevas, originales y útiles a través de: a) Meta-atención, b) Meta-memoria, c) Meta-lectura, d) Meta-escritura, la finalidad es convertir la información obtenida en conocimientos integrados y evaluables (17). De esta manera, la metacognición potencia el aprendizaje autorregulado de los estudiantes de carreras de la salud.

Discusión:

La metacognición, como fenómeno cognitivo de concienciación de los procesos de pensamiento y comprensión de los patrones detrás de ellos, es fundamental en todas las carreras profesionales, especialmente en las ciencias de la salud, y acompaña a los estudiantes durante su preparación en la vida estudiantil hasta la finalización profesional. Durante el aprendizaje, la metacognición guía las estrategias de aprendizaje, el pensamiento crítico en la resolución de problemas, potencia la creatividad, la capacidad para generar y adquirir nuevos conocimientos (18,19).

Existen cuatro etapas de actividad metacognitiva. La primera etapa corresponde al conocimiento de objetivos que facilitan la identificación de procesos metacognitivos y la construcción del propio conocimiento mediante la aplicación de estrategias de aprendizaje relacionadas con la metacognición (20). La segunda etapa o elección de estrategia implica la selección y aplicación de estrategias comunicativas, cognitivas y socioemocionales necesarias para el desarrollo de procesos metacognitivos (21,22). En la tercera etapa, la autoobservación del desempeño, el estudiante aprende inicialmente mediante la observación y la imitación de modelos que pueden surgir de situaciones simbólicas, representativas o de la vida real, que a su vez ejercen efectos de aprendizaje tales como modelado, inhibición y activación del comportamiento (23,24). Finalmente, la cuarta etapa o evaluación de resultados explica la mejora,

perfeccionamiento e interiorización de las estrategias aprendidas logradas a través de la práctica continua y consciente (25).

Procesos cognitivos

Vivir una experiencia metacognitiva implica una serie de procesos como: la adquisición de habilidades nuevas, originales y útiles a través de: Meta-atención, Meta-memoria, Meta-lectura, Meta-escritura, que posteriormente se convierten en conocimientos integrados y evaluables (26,27). Podemos iniciar definiendo la metacognición como la capacidad de adquirir conocimientos, transformarlos y generar una respuesta novedosa, de evidencia científica y útil en el contexto académico superior en Salud, permitiendo así dar respuesta a los problemas planteados, el pensamiento crítico nos cataloga por la necesidad de buscar una respuesta acertada, el objetivo no es calificar el proceso de una manera negativa, por el contrario es analizar la información con un carácter determinante y evidente permitiendo obtener con seguridad una respuesta acertada.

Una de las ventajas de la metacognición, el desarrollo del pensamiento crítico y la creatividad, es que, a partir de este momento, el profesor maximiza el rendimiento práctico y la creatividad al facilitar y adaptar los enfoques de los encuentros de aprendizaje para proporcionar a los alumnos un nivel de desafío. Es decir, mantener el aprendizaje a través de una retroalimentación continua enfocada en áreas de fortaleza que motiva a los estudiantes y les permite superar sus límites experimentando con conocimientos y habilidades. En el ámbito de la educación médica, las habilidades de pensamiento crítico incluida evaluación, explicación, interpretación, análisis, inferencia y autorregulación son importantes y pueden desarrollarse y mejorar a través de procesos de alineación de actitudes y absorción de conocimientos del entorno inmediato (28). En efecto, el pensamiento crítico se desarrolla a medida que aprende a combatir obstáculos de pensamiento potencialmente peligrosos como el uso de sesgos, heurística y falacias lógicas, minimizando la ocurrencia de errores potenciales en la práctica en la vida cotidiana. Sin embargo, vale la pena destacar que la enseñanza de habilidad de pensamiento crítico requiere tiempo y esfuerzo a expensas de otras habilidades necesarias como trabajo en equipo, empatía, adaptabilidad, comunicación y la iniciativa (29).

Elementos externos e internos que se detallan en la Figura 2, indican que la metacognición es influenciada por varios factores, mismos que juegan un papel trascendental en la concentración y asimilación de ideas para la formación de un concepto estructurado, único, entre ellos se detallan la creatividad, pilar en el sistema cognitivo, motivaciones personales en el sistema afectivo, estos incluidos en los factores internos, en los factores externos se encuentran la cultura por la cual nos vemos influenciados siendo esto parte del contexto no académico y el instructor o docente que es el encargado de emitir información como la parte la parte o contexto académico (28).

La metacognición en el ámbito educativo de la salud, partiendo del área de las Ciencias Biomédicas como base de la formación del futuro profesional, permite desarrollar habilidades creativas e investigativas a través del diálogo abierto y profesional que favorece el análisis y resolución de problemas, el pensamiento crítico, a comunicación efectiva y el liderazgo responsable esencial para afrontar los desafíos de la sociedad moderna (28,29). De igual manera, contribuye en la formación de estudiantes de áreas de salud y futuros profesionales como aprendices autorregulados capaces de crear su propio proceso de autoaprendizaje a partir de sus lagunas de conocimiento y reconocimiento, permitiéndoles explorar errores en la práctica clínica actual o secuencial y evaluar su capacidad para identificar y reportar dichos errores. Además, las experiencias compartidas durante su pasantía mejoran su capacidad para reconocer, informar y prevenir errores médicos, determinando la causa raíz y planificando cambios de comportamiento en función de sus propios errores y los de los demás (30,31). La metacognición es importante en ciencias de la salud porque orienta las estrategias de adquisición de conocimientos en el proceso de aprendizaje (31). En otras palabras, el que los estudiantes conozcan lo que "saben" y lo que "no saben" les permite concentrarse en adquirir el conocimiento que les falta. Por lo tanto, las habilidades metacognitivas juegan un papel importante en el pensamiento crítico y la resolución de problemas (32). Finalmente, la cognición metacognitiva puede prevenir errores en entornos clínicos debido a una mayor conciencia de los procesos de pensamiento que conducen a un mejor

pensamiento crítico y control del comportamiento (33,34).

Existen varios enfoques pedagógicos para la educación clínica, pero no se ha identificado cuál es el más efectivo para lograr el aprendizaje, debido a que las estrategias de aprendizaje en salud son diferentes a las de otras profesiones por la importancia de la seguridad y la relación con los pacientes (34). La metacognición favorece el pensamiento crítico y es fundamental que los estudiantes piensen críticamente ante los desafíos, para mejorar sus habilidades cognitivas. Los errores cometidos por los estudiantes en el proceso de aprendizaje permiten a los docentes reconocer las deficiencias del sistema educativo y explorar estrategias para mejorar la educación y convertirlas en fortalezas (35).

Es importante destacar que, en conjunto con la metacognición, las estrategias de aprendizaje activo son más eficaces que los métodos de enseñanza tradicionales para promover el pensamiento creativo (36). El objetivo fomentar la autonomía de los estudiantes basada en la responsabilidad de su propio aprendizaje. Un ejemplo es el aprendizaje reflexivo o "inquiry based learning" en inglés, que consiste en facilitar el aprendizaje de los alumnos a través de su propio proceso de investigación sobre temas planteados en el aula, basándose en la simulación de investigaciones reales en las que los estudiantes logaran adquirir diferentes habilidades para aplicar conocimientos y encontrar soluciones a problemas complejos. La IBL mejora las habilidades cognitivas incluyendo la autorreflexión, el pensamiento crítico, la capacidad para emprender investigaciones independientes con un gran sentido de responsabilidad (37).

Estudios recientes con resultados alentadores sugieren que las estrategias de aprendizaje basadas en la metacognición son efectivas para mejorar el rendimiento académico en estudiantes de diversos niveles académicos y ocupaciones, especialmente en el campo de la salud. Sin embargo, es importante idear nuevos pasos educativos para promover la activación adecuada de las habilidades metacognitivas (39,40).

Conclusiones:

La metacognición es una herramienta actual que permite la creación de ideas en base a conocimientos sólidos, fomentados en la obtención de autonomía en el aprendizaje y la responsabilidad

para el estudio y solución de problemáticas planteadas en el aula de clases.

Podemos concluir indicando que la metacognición ofrece una respuesta a problemas planteados con mayor asertividad, incluye el pensamiento crítico mismo que fomenta el aprendizaje autorregulado y crea lazos entre el pensamiento creativo, siendo este, el paso inicial para la obtención de ideas originales, con evidencia científica y que además son novedosos, con esto logramos que la atención sea centralizada, organizada y lúdica, derribando a los métodos de enseñanza tradicionales, en donde el estudiante se había convertido simplemente en un espectador y desde aquél momento pasa a cumplir un papel activo, consciente de la necesidad de adquirir conocimientos y con ello el aporte necesario para llegar al objetivo que es brindar una solución a los problemas propuestos.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran, no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Jia X, Li W, Cao L. The Role of Metacognitive Components in Creative Thinking. *Front Psychol.* 2019 Oct 24;10:2404. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02404. PMID: 31708842; PMCID: PMC6821789.
2. Medina MS, Castleberry AN, Persky AM. Strategies for Improving Learner Metacognition in Health Professional Education. *Am J Pharm Educ.* 2017 May;81(4):78. doi: 10.5688/ajpe81478. PMID: 28630519; PMCID: PMC5468716
3. Zhang, W., Sjoerds, Z., & Hommel, B. (2020). Metacontrol of human creativity: The neurocognitive mechanisms of convergent and divergent thinking. *NeuroImage*, 210, 116572.
4. Amiri M, Khosravi A, Chaman R, Sadeghi Z, Raei M. Creativity and its determinants among medical students. *J Educ Health Promot.* 2020 Nov 26;9:320. doi: 10.4103/jehp.jehp_279_20. PMID: 33426124; PMCID: PMC7774634.
5. Huang PH, Haywood M, O'Sullivan A, Shulruf B. A meta-analysis for comparing effective teaching in clinical education. *Med Teach.* 2019 Oct;41(10):1129-1142. doi: 10.1080/0142159X.2019.1623386. Epub 2019 Jun 16. PMID: 31203692.
6. Persky AM, Medina MS, Castleberry AN. Developing Critical Thinking Skills in Pharmacy Students. *Am J Pharm Educ.* 2019 Mar;83(2):7033. doi: 10.5688/ajpe7033. PMID: 30962645; PMCID: PMC6448513.
7. Shea N. Metacognition and abstract concepts. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018 Aug 5;373(1752):20170133. doi: 10.1098/rstb.2017.0133. PMID: 29915001; PMCID: PMC6015839.
8. Lee S, Roh H, Kim M, Park JK. Evaluating medical students' ability to identify and report errors: finding gaps in patient safety education. *Med Educ Online.* 2022 Dec;27(1):2011604. doi: 10.1080/10872981.2021.2011604. PMID: 35129092; PMCID: PMC8823682.
9. Rodríguez G, Pérez N, Núñez G, Baños JE, Carrió M. Developing creative and research skills through an open and interprofessional inquiry-based learning course. *BMC Med Educ.* 2019 May 8;19(1):134. doi: 10.1186/s12909-019-1563-5. PMID: 31068154; PMCID: PMC6506954.
10. Raeisi E, Aazami MH, Solati K, Mohamadi O, Ahmady S. A modified student personalized learning approach to prompt academic acquisition in health sciences. *J Educ Health Promot.* 2019 Aug 30;8:156. doi: 10.4103/jehp.jehp_102_19. PMID: 31544121; PMCID: PMC6745890.
11. Anderson LC, Krichbaum KE. Best practices for learning physiology: combining classroom and online methods. *Adv Physiol Educ.* 1 de septiembre de 2017;41(3):383-9.
12. Kahlke R, Eva K. Constructing critical thinking in health professional education. *Perspect Med Educ.* junio de 2018;7(3):156-65.
13. Aljabari S, Kadhim Z. Common Barriers to Reporting Medical Errors. Hsu SH, editor. *Sci World J.* 10 de junio de 2021;2021:1-8.
14. Mello-Carpes PB, Granjeiro ÉM, Montezor LH, Rocha MJA. Brazilian actions to promote physiology learning and teaching in secondary and high schools. *Adv Physiol Educ.* junio de 2016;40(2):253-6.
15. Sidi Y, Torgovitsky I, Soibelman D, Miron-Spektor E, Ackerman R. You may be more original than you think: Predictable biases in self-assessment of originality. *Acta Psychol (Amst).* febrero de 2020;203:103002.
16. Hayes MM, Chatterjee S, Schwartzstein RM. Critical Thinking in Critical Care: Five Strategies to Improve Teaching and Learning in the

- Intensive Care Unit. *Ann Am Thorac Soc.* abril de 2017;14(4):569-75.
17. Jiménez-Gómez MA, Cárdenas-Becerril L, Velásquez-Oyola MB, Carrillo-Pineda M, Barón-Díaz LY. Reflective and critical thinking in nursing curriculum. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2019;27:e3173.
 18. Nsangi A, Semakula D, Oxman AD, Oxman M, Rosenbaum S, Austvoll-Dahlgren A, et al. Does the use of the Informed Healthcare Choices (IHC) primary school resources improve the ability of grade-5 children in Uganda to assess the trustworthiness of claims about the effects of treatments: protocol for a cluster-randomised trial. *Trials.* diciembre de 2017;18(1):223.
 19. Persky AM, Lee E, Schlesselman LS. Perception of Learning Versus Performance as Outcome Measures of Educational Research. *Am J Pharm Educ.* julio de 2020;84(7):ajpe7782.
 20. Fulton EK. How Well Do You Think You Summarize? Metacomprehension Accuracy in Younger and Older Adults. Gutchess A, editor. *J Gerontol Ser B.* 14 de marzo de 2021;76(4):732-40.
 21. Cutrer WB, Spickard WA 3rd, Triola MM, Allen BL, Spell N 3rd, Herrine SK, Dalrymple JL, Gorman PN, Lomis KD. Exploiting the power of information in medical education. *Med Teach.* 2021 Jul;43(sup2):S17-S24.
 22. Double KS, Birney DP. Reactivity to Measures of Metacognition. *Front Psychol.* 2019 Dec 6;10:2755.
 23. Stanton JD, Sebesta AJ, Dunlosky J. Fostering Metacognition to Support Student Learning and Performance. *CBE Life Sci Educ.* 2021 Jun;20(2):fe3.
 24. Millanzi WC, Kibusi SM. Exploring the effect of problem-based facilitatory teaching approach on metacognition in nursing education: A quasi-experimental study of nurse students in Tanzania. *Nurs Open.* 2020 Jul 6;7(5):1431-1445.
 25. Royce CS, Hayes MM, Schwartzstein RM. Teaching Critical Thinking: A Case for Instruction in Cognitive Biases to Reduce Diagnostic Errors and Improve Patient Safety. *Acad Med.* 2019 Feb;94(2):187-194.
 26. Hofer G, Mraulak V, Grinschgl S, Neubauer AC. Less-Intelligent and Unaware? Accuracy and Dunning-Kruger Effects for Self-Estimates of Different Aspects of Intelligence. *J Intell.* 5 de febrero de 2022;10(1):10.
 27. Davoodi A, Zamanzadeh V, Ghahramanian A, Onyeka TC, Jabbarzadeh F. Impact of integrated teaching-learning method on oncology clinical decision-making ability and cognitive learning of nursing students. *BMC Med Educ.* diciembre de 2022;22(1):107.
 28. Sastre-Riba S. [Relationship between competence and performance: resources regulation in high capacity]. *Medicina (Mex).* 2 de febrero de 2022;82 Suppl 1:59-63.
 29. Stewart EEM, Ludwig CJH, Schütz AC. Humans represent the precision and utility of information acquired across fixations. *Sci Rep.* diciembre de 2022;12(1):2411.
 30. Edisherashvili N, Saks K, Pedaste M, Leijen Ä. Supporting Self-Regulated Learning in Distance Learning Contexts at Higher Education Level: Systematic Literature Review. *Front Psychol.* 18 de enero de 2022;12:792422.
 31. MacKinnon K, Marcellus L, Rivers J, Gordon C, Ryan M, Butcher D. Student and educator experiences of maternal-child simulation-based learning: a systematic review of qualitative evidence protocol: JBI Database Syst Rev Implement Rep. enero de 2015;13(1):14-26.
 32. Wilson R, Godfrey CM, Sears K, Medves J, Ross-White A, Lambert N. Exploring conceptual and theoretical frameworks for nurse practitioner education: a scoping review protocol: JBI Database Syst Rev Implement Rep. octubre de 2015;13(10):146-55.
 33. Taylor A, Staruchowicz L. The Experience and Effectiveness of Nurse Practitioners in Orthopaedic Settings: A Comprehensive Systematic Review. *JBI Libr Syst Rev.* 2012;10(42):1-22.
 34. McMahon CM, Henderson HA, Newell L, Jaime M, Mundy P. Metacognitive Awareness of Facial Affect in Higher-Functioning Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* marzo de 2016;46(3):882-98.
 35. Schiff R, Nuri Ben-Shushan Y, Ben-Artzi E. Metacognitive Strategies: A Foundation for Early Word Spelling and Reading in Kindergartners With SLI. *J Learn Disabil.* marzo de 2017;50(2):143-57.
 36. Povinelli DJ. Reconstructing the evolution of mind. *Am Psychol.* 1993;48(5):493-509.
 37. Watier NN, Collin CA. Metamemory for faces, names, and common nouns. *Acta Psychol (Amst).* septiembre de 2011;138(1):143-54.

Artículo de revisión

**Trombólisis y trombectomía mecánica en el accidente cerebrovascular isquémico de grandes vasos.
Artículo de revisión.**

Thrombolysis and mechanical thrombectomy in ischemic stroke of large vessels. Review article.

González Echeverría Kléber Eduardo*, Hidalgo Acosta Javier Aquiles**, Rodríguez Díaz Pedro Roberto***, Pachucho Hernández Paula Elizabeth****, Castro Urgiles Diego Steven*****, Ayon Ronquillo Yeileen Michelle*****, Samaniego Gallino Jorge Luis *****, Guznay Muñoz Gema Gabriela*****, Jurado Llori Tania Alejandra*****, Proaño Cabanilla Carlos Washington*****

*Universidad Nacional Autónoma de México, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1634-5305>

**Universidad de Especialidades Espíritu Santo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0090-3069>

***Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6652-9674>

****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5995-5894>

*****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9837-2336>

*****Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9923-7611>

*****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9630-8349>

*****Universidad de Guayaquil, Ecuador., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6922-4991>

*****Universidad Particular de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4483-5240>

*****Universidad de Guayaquil-Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3164-7985>

jahidalgoacosta@hotmail.com

Recibido: 27 de enero del 2023

Revisado: 24 de febrero del 2023

Aceptado: 15 de mayo del 2023

Resumen.

Introducción: El accidente cerebrovascular isquémico o ictus isquémico, es una emergencia médica, con un alto impacto sobre la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. A nivel mundial solo el 5% de los afectados con stroke recibe trombólisis o trombectomía, a pesar de ser la segunda causa de discapacidad y muerte en todo el mundo. Objetivos: realizar una revisión de la literatura sobre trombólisis y trombectomía mecánica en el accidente cerebrovascular agudo. Materiales y métodos: se realizó una revisión bibliográfica de 36 artículos científicos, incluyendo casos clínicos, metaanálisis, guías y estudios observacionales, en las bases de datos Pubmed, International Stroke Treatment Registry, IntechOpen, Google académico, entre otras. La búsqueda se realizó bajo los siguientes temas: trombólisis y trombectomía mecánica en el accidente cerebrovascular isquémico. Discusión: La trombectomía mecánica es beneficiosa hasta 24 horas después del inicio del accidente cerebrovascular en oclusiones proximales de grandes vasos. Según los estudios revisados, en los pacientes con accidente cerebrovascular con oclusión de la arteria basilar, arteria cerebral media y circulación arterial anterior, tratados con trombectomía y/o trombólisis a las 4,5 horas, 6 horas y 24 horas respectivamente, después del inicio de los síntomas, no se evidenció diferencia significativa entre, el uso de trombectomía sola o combinada con trombólisis. En Ecuador se ha reportado un estudio que incluye 96 pacientes, a los cuales se les realizó trombectomía mecánica, cuya efectividad fue evaluada con la escala de Rankin modificada, evidenciándose que, con el uso de la trombectomía mecánica, los resultados son alentadores, sugiriendo una reducción en la incapacidad por secuelas neurológicas. Conclusiones: La utilización temprana de fibrinólisis durante las primeras 4,5 horas, en pacientes con evento cerebro vascular isquémico de grandes vasos, es efectiva sola o acompañada de trombectomía, no obstante, transcurrido las 4.5 horas, el mayor beneficio se observa con la trombectomía mecánica independientemente del uso de la trombólisis previa.

Palabras clave: Trombólisis, trombectomía, trombectomía mecánica, ictus, ictus isquémico.

Abstract

Introduction: Ischemic stroke is a medical emergency, with a high impact on the quality of life of patients suffering from it. Globally, only 5% of stroke patients receive thrombolysis or thrombectomy, despite being the second leading cause of disability and death worldwide. **Objectives:** to review the literature on thrombolysis and mechanical thrombectomy in acute stroke. **Materials and methods:** a bibliographic review of 36 scientific articles, including clinical cases, meta-analysis, guidelines, and observational studies, was carried out in the databases Pubmed, International Stroke Treatment Registry, IntechOpen, Google Scholar, among others. The search was conducted under the following topics: thrombolysis and mechanical thrombectomy in ischemic stroke. **Discussion:** Mechanical thrombectomy is beneficial until 24 hours after the onset of stroke in proximal occlusions of large vessels. According to the studies reviewed, in patients with stroke with basilar artery occlusion, middle cerebral artery and anterior arterial circulation, treated with thrombectomy and/or thrombolysis at 4.5 hours, 6 hours and 24 hours respectively, After the onset of symptoms, there was no significant difference between the use of thrombectomy alone or combined with thrombolysis. In Ecuador, a study has been reported that includes 96 patients, who underwent mechanical thrombectomy, whose effectiveness was evaluated with the modified Rankin scale, showing that, with the use of mechanical thrombectomy, the results are encouraging, suggesting a reduction in disability due to neurological sequelae. **Conclusions:** The early use of fibrinolysis during the first 4.5 hours, in patients with ischemic brain event of large vessels, is effective alone or accompanied by thrombectomy, however, after 4.5 hours, the greatest benefit is observed with mechanical thrombectomy regardless of the use of previous thrombolysis.

Keywords: Thrombectomy, thrombolysis, thrombectomy mechanical, stroke, ischemic stroke.

Introducción

El accidente cerebrovascular agudo o stroke, es una emergencia médica, que se caracteriza por un déficit neurológico focal, el cual puede iniciar con afasia motora, sensitiva o mixta, hemiparesia, paresia braquial o crural y parálisis facial de inicio repentino, teniendo un alto impacto para la salud (1)(2). A nivel mundial solo el 5% de los pacientes con stroke reciben trombólisis o trombectomía, considerando que el stroke es la segunda causa de discapacidad y muerte en todo el mundo (3); con una incidencia del 9% al 15% anuales a nivel mundial, siendo la mortalidad del stroke para mujeres del 30,9% y para los hombres de 38,7%, según datos publicado por la American Heart Association (AHA) en 2019 (4)(5).

La trombólisis, es la lisis de un trombo para recanalización de un vaso obstruido, por medio de la utilización de medicamentos llamados trombolíticos. Mientras que la trombectomía mecánica se lleva a cabo mediante terapia endovascular en pacientes con accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos, ejecutando la extracción del coágulo por medio de hemodinamia. La trombólisis y la trombectomía endovascular se utilizan para intentar reperfundir el cerebro, durante las primeras 4,5 horas posterior a

un accidente cerebrovascular agudo de grandes vasos, no obstante, en pacientes con un tiempo mayor, puede ser necesario neurocirugía endovascular, utilizando trombectomía endoscópica y trombólisis endovascular (6).

La trombectomía mecánica tiene resultados alentadores cuando se trata de trombos de gran tamaño que son resistentes a la disolución trombolítica y que se encuentran en una posición accesible, ocluyendo grandes vasos; mientras que la trombólisis, es la disolución química de trombos de menor tamaño e inaccesibles a la tecnología endovascular, los cuales ocluyen vasos cerebrales medianos y pequeños (7). Se ha demostrado que la trombectomía endovascular es segura y eficaz para el tratamiento de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo, hasta 24 horas después del inicio de los síntomas (8).

La estrategia de abordaje del accidente cerebrovascular isquémico con terapia de fibrinólisis intravenosa combinada con trombectomía mecánica es una estrategia de tratamiento altamente beneficiosa para el accidente cerebrovascular isquémico agudo causado en pacientes con oclusión de grandes vasos (9).

El ingreso en la Unidad de Ictus, junto con las estrategias de perfusión, trombólisis intravenosa

y trombectomía mecánica, son las principales opciones de tratamiento del ictus isquémico agudo (10). La ventana de inicio del tratamiento puede ser: temprana 4,5 horas y tardía hasta 24 horas. Se ha demostrado eficacia del tratamiento para pacientes con obstrucción de grandes vasos cerebrales (11).

El uso de trombólisis durante las 4,5 horas iniciales es una prioridad, para asegurar la eficacia del activador del plasminógeno tisular intravenoso (tPA) (12). Por lo cual, se debe considerar el tiempo puerta aguja, tiempo que transcurre desde la llegada del paciente al hospital y la prescripción del tratamiento trombolítico intravenoso. Este no debe

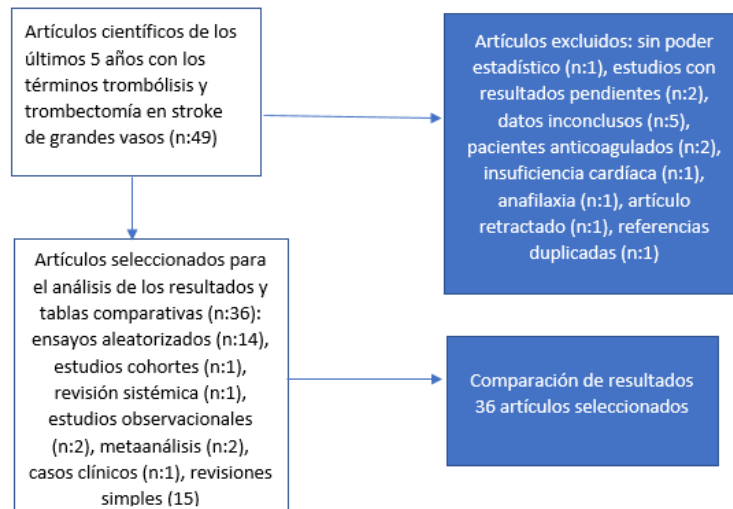
exceder de 45 minutos (13). Los activadores tisulares de plasminógeno se utilizan en dosis de: alteplasa 0.9 mg /kg de peso o tenecteplasa (0,25 mg/kg o 0,40 mg/kg) (14)

El grado de recanalización y reperfusión del vaso obstruidos se mide mediante la escala de Trombólisis en el Infarto Cerebral (TICI) por angiografía, siendo esta la de mayor utilidad. Debido a que no sólo valora recanalización, sino también reperfusión. La trombectomía endovascular se considera exitosa cuando se logra la revascularización a partir de un (TICI)-2B en adelante (15). (ver tabla 1).

Tabla 1: Escala de Trombólisis en el Infarto Cerebral (TICI) por angiografía (16).

TICI 0: oclusión completa, hay ausencia de paso contraste a través de vaso ocluido.
TICI 1: paso filiforme de contraste sin prácticamente llenar ramas distales.
TICI 2: paso de contraste que llenan ramas distales del vaso tratado. Se divide a su vez en: -2A: Reperfundes menos de dos tercios de ramas distales. -2B: Reperfundes más de dos tercios, pero sin ser completo.
TICI 3: Recanalización completa

Figura 1: Diagrama de flujo de la revisión hasta el análisis de la tabla de los resultados



Objetivos: Realizar una revisión bibliográfica sobre trombólisis y trombectomía mecánica en el accidente cerebrovascular agudo.

Materiales y métodos: se realizó una revisión bibliográfica de 36 artículos científicos, incluyendo casos clínicos, metaanálisis, guías y estudios observacionales, en las bases de datos Pubmed, International Stroke Treatment Registry, IntechOpen, Google académico, entre otras. La búsqueda se realizó bajo los siguientes temas: trombólisis y trombectomía mecánica en el accidente cerebrovascular isquémico.

Criterios de inclusión:

1. Los artículos seleccionados fueron en los idiomas español e inglés con el tema trombólisis y trombectomía mecánica en el accidente cerebrovascular agudo.
2. Se buscaron artículos médicos con los términos: trombólisis y trombectomía mecánica en el accidente cerebrovascular agudo, recolectados de los últimos cinco años.

Criterios de exclusión:

- 1.- Estudios de evento cerebro vascular hemorrágico.
- 2.- Artículos científicos de stroke con más de 6 años de publicación.
- 3.- Artículo de trombectomía mecánica o fibrinólisis sin stroke.
- 3.- Estudios experimentales.

Discusión:

En la evaluación inicial del paciente, ante la sospecha de un stroke, es necesario realizar estudios de neuroimagen. La escala diagnóstica de accidente cerebrovascular prehospitalario que más se utiliza es la de Cincinnati, que tiene una sensibilidad del 69 %, especificidad del 78 % y evalúa: trastorno del lenguaje: afasia 1 punto, asimetría facial 1 punto, déficit motor 1 punto (17-18).

La terapia endovascular con trombectomía mecánica es beneficiosa hasta 24 horas después del inicio del accidente cerebrovascular en pacientes con oclusiones proximales de grandes vasos (19). Entre los pacientes con accidente cerebrovascular debido a la oclusión de la arteria basilar que se presentaron de 6 a 24 horas después del inicio de los síntomas, la trombectomía condujo a un mayor porcentaje con buen estado funcional a los 90 días

que la terapia médica, pero se asoció con complicaciones del procedimiento y más hemorragias cerebrales (20).

Teivane A y colaboradores en un estudio observacional realizado en el año 2022 encontraron que 110 pacientes con oclusión de la arteria basilar fueron trombolizados con tenecteplasa y con alteplasa antes de la terapia endovascular y se produjo una reperfusión >50 % en el 26 % de los pacientes trombolizados con tenecteplasa, frente al 7 % de los trombolizados con alteplasa, los pacientes con tenecteplasa tuvieron un tiempo puerta aguja 40-70 minutos versus 51-185 minutos para el grupo alteplasa (21).

Entre los pacientes con accidente cerebrovascular agudo por oclusión de grandes vasos, la trombectomía mecánica sola, en comparación con la trombólisis intravenosa combinada no logró demostrar diferencias significativas con respecto al resultado funcional favorable. Se obtuvo un resultado favorable en 60 pacientes (59,4 %) en el grupo de trombectomía mecánica sola y en 59 pacientes (57,3 %) en el grupo de trombólisis intravenosa combinada más trombectomía mecánica (22).

La trombectomía mecánica sola, o combinada con trombólisis intravenosa, dentro de las 4,5 horas del inicio de los síntomas en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico han demostrado buenos resultados (23).

En dos ensayos aleatorizados realizados en 240 pacientes, obtuvieron como resultado: que la terapia combinada tiene mayores tasas de éxito. En otro estudio de 145 sujetos, de los cuales 70 fueron sometidos a terapia endovascular directa y 75 fueron tratados con terapia combinada, obtuvieron como resultados que la independencia funcional a los 3 meses fue más frecuente en sujetos con terapia combinada en comparación con los pacientes que recibieron trombectomía sola. (24)(25).

Un ensayo aleatorizado en 1586 pacientes, de los cuales 327 fueron asignados al grupo de trombectomía sola y 329 al grupo de terapia combinada, demuestra que la trombectomía endovascular sola, no fue inferior a la combinación de alteplasa intravenosa y trombectomía endovascular con respecto al resultado primario (26).

La Puntuación de la escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de la

Salud (NIHSS) nos permite evaluar el déficit neurológico y la respuesta al tratamiento de reperfusión, ya que utiliza signos clínicos que pueden ser medidos cada 15 minutos en una unidad de ictus y así podemos valorar la evolución (27).

En Ecuador, se realizó un estudio retrospectivo y analítico de una serie de 96 pacientes, en un periodo comprendido entre 2013 y 2020, en pacientes con diagnóstico de ictus isquémico, a los que se les realizó trombectomía mecánica. La efectividad del tratamiento fue evaluada con la escala de Rankin modificada valora el grado de discapacidad obteniendo los siguientes resultados: con un resultado de: 31 pacientes (32.3%) con Rankin 0 normal, 40 pacientes (41.7%) con discapacidad leve aislada entrando en la categoría de Rankin 1 y 11 pacientes (11.5%) con Rankin 2. De igual manera se registró 4 pacientes (4.1%) con Rankin 3, 6 pacientes (6.3%) con Rankin 5, presentando complicación con transformación a hemorrágica sin recuperación alguna de su sintomatología y, 4 pacientes (4,1%). dentro del Rankin 6, significando la muerte. Permitiendo concluir que, los resultados del presente estudio son alentadores, sobre todo al reducir la incapacidad por secuelas neurológicas.

Conclusión.

La utilización temprana de fibrinólisis durante las primeras 4,5 horas, en pacientes con evento cerebrovascular isquémico de grandes vasos, es efectiva sola o acompañada de trombectomía, no obstante, transcurrido las 4.5 horas, el mayor beneficio se observa con la trombectomía mecánica independientemente del uso de la trombólisis previa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

- 1.- Grönberg A, Henriksson I, Stenman M, Lindgren AG. Incidence of Aphasia in Ischemic Stroke. *Neuroepidemiology*. 2022;56(3):174-182. doi: 10.1159/000524206.
- 2.- Panuganti KK, Tadi P, Lui F. Transient Ischemic Attack. 2022 Jul 18. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29083778.

- 3.- Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*. 2021 Nov 16;97(20 Suppl 2):S6-S16. doi: 10.1212/WNL.0000000000012781.
- 4.- Dawson J, Béjot Y, Christensen LM, De Marchis GM, Dichgans M, Hagberg G, Heldner MR, Millionis H, Li L, Pezzella FR, Taylor Rowan M, Tiu C, Webb A. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2022 Sep;7(3):I-II. doi: 10.1177/23969873221100032.
- 5.- Cande V, Justin S, Katherine M, et al. Decline in Stroke Mortality in the United States, 1975-2019: Impact of Obesity Among Women and Men. *Circulation*. 2021;144:A11637. https://doi.org/10.1161/circ.144.suppl_1.11637
- 6.- Hidalgo Acosta JA, Aldean Aguirre GL, Chávez Flores HD, López Cruz KI, Sotomayor Lucas VG, Erazo Morcu MP, Jimenez Carrera JO, Arevalo Guerrero A, Ñauñay Otáñez MA. Fibrinólisis intravenosa con alteplasa en un paciente joven con ictus isquémico agudo asociado a coartación de aorta. *MedicienciasUTA [Internet]*. 1 de julio de 2022 [citado 22 de enero de 2023];6(3):110-8. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/medi/article/view/1696>
- 7.- Saver JL, Adeoye O. Intravenous Thrombolysis Before Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *JAMA*. 2021 Jan 19;325(3):229-231. doi: 10.1001/jama.2020.22388.
- 8.- Albers GW. Thrombolysis before Thrombectomy - To Be or DIRECT-MT? *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):2045-2046. doi: 10.1056/NEJMe2004550.
- 9.- Sheth SA, Lee S, Warach SJ, Gralla J, Jahan R, Goyal M, Nogueira RG, Zaidat OO, Pereira VM, Siddiqui A, Lutsep H, Liebeskind DS, McCullough LD, Saver JL. Sex Differences in Outcome After Endovascular Stroke Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Sep;50(9):2420-2427. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023867.
- 10.- Zini A. Reperfusion therapies in acute ischemic stroke. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2019 May;20(5):279-288. Italian. doi: 10.1714/3151.31320.

- 11.- Xiong Y, Manwani B, Fisher M. Management of Acute Ischemic Stroke. *Am J Med.* 2019 Mar;132(3):286-291. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.10.019.
- 12.- Lin MP, Prasad K. Tenecteplase Prior to Mechanical Thrombectomy: Ready for Prime Time? *Neurology.* 2021 Mar 2;96(9):413-414. doi: 10.1212/WNL.00000000000011519.
- 13.- Sawyer RN. Intravenous Tissue Plasminogen Activator for Large Vessel Ischemic Stroke - Is There Still a Role? *Neurosurgery.* 2019 Jul 1;85(suppl_1):S34-S37. doi: 10.1093/neuros/nyz083.
- 14.- Jolugbo P, Ariëns RAS. Thrombus Composition and Efficacy of Thrombolysis and Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2021 Mar;52(3):1131-1142. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032810.
- 15.- Jang KM, Nam TK, Ko MJ, Choi HH, Kwon JT, Park SW, Byun JS. Thrombolysis in Cerebral Infarction Grade 2C or 3 Represents a Better Outcome than 2B for Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Network Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2020 Apr;136:e419-e439. doi: 10.1016/j.wneu.2020.01.020.
- 16.- Rizvi A, Seyedsaadat SM, Murad MH, Brinjikji W, Fitzgerald ST, Kadirvel R, Rabinstein AA, Kallmes DF. Redefining 'success': a systematic review and meta-analysis comparing outcomes between incomplete and complete revascularization. *J Neurointerv Surg.* 2019 Jan;11(1):9-13. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-013950.
- 17.- Crowe RP, Myers JB, Fernandez AR, Bourn S, McMullan JT. The Cincinnati Prehospital Stroke Scale Compared to Stroke Severity Tools for Large Vessel Occlusion Stroke Prediction. *Prehosp Emerg Care.* 2021 Jan-Feb;25(1):67-75. doi: 10.1080/10903127.2020.1725198.
- 18.- Richards CT, Huebinger R, Tataris KL, Weber JM, Eggers L, Markul E, Stein-Spencer L, Pearlman KS, Holl JL, Prabhakaran S. Cincinnati Prehospital Stroke Scale Can Identify Large Vessel Occlusion Stroke. *Prehosp Emerg Care.* 2018 May-Jun;22(3):312-318. doi: 10.1080/10903127.2017.1387629.
- 19.- Xiong Y, Wakhloo AK, Fisher M. Advances in Acute Ischemic Stroke Therapy. *Circ Res.* 2022 Apr 15;130(8):1230-1251. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319948.
- 20.- Tudor G, Chuanhui Li, Longfei Wu, et al. Trial of Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med* 2022; 387:1373-1384.
- 21.- Teivane A, Jurjāns K, Vētra J, Grigorjeva J, Kupcs K, Masiliūnas R, Miglāne E. Tenecteplase or Alteplase Better in Patients with Acute Ischemic Stroke Due to Large Vessel Occlusion: A Single Center Observational Study. *Medicina (Kaunas).* 2022 Aug 28;58(9):1169. doi: 10.3390/medicina58091169.
- 22.- Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Takayama Y, Kamiya Y, Shigeta K, Okubo S, Hayakawa M, Ishii N, Koguchi Y, Takigawa T, Inoue M, Naito H, Ota T, Hirano T, Kato N, Ueda T, Iguchi Y, Akaji K, Tsuruta W, Miki K, Fujimoto S, Higashida T, Iwasaki M, Aoki J, Nishiyama Y, Otsuka T, Kimura K; SKIP Study Investigators. Effect of Mechanical Thrombectomy Without vs With Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke: The SKIP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Jan 19;325(3):244-253. doi: 10.1001/jama.2020.23522.
- 23.- Turc G, Tsivgoulis G, Audebert HJ, Boogaarts H, Bhogal P, De Marchis GM, Fonseca AC, Khatri P, Mazighi M, Pérez de la Ossa N, Schellinger PD, Strbian D, Toni D, White P, Whiteley W, Zini A, van Zwam W, Fiehler J. European Stroke Organisation (ESO)-European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion. *J Neurointerv Surg.* 2022 Mar;14(3):209. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-018589.
- 24.- Young-Saver DF, Gornbein J, Starkman S, Saver JL. Magnitude of Benefit of Combined Endovascular Thrombectomy and Intravenous Fibrinolysis in Large Vessel Occlusion Ischemic Stroke. *Stroke.* 2019 Sep; 50(9):2433-2440. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023120.
- 25.- Saver JL, Adeoye O. Intravenous Thrombolysis Before Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *JAMA.* 2021 Jan 19;325(3):229-231. doi: 10.1001/jama.2020.22388.

- 26.- Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, Peng Y, Han H, Wang J, Wang S, Yin C, Liu S, Wang P, Fang Q, Shi H, Yang J, Wen C, Li C, Jiang C, Sun J, Yue X, Lou M, Zhang M, Shu H, Sun D, Liang H, Li T, Guo F, Ke K, Yuan H, Wang G, Yang W, Shi H, Li T, Li Z, Xing P, Zhang P, Zhou Y, Wang H, Xu Y, Huang Q, Wu T, Zhao R, Li Q, Fang Y, Wang L, Lu J, Li Y, Fu J, Zhong X, Wang Y, Wang L, Goyal M, Dippel DWJ, Hong B, Deng B, Roos YB, WEM, Majoie CBLM, Liu J; DIRECT-MT Investigators. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med.* 2020 May 21;382(21):1981-1993. doi: 10.1056/NEJMoa2001123.
- 27.- Kazi SA, Siddiqui M, Majid S. Stroke Outcome Prediction Using Admission Nihss In Anterior And Posterior Circulation Stroke. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2021 Apr-Jun;33(2):274-278.
- 28.- Seners P, Oppenheim C, Turc G, Albucher JF, Guenego A, Raposo N, Christensen S, Calvière L, Viguier A, Darcourt J, Januel AC, Mlynash M, Sommet A, Thalamas C, Sibon I, Rousseau V, Tournias T, Menegon P, Bonneville F, Mazighi M, Charron S, Legrand L, Cognard C, Albers GW, Baron JC, Olivot JM; FRAME investigators. Perfusion Imaging and Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke with Large Core. *Ann Neurol.* 2021 Sep;90(3):417-427. doi: 10.1002/ana.26152.
- 29.- Huu An N, Dang Luu V, Duy Ton M, Anh Tuan T, Quang Anh N, Hoang Kien L, Tat Thien N, Viet Phuong D, Minh Duc N. Thrombectomy Alone versus Bridging Therapy in Acute Ischemic Stroke: Preliminary Results of an Experimental Trial. *Clin Ter.* 2022 Apr 4;173(2):107-114. doi: 10.7417/CT.2022.2403.
- 30.- Zi W, Qiu Z, Li F, Sang H, Wu D, Luo W, Liu S, Yuan J, Song J, Shi Z, Huang W, Zhang M, Liu W, Guo Z, Qiu T, Shi Q, Zhou P, Wang L, Fu X, Liu S, Yang S, Zhang S, Zhou Z, Huang X, Wang Y, Luo J, Bai Y, Zhang M, Wu Y, Zeng G, Wan Y, Wen C, Wen H, Ling W, Chen Z, Peng M, Ai Z, Guo F, Li H, Guo J, Guan H, Wang Z, Liu Y, Pu J, Wang Z, Liu H, Chen L, Huang J, Yang G, Gong Z, Shuai J, Nogueira RG, Yang Q; DEVT Trial Investigators. Effect of Endovascular Treatment Alone vs Intravenous Alteplase Plus Endovascular Treatment on Functional Independence in Patients With Acute Ischemic Stroke: The DEVT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Jan 19;325(3):234-243. doi: 10.1001/jama.2020.23523.
- 31.- Turk AS 3rd, Siddiqui A, Fifi JT, De Leacy RA, Fiorella DJ, Gu E, Levy EI, Snyder KV, Hanel RA, Aghaebrahim A, Woodward BK, Hixson HR, Chaudry MI, Spiotta AM, Rai AT, Frei D, Almandoz JED, Kelly M, Arthur A, Baxter B, English J, Linfante I, Fargen KM, Mocco J. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019 Mar 9;393(10175):998-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30297-1.
- 32.- Pirson FAV, Boodt N, Brouwer J, Bruggeman AAE, den Hartog SJ, Goldhoorn RB, Langezaal LCM, Staals J, van Zwam WH, van der Leij C, Brans RJB, Majoie CBLM, Coutinho JM, Emmer BJ, Dippel DWJ, van der Lugt A, Vos JA, van Oostenbrugge RJ, Schonewille WJ; MR CLEAN Registry Investigators†. Endovascular Treatment for Posterior Circulation Stroke in Routine Clinical Practice: Results of the Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands Registry. *Stroke.* 2022 Mar;53(3):758-768. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034786.
- 33.- Martini M, Mocco J, Turk A, Siddiqui AH, Fiorella D, Hanel RA, Woodward K, Rai A, Frei D, Delgado Almandoz JE, Kelly ME, Peeling L, Arthur AS, Baxter B, English J, Linfante I, De Leacy R. 'Real-world' comparison of first-line direct aspiration and stent retriever mechanical thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke in the anterior circulation: a multicenter international retrospective study. *J Neurointerv Surg.* 2019 Oct;11(10):957-963. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014624.
- 34.- Zhao QS, Li W, Li D, Liu T, Wang JH, Gao Y, Yi L, Zhao RK. Clinical treatment efficiency of mechanical thrombectomy combined with rhPro-UK thrombolysis for acute moderate/severe cerebral infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Sep;22(17):5740-5746. doi: 10.26355/eurrev_201809_15842.
- 35.- Thorén M, Dixit A, Escudero-Martínez I, Gdovinová Z, Klecka L, Rand VM, Toni D, Vilionskis A, Wahlgren N, Ahmed N. Effect of

Recanalization on Cerebral Edema in Ischemic Stroke Treated With Thrombolysis and/or Endovascular Therapy. *Stroke*. 2020 Jan;51(1):216-223. doi:

10.1161/STROKEAHA.119.026692.

36.- Achi J, Rodríguez C, Cueva J. "Manejo de enfermedad vascular oclusiva mediante trombectomía mecánica y/o aspiración." *Revista Medicina e Investigación Clínica Guayaquil* 1.1 (2020): 27-32.

Artículo de revisión

Revisión sistemática sobre los eventos trombóticos en pacientes con COVID-19
Systematic review on thrombotic events in patients with COVID-19.

Ávila Flores Daniela Estefanía *, Sigüenza Orellana Juan Patricio **, Hugo Merino Gabriel Aníbal***

*Universidad Católica de Cuenca, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8182-413X>

**Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3170-4874>

***Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2817-5473>

jsiguenza@ucacue.edu.ec

Recibido: 15 de marzo del 2023

Revisado: 18 de mayo del 2023

Aprobado: 23 de junio del 2023

Resumen.

Introducción: El nuevo coronavirus Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causa inflamaciones sistémicas, que rayan en el orden de aumentar las citosinas proinflamatorias. **Objetivo:** Determinar los eventos trombóticos y su impacto en el curso clínico de pacientes con COVID-19. **Materiales y métodos:** Este estudio observacional, descriptivo utilizó una revisión bibliográfica de estudios científicos; con los siguientes criterios de inclusión; idioma inglés o español, con divulgación en los años 2020 y 2021, referentes a eventos trombóticos. **Resultados:** Como principal resultado se determinó con el 86,21% de resultados concluyentes una relación positiva entre el desarrollo de eventos trombóticos y mayor índice de gravedad, siendo estos: la embolia pulmonar, tromboembolismo venoso, coagulación intravascular diseminada y las trombosis arteriales. Para reconocer el impacto clínico causado por estos eventos en los pacientes, el principal biomarcador que establece relevancia clínica con el estado protrombótico es el dímero D, sugiriendo su monitorización secuencial. **Conclusión:** Existe una asociación positiva entre los eventos trombóticos y el curso clínico agravado de la enfermedad por COVID-19, con una progresión hacia severidad en hasta el 93,10 % de los pacientes que desarrollan eventos trombóticos.

Palabras clave: COVID-19, trombosis, coronavirus, coágulo, eventos trombóticos.

Abstract

Introduction: The novel coronavirus Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causes systemic inflammations, bordering on the order of increasing proinflammatory cytokines. **Objective:** To determine thrombotic events and their impact on the clinical course of patients with COVID-19. **Materials and methods:** This observational, descriptive study used a bibliographic review of scientific studies; with the following inclusion criteria; English or Spanish language, with dissemination in the years 2020 and 2021, referring to thrombotic events. **Results:** As main result, 86.21% of conclusive results showed a positive relationship between the development of thrombotic events and higher severity index, being these: pulmonary embolism, venous thromboembolism, disseminated intravascular coagulation and arterial thrombosis. To recognize the clinical impact caused by these events in patients, the main biomarker that establishes clinical relevance with the prothrombotic state is D-dimer, suggesting its sequential monitoring. **Conclusion:** There is a positive association between thrombotic events and the aggravated clinical course of COVID-19 disease, with progression to severity in up to 93.10% of patients who develop thrombotic events.

Keywords: COVID-19, thrombosis, coronavirus, clot, thrombotic events.

Introducción

El nuevo coronavirus síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causa inflamaciones sistémicas, que rayan en el orden de aumentar las citosinas proinflamatorias tales como: interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que desencadenan una serie de mecanismos subyacentes que producen estados protrombóticos como consecuencia de una desregulación de diversos factores (1).

El SARS-CoV-2 determinó una nueva enfermedad denominada COVID-19, así mismo se desarrollaron algunos marcadores específicos en esta patología que es preciso considerar como predictores de gravedad, entre los cuales destacan el dímero D, alteraciones en el tiempo de la proteína protrombina, alteraciones en el tiempo parcial de la tromboplastina, recuento plaquetario, entre otros (2).

Precisando el valor predictivo de las alteraciones de coagulación se podría modificar el curso clínico de la enfermedad, lo que a su vez permitirá al personal médico tomar decisiones más acertadas con respecto al método terapéutico a usar en estos pacientes, identificar el momento indicado para iniciar anticoagulación, el uso o no de terapias profilácticas; son una serie de preguntas que hasta la actualidad no se encuentran totalmente respondidas (3).

Con base en lo anteriormente descrito se formula como objetivo general de esta revisión sistemática el determinar los eventos trombóticos y su impacto en el curso clínico de pacientes con COVID-19.

Material y métodos

Fuentes de información

En este estudio observacional y de alcance descriptivo, se utilizó como recurso las bases de datos de bibliotecas digitales como Scopus y la Biblioteca Nacional de Medicina en EE. UU (PubMed), así como también la base de datos regional Scielo, para la búsqueda de la información respectiva. Además, en la plataforma de búsqueda ResearchGate y Google Scholar. Con el apoyo en las siguientes palabras claves: COVID-19, trombosis, coronavirus, coágulo, eventos trombóticos.

Estrategia de búsqueda

Para el marco teórico se incluyó literatura gris es decir guías de práctica clínica, publicaciones, informes científicos; por su parte para el análisis

comparativo y obtención de resultados se tomó en consideración artículos científicos, presentación de casos, revisiones sistemáticas, meta-análisis, con referencia significativa al tema, con fecha de divulgación 2020 y 2021. Se verificó previamente que los estudios se encuentren publicados en revistas académicas con calificación de cuartil 1-2, medidas a través del portal Scimago Journal & Country Rank (SJR). Se tomó como criterios de exclusión estudios, artículos científicos, revisiones bibliográficas referentes a COVID-19 que tengan aplicación en otras complicaciones que no sean alteraciones trombóticas, estudios que analicen pacientes pediátricos o que no sean realizados en humanos y bibliografía que no se encuentre en el idioma inglés o español y que pertenezcan a revistas académicas ubicadas en cuartil 3-4 según la clasificación SJR.

Proceso de selección de los estudios

Una vez realizada la búsqueda inicial y obtenida la información necesaria para la revisión, se procedió a organizarla de acuerdo a la relevancia y pertinencia de la misma con relación al tema de estudio, para esto se creó una base de los artículos incluidos para el análisis con la ayuda del gestor bibliográfico Mendeley. Posteriormente se efectuó un análisis crítico de la información considerando el texto completo de cada documento para ordenarlos de acuerdo a su importancia. Obteniendo un registro adicional de las conclusiones y recomendaciones de cada investigación incluida en este trabajo, se procedió a compararlos en una tabla dinámica de Microsoft Excel de acuerdo a los objetivos planteados previamente, y así se obtuvo un resultado concluyente que evalúa la aparición de eventos trombóticos y su impacto en el curso clínico de pacientes con COVID-19. Cabe mencionar que esta revisión es fruto de un proyecto de investigación para titulación en pregrado realizado por los mismos autores.

Se identificaron inicialmente 123 estudios en las bases de datos antes descritas con referencia a eventos trombóticos asociados a la COVID-19, después de clasificarlos de acuerdo al lugar de obtención se determinó un número de 9 artículos duplicados los cuales fueron eliminados, se procedió a la revisión del título y lectura del texto completo para constatar el cumplimiento de los criterios de selección preestablecidos, excluyendo 85 artículos. Lo que resultó en una muestra final de

29 artículos científicos, revisiones bibliográficas, estudios de casos y guías de práctica clínica, proceso que se puede observar en la figura 1.

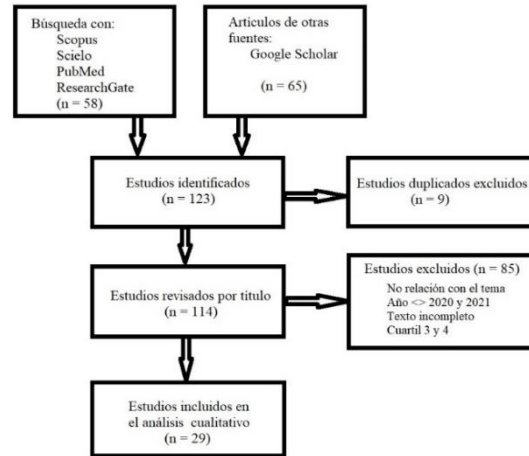


Figura 1 Identificación y selección de artículos seleccionados para el presente estudio
Fuente: Elaboración propia



Figura 2 Análisis de la selección de artículos de acuerdo a plataformas y objetivos
Fuente: Elaboración propia

Resultados

En base a la muestra final de los 29 artículos, se estableció la relación con los tres objetivos de este estudio, 25 estudios describieron los eventos trombóticos presentes en el curso de COVID-19 y establecieron relación clínica con la misma, en 28 de ellos se encontró relación entre el mayor índice

de gravedad y la presencia de alteraciones en marcadores de laboratorio, finalmente solo 6 artículos proporcionaron una directriz de monitoreo de estos biomarcadores (Figura 2).

Para facilitar la exposición de los resultados se realizó una subdivisión en tres ámbitos acorde a los

objetivos, dentro del análisis se encontraron ciertas contradicciones entre algunos estudios, pero se tomó como resultado positivo al factor encontrado mayoritariamente, utilizando la frecuencia absoluta.

Eventos trombóticos y su relación con el índice de gravedad. - La replicación y diseminación del SARS-CoV-2 en la circulación sistémica conduce a manifestaciones extrapulmonares por el estado inflamatorio y de hipercoagulabilidad presente, que desempeña un rol fundamental en la progresión de la patología con complicaciones trombóticas (4). Del total de estudios incluidos (29 artículos) para

esta revisión cualitativa, 25 de ellos (86,21 %) indicaron asociación entre el desarrollo de eventos trombóticos y el mayor índice de gravedad de los pacientes, como se puede visualizar en la figura 3. Entre los eventos trombóticos destacados se encontró embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, coagulación vascular diseminada, en menor frecuencia trombosis arteriales como ictus isquémicos y trombosis miocárdicas, descrito en la tabla 1.

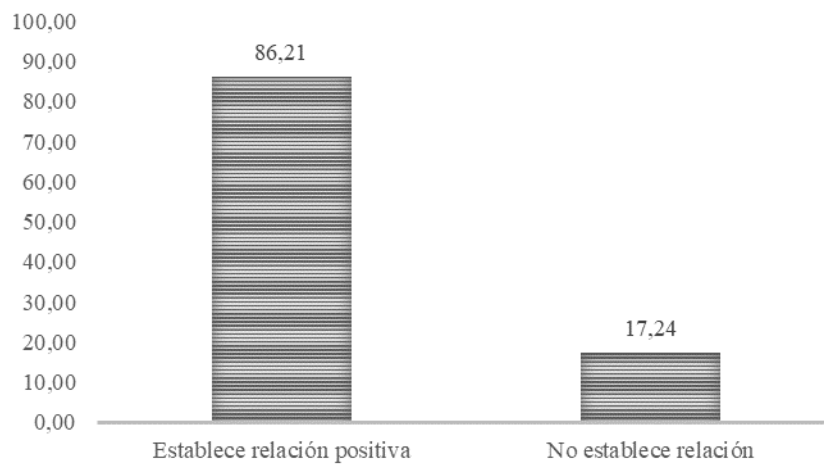


Figura 3 Relación entre eventos trombóticos e índice de gravedad de COVID-19
Fuente: Elaboración propia

Tabla 1
Estudios que se ajustan al objetivo 1

Autor	n	Revista	Relación	Eventos trombóticos
Bikdeli et al (5)		Journal of American College Cardiology	Las enfermedades trombóticas pueden ser factores precedentes o complicaciones incidentes en pacientes con COVID-19	TEVEP
Magro et al (6)	8	Translational Research	El coronavirus-2 asociado al síndrome de dificultad respiratoria aguda grave	
Rodríguez et al (7)	43	Medicina Intensiva	Pacientes con mayor riesgo: hipertensión, obesidad, diabetes mellitus, EPOC, cardiopatía isquémica	
Shi et al (8)		J Mol Cell Cardiol	Eventos trombóticos y COVID-19	EP, VTE

Yin et al (9)	553	J Thromb Thrombolysis	Coagulopatía y COVID-19	
Acevedo et al (10)		Acta médica colombiana	Coagulopatía	EP
Deza et al (11)	164	Revista chilena de enfermedades respiratorias	Factores de riesgo clínico	TEP
Gómez et al (12)	14	Angiología	Trombosis arterial periférica	EDEV
San Norberto et al (13)		Angiología	Tromboembolia venosa y COVID-19	EDEV
Porres et al (14)		Cir y Cir	Tromboembolia venosa y COVID-19	TEV
Becker, Richard (15)		J Thromb Thrombolysis	Coagulopatía y COVID-19	TVP, EP, CID
Bompard et al (16)	137	European Respiratory Journal	Neumonía	EP, TVP
Carrillo et al (17)		Cir y Cir	Coagulopatía y COVID-19	TVP, CID, TEP, ECV, SCA
Guillermo et al (18)		Archivos de cardiología de México	Coagulopatía y COVID-19	EDEV
Iba et al (19)		J Thromb Thrombolysis	Coagulopatía y COVID-19	TEV
Klok et al (20)	184	Thrombosis Research	Coagulopatía y COVID-19	TEV, ETP, EP
Lippi et al (21)	1779	Clinica Chimica Acta	Coagulopatía y COVID-19	
Liu et al (4)		Frontiers in Cardiovascular Medicine	Trombosis y coagulopatía	TVP
Miesbach et al (22)		Clin Appl Thromb	Coagulopatía y COVID-19	TVP, EP
Middeldorp et al (23)	198	Journal of Thrombosis and Haemostasis	Coagulopatía y COVID-19	TEV

Mitra et al (24)		Ann Acad Med Singapore	Coagulopatía y COVID-19	
Ranucci et al (25)	16	J Thromb Haemost	Coagulopatía y COVID-19	
Spyropoulos et al (26)		J Thromb Haemost	Coagulopatía y COVID-19	TEV
Tang et al (27)	449	J Thromb Haemost	Coagulopatía y COVID-19	TEV
Toor et al (28)	3	Hosp Pharm	Coagulopatía y COVID-19	TEV

Fuente: Elaboración propia

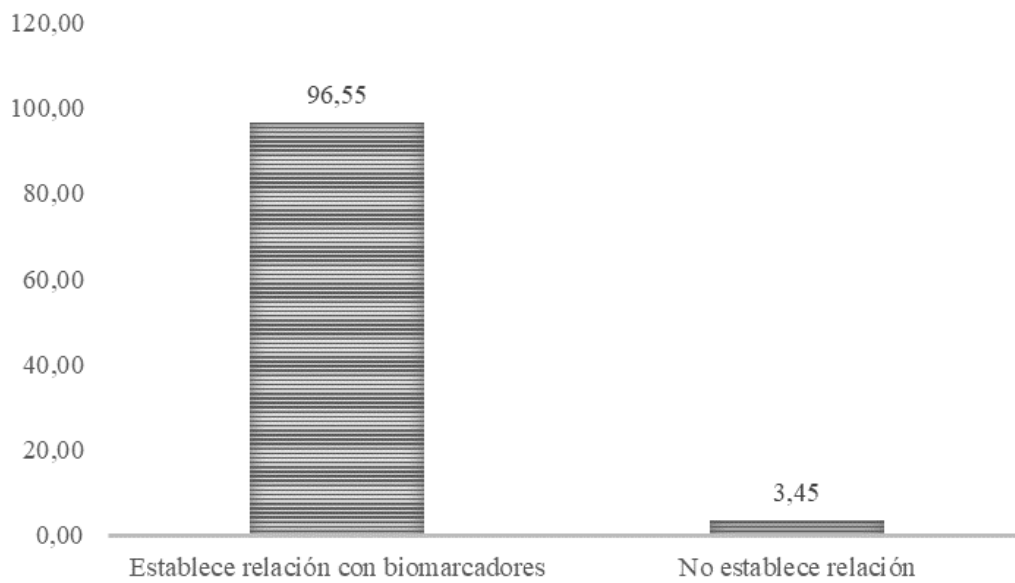


Figura 4 Relación entre biomarcadores e índice de gravedad de COVID 19

Fuente: Elaboración propia

Biomarcadores encontrados que pueden usarse como predictores del estado protrombótico. - De la evidencia encontrada se derivó que en la coagulopatía asociada a COVID-19 existe un patrón, es generalmente procoagulante, con aumento de diferentes marcadores. Del total de estudios incluidos (29 artículos) para esta revisión

cualitativa, se identificaron 28 artículos (96.55%) que establecieron asociación entre alteraciones de laboratorio y gravedad en el estadio clínico de la enfermedad, y solamente un estudio (3,45%) no mostró tal asociación, como se puede observar en la figura 4.

Entonces se encontró en orden de frecuencia absoluta en primer lugar la elevación de dímero D, tiempo de protrombina y fibrinógeno, seguido de una disminución del recuento plaquetario, aumento del tiempo parcial de tromboplastina, aumento de

lactato deshidrogenasa, disminución del recuento de linfocitos, entre otros, lo que se puede analizar en el gráfico de frecuencia relativa porcentual de la figura 5 y con mayor detalle en la tabla 2.

Tabla 2
Estudios que se ajustan al objetivo 2

Autor	n	Revista	Biomarcadores
Bikdeli et al (5)		Journal of American College Cardiology	Contador de plaquetas, dímero D, Tiempo tromboplastina, Troponina, elevación LDH, IL-6
Huang et al (29)	41	The Lancet	Contador de linfocitos, Contador plaquetas, Hemoglobina, Tiempo protromboplastina, dímero D, Albumina, Lactato dehidrogenizado, tiempo de protrombina, procalcitonina, troponina
Magro et al (6)	8	Translational Research	Dímero D elevado, IL-6, fibrinógeno
Rodríguez et al (7)	43	Medicina Intensiva	Dímero D, LDH, Plaquetas, linfocitos, PCR, procalcitonina, leucocitos
Shi et al (8)		J Mol Cell Cardiol	Dímero D, plaquetario, disminución fibrinógeno, fibrinógeno, tiempo protrombina, tiempo parcial tromboplastina, incremento de LDH, IL-6 elevado
Yin et al (9)	553	Journal of Thrombosis and Thrombolysis	Recuento de plaquetas y dímero D
Acevedo et al (10)		Acta médica colombiana	Aumento en la proteína C, en el dímero D, Linfocitopenia, IL-6 elevado, antecedentes personales o familiares, gestación, antecedentes trombóticos, cirugía reciente, Trombofilia biológica, Terapia hormonal sustitutiva
Deza et al (11)	164	Revista chilena de enfermedades respiratorias	Dímero D elevado, disminución de linfocitos
Gómez et al (12)	14	Angiología	Dímero D elevado, troponina, leucocitos, PCR, LDH
San Norberto et al (13)		Angiología	Incremento en dímero D
Porres et al (14)		Cir y Cir	Elevado dímero D, degradación de fibrina, prolongación de TP, TPT activada

Becker, Richard (15)		J Thromb Thrombolysis	Tiempo protrombina, tiempo tromboloplastina parcial, fibrinógeno, disminución de fibrinógenos, dímero D, contador de plaquetas, antitrombina, incremento en el factor de Von Willebrand
Bompard et al (16)	137	European Respiratory Journal	Elevado dímero D
Carrillo et al (17)		Cir y Cir	Dímero D
Guillermo et al (18)		Archivos de cardiología de México	Recuento plaquetario, prolongación del tiempo de protrombina, fibrinógeno, dímero D
Iba et al (19)		J Thromb Haemost	Biomarcadores hemostáticos: aumento del dímero D, degradación de la fibrina/fibrinógeno, sepsis bacteriana/CID, prolongación de TP, TPT activada, disminución de la antitrombina, trombocitopenia
Klok et al (20)	184	Thrombosis Research	Prolongación de TP, TPT activada
Lippi et al (21)	1779	Clinica Chimica Acta	Trombocitopenia
Liu et al (4)		Frontiers in Cardiovascular Medecine	Elevado dímero D, incremento en TCP, trombocitopenia
Miesbach et al (22)		Clin Appl Thromb	Elevado dímero D, trombocitopenia, alanina transaminasa
Middeldorp et al (23)	198	Journal of Thrombosis and Haemostasis	Dímero D, control plaquetario
Mitra et al (24)		Ann Acad Med Singapore	Recuento de plaquetas y dímero D, PT, APTT, fibrinógeno
Ranucci et al (25)	16	J Thromb Haemost	Plaquetas, fibrinógeno, dímero D, hiperfibrinogenemia
Shi et al (30)	42	Clin Transl Sci	INR
Spyropoulos et al (26)		J Thromb Haemost	Elevado dímero D, fibrinógeno
Tang et al (27)	449	J Thromb Haemost	Dímero D, protrombina y plaquetas
Toor et al (28)	3	Hosp Pharm	Dímero D, fibrinógeno
Zhang et al (31)	143	Circulation	dímero D, protrombina y plaquetas, alanina transaminasa, aspartato transaminasa

Fuente: Elaboración propia

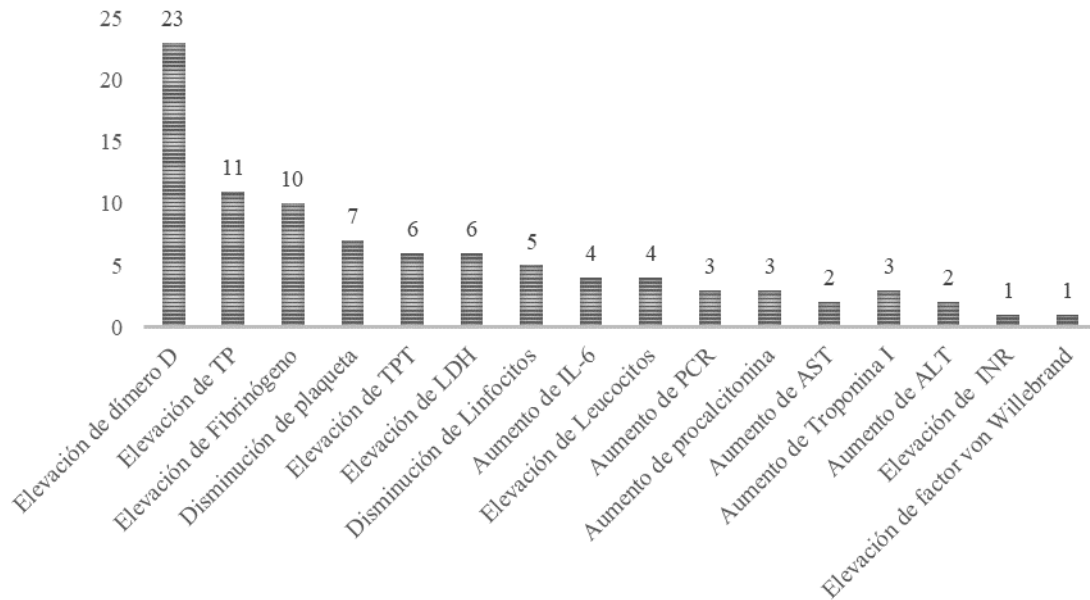


Figura 5 Frecuencia relativa de biomarcadores

Fuente: Elaboración propia

Abreviaturas: TP (Tiempo de Protrombina) TPT (Tiempo de tromboplastina parcial) LDH (Lactato deshidrogenasa) IL6 (Interleucina) PCR (Reacción en cadena de polimerasa) AST (Aspartato aminotransferasa) ALT (Alaninaamino transferasa) INR (International normalized ratio)

Del total de estudios incluidos (29 artículos) en esta revisión, prioritariamente se encontró la elevación de dímero D como factor predictor de gravedad, con relación positiva determinada en 23 estudios (79,31%). El valor medio de este biomarcador es 500 ng/mL, pero se consideró que su elevación

marcada (4 o más veces superiores al normal) mostró asociación con la progresión de la enfermedad de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (2) y con la muerte (10).

Directriz de monitoreo de los biomarcadores. - Del total de estudios incluidos (29 artículos) en esta revisión, se determinó que solamente 6 estudios (20,68%) proporcionaron una directriz para monitorización de los biomarcadores, considerando que poseen implicaciones potenciales para el pronóstico del curso clínico de la enfermedad, como se puede apreciar en la figura 6.

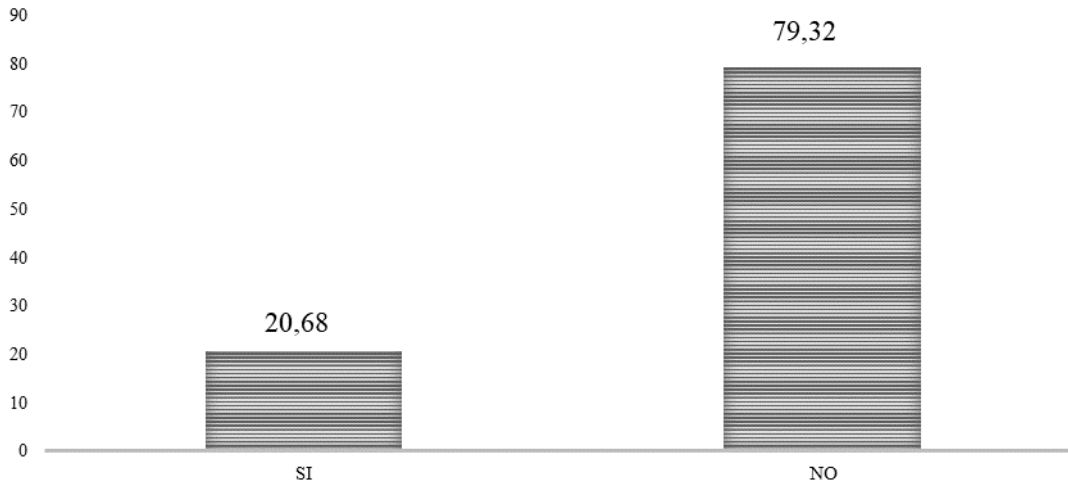


Figura 6 Proporción de directriz de monitoreo de biomarcadores

Fuente: Elaboración propia

En pacientes que mostraron factores de riesgo y con sospecha de COVID-19 se recomendó pedir una valoración de dímero D al ingreso hospitalario (2). Si su valor es superior a 1000 ng/mL se sugirió realizar un seguimiento cada 24 a 48 horas, así como al tiempo de protrombina, fibrinógeno y hemograma. Para pacientes con valor inferior al indicado se recomendó el seguimiento cada 72 horas y según curso clínico (10). Para los pacientes en unidad de cuidados intensivos (UCI) se consideró realizar la monitorización de estos marcadores cada 24 o menos dependiendo de la evolución clínica, y acompañado de la escala de valoración falla aguda de sistema de órganos (SOFA) (13).

Discusión

La disfunción endotelial inducida por el virus SARS-CoV-2 produce un incremento en la generación de trombina y disminución de la fibrinólisis ubicando la paciente en un estado de hipercoagulabilidad (9). En esta revisión se pudo determinar que existe una relación positiva entre el desarrollo de eventos tromboticos y el progreso de la gravedad en pacientes infectados por COVID-19, apoyando este resultado se encuentran algunos estudios de campo, como el realizado en 184 pacientes, concluye que “la incidencia combinada de 31% de complicaciones tromboticas en pacientes UCI con infección por COVID-19 es notablemente alta” (32, p. 146), siendo los eventos tromboticos venosos los más frecuentes (27%) y la mayoría fueron embolia pulmonar (20).

Cuando se hace referencia a esta patología que es la predominante, se realizó un estudio retrospectivo que analiza la incidencia general acumulada de embolia pulmonar en pacientes con neumonía por COVID-19 ingresados en dos hospitales de Paris, en un total de 137 pacientes diagnosticados mediante tomografía computarizada (TC) encontraron una incidencia general de 24% de complicaciones por embolia pulmonar, de las cuales el 50% eran de pacientes ingresados a unidad de cuidados intensivos con necesidad de ventilación mecánica, el 18% de pacientes ingresados en sala general con deterioro clínico y lo restante de primer ingreso (16). Como dato adicional en el mismo estudio se especifica que los pacientes con diagnóstico de embolia pulmonar en UCI presentaron una mediana de duración de hospitalización más prolongada, versus los pacientes que no exhiben esta complicación.

También se habla sobre la coagulación vascular diseminada en donde se establece la relación entre esta patología y la neumonía por coronavirus considerándola un fuerte predictor de mortalidad (17). Por otro lado, se ratifica esta moción indicando que el estado de hipercoagulabilidad secundario a SARS-CoV-2 se ha vinculado con un elevado riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, pero también trombosis arteriales. Evidenciando que se encuentran alteraciones tromboticas en el 25% de paciente hospitalizados con esta patología y se eleva a valores superiores a 40% en pacientes en estado crítico (18). En

contraparte, en otra revisión se manifiesta que “las enfermedades tromboticas pueden ser factores precedentes o complicaciones incidentes en pacientes con COVID-19” (5, p. 2969).

Concordando con los resultados de la presente revisión sobre biomarcadores predictores de gravedad en esta infección, en un estudio se trabajó con 449 pacientes confirmados de COVID-19 y encontraron que los parámetros de coagulación alterados con más frecuencia en pacientes que fallecieron son; valores de TP, dímero D y fibrinógeno. También se ha informado que los sobrevivientes presentaron con mayor frecuencia: Linfocitopenia y elevación de dímero D (27). En otro estudio se exponen que los niveles de dímero D dependen tanto de la coagulación como de la activación de fibrinólisis regional en relación con la liberación exagerada de citoquinas proinflamatorias y con injuria pulmonar; entonces cabe resaltar que al elevarse los niveles no implica la presencia de trombosis (2).

Según la presente revisión, aunque el dímero D con 23 publicaciones revisadas es el principal marcador utilizado como predictor de eventos tromboticos, otro autor considera que el empleo aislado de este marcador para el diagnóstico de coagulación vascular diseminada puede inducir un error (10).

Al referirnos a Tromboembolia Venosa cuando existe sospecha clínica como en casos de infección controlada, con paciente estable y que se observa un repentino incremento de dímero D, o este mismo aumento con un empeoramiento clínico del paciente, pero sin evidencia de progresión de la infección, se recomienda el uso de eco Doppler bilateral para diagnóstico o descarte (13). Como se mencionó anteriormente, otros autores determinaron que el incremento de dímero D está

asociado a la mortalidad, pero no es concluyente para el diagnóstico de esta patología (16).

Otra implicación clínica es la embolia pulmonar estudiada por Bompard, en 137 pacientes con neumonía por COVID-19 y elevación de dímero D, encontrando una incidencia acumulada de 50% de esta patología en pacientes dentro UCI y el 18% en otros pacientes, concluye señalando que la tomografía con contraste debería usarse más ampliamente para evaluar y diagnosticar a estos pacientes (16).

La coagulación vascular diseminada se conoce como un síndrome de activación intravascular en los sistemas de coagulación, que complica varias enfermedades, se ha demostrado ser un predictor de mortalidad en pacientes con sepsis grave o shock séptico (4,24); pudiendo presentar un patrón de trombosis o hemorragia progresando a disfunción orgánica (2). De acuerdo a la prevalencia de esta patología en la enfermedad por SARS-CoV-2 determinan que una proporción de 71,4% pacientes no sobrevivientes cumplían con los criterios de coagulación intravascular diseminada según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). Sin embargo, otras investigaciones presentaron resultados contradictorios como es el caso de Guan, en su estudio de 1099 pacientes solo el 0,1% presentaron reporte de esta patología, pero no están definidos los criterios empleados para su detección (33).

En las diferentes revisiones se sugiere utilizar el puntaje de la ISTH (10). Moreno, recomienda en su revisión bibliográfica la atención diaria a los parámetros de coagulación y evolución de eventos tromboticos o hemorrágicos, basándose en los criterios de la ISTH (2). Esto se puede observar con mayor detalle en la tabla 3.

Tabla 3 Criterios de coagulación intravascular diseminada según la ISTH

Variable	Rango	ISTH score CID ≥ 5
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	>50	2
	50-100	1
	>100	0
PDF /DD	Aumento fuerte	3
	Aumento moderado	2
	Sin aumento	0
TP (segundos)	≥ 6	2
	3-6	1
	≤ 3	0
Fibrinógeno (mg/dl)	≤ 100	1
	>100	0

DD: Dímero D- PDF: productos de degradación de fibrinógeno.

Fuente: Moreno et al (2)

Entonces el monitoreo de los biomarcadores, recomendados a nivel regional por el consenso colombiano para la prevención, diagnóstico y manejo de condiciones trombóticas en pacientes-adultos con COVID-19 y con indicaciones para hospitalización o dímero D > 1000 ng/ mL, sugiere al ingreso siempre realizar esta prueba además tiempo de protrombina, fibrinógeno y hemograma completo, posterior control cada 24-48 horas; en pacientes con dímero D ≤ 1000 ng/ dl el seguimiento de estos exámenes se realizará cada 72 horas si no existe variación en el curso clínico. Pero en pacientes hospitalizados en UCI la recomendación en 24 horas o menos en dependencia del curso clínico (10).

Otra recomendación sobre el monitoreo es la Guía de profilaxia y tratamiento antitrombótico para pacientes COVID-19 del Consenso del grupo cooperativo latinoamericano de hemostasia y trombosis (CLAHT) es, que al ingreso del paciente se debe realizar: hemograma, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, fibrinógeno y dímero D; en pacientes críticos el seguimiento debe realizarse cada 24 a 48 horas, indicando también los criterios de ISTH para el diagnóstico de coagulación vascular diseminada (18). En el mismo estudio se indica también, para

el diagnóstico definitivo de los eventos trombóticos se sugiere estudios de imagen (angiografía, angioresonancia, eco Doppler de miembros inferiores), siempre que la condición clínica lo permita se efectuará de modo periódico.

Se emitió una directriz para diagnóstico de tromboembolismo venoso por medio de eco Doppler bilateral, si al ingreso el valor de dímero D es menor a 1000 ng / mL no se recomienda realizar esta prueba, en pacientes que presentan un incremento significativo de este biomarcador durante la hospitalización con valores entre 2000-4000 ng/ ml se recomienda la realización de eco Doppler y repetir en 48 horas (13).

Se puede concluir que existe gran variabilidad internacional en cuanto a recomendaciones sobre medidas preventivas, estrategias de realización de pruebas diagnósticas y terapias o tratamientos en pacientes COVID-19.

Conclusiones

- La relación concomitante entre personas infectadas por SARS-CoV- 2 y un estado inflamatorio, produce el desarrollo de un estado hipercoagulable el cual se ha vinculado con elevado riesgo de presentar enfermedad trombótica, generando un problema importante para el manejo de esta patología,

motivo que nos llevó a realizar esta investigación. Existe una relación positiva entre el desarrollo de eventos trombóticos y mayor índice de gravedad en pacientes con infección confirmada por COVID-19, existiendo una progresión hacia severidad en hasta el 93,10 % de los pacientes que desarrollan eventos trombóticos.

- Dentro de los eventos trombóticos que se pueden presentar en pacientes diagnosticados de COVID-19, existe mayor frecuencia de trombosis venosas siendo las más comunes: embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis pulmonar in situ. En menor escala se presenta la coagulación vascular diseminada y por último trombosis arteriales representadas por ictus isquémicos, trombosis miocárdicas o trombosis arteriales distales.
- La disfunción de la coagulación en pacientes COVID-19 responde a un proceso dinámico, la detección, el diagnóstico temprano y la posterior supervisión serían factores influyentes en la condición y pronóstico de los enfermos. Para diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, se debe utilizar los criterios de la ISTH.
- Al analizar los biomarcadores como predictores del estado protrombótico se observó que hasta el 82,75% de pacientes con alteraciones específicas de laboratorio tienen un mayor índice de gravedad. Las alteraciones analíticas más asociadas a gravedad en orden de relevancia clínica son: elevación de dímero D, elevación de TP, elevación de fibrinógeno, plaquetopenia, aumento de TPT, elevación de lactato deshidrogenasa, disminución de linfocitos, aumento de IL-6, leucocitosis, elevación de proteína C reactiva, aumento de procalcitonina, elevación de aspartato aminotransferasa, aumento de INR.
- Se sugiere al ingreso hospitalario realizar un primer control analítico que abarque: hemograma completo, dímero D, fibrinógeno, tiempo de protrombina y plaquetas. Se recomienda monitorización secuencial de pruebas cada 2-3 días utilizando la directriz proporcionada en recomendaciones. Utilizar técnicas de imagen complementarios

dependiendo de la sospecha clínica en cada paciente.

Financiación total de los autores.

Los autores declaramos ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Organization WH. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. Diseases. 2020. <https://n9.cl/m463b>
2. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Med Intensiva (English Ed)* [Internet]. 2021;45(1):42–55. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2020.06.006>
3. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinowski AL. The covid-19 pandemic: A global health crisis. *Physiol Genomics* [Internet]. 2020;52(11):549–57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32991251/>
4. Liu H, Wang Z, Sun H, Teng T, Li Y, Zhou X, et al. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19: Current Understanding and Implications for Antithrombotic Treatment in Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021;7(January):1–10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2020.599334/full>
5. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020;75(23):2950–73. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720350087?pes=vor>
6. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* [Internet]. 2020;220:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
7. Rodríguez AH, Moreno G, Gómez J, Carbonell R, Picó-Plana E, Benavent Bofill C, et

- al. Severe infection due to the SARS-CoV-2 coronavirus: Experience of a tertiary hospital with COVID-19 patients during the 2020 pandemic. *Med Intensiva* [Internet]. 2020;44(9):525–33. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021056912030190X?pes=vor>
8. Shi W, Lv J, Lin L. Coagulopathy in COVID-19: Focus on vascular thrombotic events. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. 2020;146(June):32–40. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002228282030225X?pes=vor>
9. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2021;51(4):1107–10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246317/>
10. Acevedo-Peña J, Yomayusa-González N, Cantor-Cruz F, Pinzón-Florez C, Barrero-Garzón L, De-la-Hoz-Siegler I, et al. Consenso colombiano para la prevención, diagnóstico y manejo de condiciones tromboticas en pacientes adultos con COVID-19: aplicando el Marco de la Evidencia a la Decisión (EtD) GRADE. *Acta Médica Colomb* [Internet]. 2020;46(1):1–22. <http://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v27n5/0120-5633-rcca-27-05-446.pdf>
11. Deza E. C, Parada C. MT, Bitar H. P, Dreysse D. J, Florenzano V. M, Ibarra D. C, et al. Caracterización clínica y tomográfica de pacientes hospitalizados con COVID-19. *Rev Chil enfermedades Respir* [Internet]. 2021;37(1):26–34. <https://n9.cl/88jsa>
12. Gómez-Arbeláez D, Ansuátegui-Vicente M, Ibarra-Sánchez G, García-Gutiérrez A, Comanges Yéboles A, Cases Pérez C, et al. Complicaciones tromboticas arteriales en pacientes COVID-19. *Angiologia* [Internet]. 2021;73(3):132–9. <https://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00285>
13. San Norberto EM, Alonso N, Arroyo A, de Haro J, Frías M, Romera A, et al. Management of venous thromboembolic disease in the era COVID-19. Recommendations of the Spanish phlebology and lymphology chapter of the SEACV. *Angiologia* [Internet]. 2020;72(4):186–97. <https://n9.cl/ivduj>
14. Porres-Aguilar M, Guerrero-De León MC, Grimaldo-Gómez FA, Izaguirre-Ávila R, Cabrera-Rayó A, Santos-Martínez LE, et al. Thrombotic complications in severe COVID-19: Focus on venous thromboembolism, thromboprophylaxis and anticoagulation. *Cir y Cir (English Ed)* [Internet]. 2021;89(1):115–9. <https://n9.cl/5o744>
15. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;50(1):54–67. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>
16. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;56(1):17–20. <https://erj.ersjournals.com/content/erj/56/1/2001365.full.pdf>
17. Carrillo-Esper R, Melgar-Bieberach RE, Jacinto-Flores SA, Tapia-Salazar M, Campa-Mendoza ÁN. Alterations in coagulation in COVID-19. *Cir y Cir (English Ed)* [Internet]. 2020;88(6):787–93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33254192/>
18. Guillermo-Esposito C, Casais P, Cesarman-Maus G, Andrade-Orsi F, Martínez-Rovira R, De-Campos-Guerra JC, et al. Guía de profilaxia y tratamiento antitrombótico para pacientes con COVID-19. Consenso del Grupo Cooperativo Latinoamericano en Hemostasia y Trombosis (CLAHT). *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2021;91(Supl):47–54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33459726/>
19. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020;18(9):2103–9. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14975?src=getfr>
20. Klok FA, Kruip 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* [Internet]. 2020;191(April):145–7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
21. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020;506(March):145–8. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>
22. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb*

- [Internet]. 2020;26:1–7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32677459/>
23. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020;18(8):1995–2002.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369666/>
24. Mitra S, Ling RR, Yang IX, Poon WH, Tan CS, Monagle P, et al. Severe COVID-19 and coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Acad Med Singapore* [Internet]. 2021;50(4):325–35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33990820/>
25. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020;18(7):1747–51.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302448/>
26. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020;18(8):1859–65.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459046/>
27. 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. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020;18(5):1094–9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112/>
28. Toor R, Zamora FJ, Fatteh N, Drexler N, Lozada J. Use of Low-Molecular-Weight Heparin and Peak anti-Xa Monitoring In Severe SARS-CoV-2 Disease: A Brief Report. *Hosp Pharm* [Internet]. 2021;56(6):640–5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34732915/>
29. 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. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):497–506.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620301835?pes=vor>
30. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, et al. The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2020;13(6):1087–95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32881340/>
31. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation* [Internet]. 2020;142(2):114–28.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32421381/>
32. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(7):791–6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32181911/>
33. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(18):1708–20.
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/nejmoa2002032>

Artículo de revisión

**Manejo actual de la otitis externa maligna. Una revisión sistemática.
Current management of malignant external otitis. A systematic review**

Hidalgo Acosta Javier Aquiles*, Briones Franco Andreina Dayanara**, Espinoza Romo Leroux Genesis Asleis***, Fernández Guerrero Andrea Margarita****, Rodríguez Díaz Pedro Roberto*****, Ronquillo Loy Ingrid Jacqueline*****, Briones Nieto Norma Stephanie*****, Lituma Vásquez Flor Fernanda*****, Galeas Hernández Ana Patricia*****

*Universidad de Especialidades Espíritu Santo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0090-3069>

**Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9405-6870>

***Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6101-6733>

****Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4132-6117>

*****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6652-9674>

*****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5933-1224>

*****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4917-3853>

*****Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6790-9575>

*****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0090-3069>

jahidalgoacosta@hotmail.com

Recibido: 16 de enero del 2023

Revisado: 3 de marzo del 2023

Aceptado: 21 de junio del 2023

Resumen.

Introducción: La otitis externa maligna (OEM), o también llamada otitis externa necrotizante, es una infección potencialmente mortal, que afecta principalmente al canal auditivo externo, produciendo osteomielitis del hueso temporal; se extiende hasta la base del cráneo y tejido circundante, provocando sepsis; llegando a comprometer los nervios craneales y generar afección multisistémica. **Objetivos General:** Describir el manejo actual de la otitis externa maligna. **Objetivos específicos:** 1) Determinar la etiología de la otitis externa maligna. 2) Determinar las complicaciones de la de la otitis externa maligna. **MÉTODOS:** se realizó una revisión sistemática según las guías PRISMA 2020 con búsqueda de artículos científicos, con el termino otitis externa maligna. Se recuperaron 40 artículos correspondientes a los últimos 5 años, obtenidos de bases de datos como Cochrane, Google académico, Medline, Mendeley, ScintDirect, IntechOpen. Los riesgos de sesgo en los estudios observaron diferencias sistemáticas por la heterogeneidad de los pacientes y los tratamientos entre los grupos. **RESULTADOS:** el manejo de la otitis externa maligna incluye tratamiento con antibióticos anti pseudomona como las fluoroquinolonas en combinación con un betalactámico y un antifúngico como la anfotericina B, voriconazol, fluconazol o equinocandinas; además del tratamiento con desbridamiento quirúrgico del canal auditivo y mastoidectomía radical, para evitar el riesgo de sepsis neurocraneal, obteniéndose buenos resultados. **DISCUSIÓN:** La otitis externa maligna, es una patología de rara ocurrencia que afecta a pacientes inmunocomprometidos, cuya morbimortalidad es alta, si no se trata adecuadamente. Sus principales agentes causales son: pseudomona aeruginosa, estafilococo aureus, Cándida spp, Aspergillus spp y Geotrichum. La importancia de esta investigación radica en optimizar la atención en el paciente con OEM, realizando un diagnóstico clínico e imagenológico oportuno, para brindar una alternativa terapéutica eficaz, basada en antibioticoterapia de amplio espectro, el tratamiento antifúngico, complementario al tratamiento quirúrgico, para evitar complicaciones.

Palabras clave: Otitis Externa, otitis externa necrotizante, otitis externa maligna, osteomielitis.

Abstract

Introduction: Malignant external otitis (OEM), or also called necrotizing external otitis, is a life-threatening infection, mainly affecting the external auditory canal, producing osteomyelitis of the temporal bone; extends to the base of the skull and surrounding tissue, causing sepsis; eventually compromising the cranial nerves and generating multisystemic. **Objectives:** To describe the current management of malignant external otitis. **Specific objectives:** 1) To determine the etiology of malignant external otitis. 2) To determine the complications of malignant external otitis. **METHODS:** A systematic review was performed according to the PRISMA 2020 guidelines with a search for scientific articles, with the term malignant external otitis. We recovered 40 articles corresponding to the last 5 years, obtained from databases such as Cochrane, academic Google, Medline, Mendeley, ScintDirect, IntechOpen. The risks of bias in the studies showed systematic differences due to the heterogeneity of the patients and the treatments between the groups. **RESULTS:** the management of malignant external otitis includes treatment with anti-pseudomonas antibiotics such as fluoroquinolones in combination with a beta-lactam and an antifungal such as amphotericin B, voriconazole, fluconazole, or echinocandin; in addition to treatment with surgical debridement of the ear canal and radical mastoidectomy, to avoid the risk of neurocranial sepsis, obtaining good results. **DISCUSSION:** Malignant external otitis is a pathology of rare occurrence that affects immune immunocompromised patients, whose morbidity and mortality is high, if not treated properly. Its main causal agents are: pseudomona aeruginosa, staphylococcus aureus, Candida spp, Aspergillus spp and Geotrichum. The importance of this research lies in optimizing care in the patient with OEM, making a timely clinical and imaging diagnosis, to provide an effective therapeutic alternative, based on broad-spectrum antibiotic therapy, antifungal treatment, and surgical treatment, to avoid complications. **Key words:** necrotizing otitis externa, malignant otitis externa, osteomyelitis.

Introducción.

Justificación

La importancia del diagnóstico etiológico, tratamiento antibiótico, tratamiento antimicótico, tratamiento quirúrgico son poco discutidos, la cámara hiperbárica es un tratamiento en auge en el manejo de las complicaciones de esta patología, que es conocida con este nombre por su alta mortalidad, por cuanto, se justifica realizar una investigación actualizada sobre esta urgencia quirúrgica otorrinolaringológica.

La otitis externa maligna (OEM), o también denominada otitis externa necrotizante, es una infección potencialmente mortal, que afecta principalmente al canal auditivo externo (1), generando osteomielitis del hueso temporal, que se puede extender hasta la base del cráneo y tejido circundante, provocando sepsis; llegando a comprometer los nervios craneales y provocar afección multisistémica (2). Actualmente las tasas de mortalidad de esta patología han disminuido, fluctuando entre el 10-21% debido a las pautas oportunas en el tratamiento quirúrgico y manejo clínico con antibioticoterapia endovenosa de amplio espectro (3).

Entre los agentes causales bacterianos más frecuentes en otitis externa maligna, se encuentran: Pseudomonas aeruginosa y Staphylococcus aureus (4), afectando principalmente a diabéticos, ancianos e inmunocomprometidos (5),

representando el 90% de los casos, no obstante, también se reportan porcentajes menores de Proteus mirabilis, Proteus sp y Klebsiella sp (6). La afección de origen fúngico, está representada por el 10-20% de las infecciones que producen OEM (7) (8), Entre las especies frecuentes se encuentran: Cándida spp, Aspergillus spp, y Geotrichum, por cuanto, es de vital importancia el diagnóstico micológico y las pruebas de susceptibilidad antifúngica, por lo que, es necesario incluir un antimicótico en el manejo inicial (9).

Clínicamente el cuadro de OEM, debuta con otalgia, otorrea purulenta y en algunos casos parálisis facial, representando una urgencia, cuando incluyen compromiso de los nervios craneales, o cuando se acompaña de infecciones intracraneales, tales como, formación de abscesos, meningitis, compresión medular con tetraparesia y dificultad respiratoria, pudiendo ocasionar la muerte del paciente (10) (11).

El diagnóstico se complementa con pruebas imagenológicas que incluyen tomografía axial computarizada (TAC), TAC por emisión de positrones y resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo, cerebro y base de cráneo, para delinear la extensión de la enfermedad a través de la estructuras óseas y adyacentes (12).

Para realizar el diagnóstico diferencial se deben tomar biopsias y estudios de anatomía patológica,

descartando otras patologías como carcinoma epidermoide o metástasis (13).

Según datos obtenidos de las revisiones bibliográficas realizadas, la enfermedad se resuelve con tratamiento en el 63,2% de los casos después de 6 semanas de antibióticos, con una mortalidad del 7- 21%. Además, se ha observado surgir gérmenes multirresistentes en el 33,3% de los aislamientos (14) (15).

Dentro de la terapéutica recomendada para la otitis externa maligna refractaria con afectación del nervio facial, se encuentra el manejo quirúrgico acompañado de antibióticos con doble esquema anti pseudomona comprendido por fluoroquinolonas respiratorias como la levofloxacina y ciprofloxacina acompañada de un betalactámico o carbapenémico durante 6 a 8 semanas, con seguimiento mediante estudios de cultivos e imágenes. Además de la necesidad de uso de un antimicótico que incluye el fluconazol, anfotericina B, voriconazol, caspofungina o micafungina. Según el resultado del cultivo se decide un tratamiento dirigido al germen y a su sensibilidad (16-18).

Objetivo General: Describir el manejo actual de la otitis externa maligna.

Objetivos específicos:

- 1) Determinar la etiología de la otitis externa maligna
- 2) Determinar las complicaciones de la de la otitis externa maligna.

Métodos

Criterios de elegibilidad:

Se realizó una revisión sistemática según las guías PRISMA 2020, con búsqueda de artículos científicos, con el termino otitis externa maligna, se recuperaron 40 artículos correspondientes a los últimos 5 años, que incluyan el termino de búsqueda otitis externa maligna, sobre estudios aleatorizados, doble ciego, metaanálisis, revisiones sistemáticas, casos clínicos, guías, documentos de consenso, estudios tipo observacionales, descriptivos, retrospectivos y revisiones de la literatura.

Fuentes de información

La información fue obtenida de bases de datos como Cochrane, Google académico, Medline, Mendeley, ScintDirect, IntechOpen, con el tema otitis externa maligna, buscando el mejor nivel de evidencia, con última fecha búsqueda año 2023.

Estrategia de búsqueda

Se buscaron artículos médicos con el tema de búsqueda otitis externa maligna, luego se añadió el filtro, etiología, diagnóstico, tratamiento que incluyera ensayos aleatorizados, estudios observacionales, casos y series de casos, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Proceso de selección de los estudios y artículos

Mediante criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron los artículos y estudios disponibles.

Criterios de inclusión:

1. Los artículos seleccionados fueron en los idiomas español e inglés con el tema otitis externa maligna.

2. Se buscaron artículos con los términos: otitis externa maligna correspondientes a los últimos cinco años, en su gran mayoría.

Criterios de exclusión:

1. Artículos de otitis externa benigna
2. Artículos de otitis externa por otras causas
3. Estudios experimentales.

Proceso de extracción de datos

Según la taxonomía CRediT, se extrajeron los datos de los artículos de acceso libre disponibles a la fecha, se realizó un análisis en conjunto de los datos de todos obtenidos, se analizaron los artículos, se procesaron los resultados actualizados más importantes.

Lista de los datos

Como desenlace principal de los artículos seleccionados con tratamiento antibiótico, quirúrgico, oxígeno hiperbárico y mortalidad valorada mediante la evolución en los últimos 5 años.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

El principal riesgo de sesgo al momento de medir los resultados globales del artículo proviene de la falta de ensayos aleatorizados y metaanálisis sobre este tema.

Medidas del efecto

El desenlace fue la mortalidad y las complicaciones que se encontraron con mayor frecuencia durante el manejo de la OEM.

Método de síntesis

Para la síntesis de resultados se pudo encontrar estudios con significancia de recuperación clínica que permitiera un análisis de resultados específicos, debido a la gran heterogeneidad en

cuanto a población, tratamiento y manejo quirúrgico de complicaciones.

Evaluación del sesgo

Luego de la selección, se observaron diferencias sistemáticas por la heterogeneidad de los tratamientos entre los grupos.

Evaluación de certeza

Se encontraron documentos de consenso, estudios observacionales no aleatorizados de gran validez, casos clínicos, series de casos y revisiones actualizadas.

Resultados:

Según un estudio realizado por Aboutalebian S, et al en el 2019, respecto a los agentes micóticos más frecuentes generadores de otitis externa maligna, se encontraron los del género de *Candida*, cuyas especies más sobresalientes fueron la parapsilosis en el 22,7 % y el *Aspergillus tubingensis* en el 15,5 %; y en menor frecuencia el *Aspergillus flavus* (19) (20).

Dentro de las complicaciones de la otitis externa maligna se encuentran: sepsis por diseminación hacia la articulación temporomandibular, base del cráneo y cuello, formación de absceso intracraneal, mastoiditis aguda, osteomielitis de la base del cráneo y afectación de los nervios craneales. Según las revisiones utilizadas para el desarrollo de esta investigación, las complicaciones más observadas de los pacientes con OEM fueron en primer lugar la parálisis facial, seguida de las secuelas auditivas que incluyeron hipoacusia y parálisis de los músculos oculares (21-25).

Según los resultados de estudios observacionales obtenidos sobre otitis externa maligna, la cirugía y los antibióticos intravenosos tuvieron mejores resultados cuando fueron acompañados de terapia de oxígeno hiperbárico (26-29).

En lo que respecta al tratamiento antibiótico, se prefiere que sea anti *Pseudomonas*, por ser el principal agente causal, correspondiente al uso de fluoroquinolonas que incluyen levofloxacina, ciprofloxacina ya que son las quinolonas activas contra *Pseudomonas*, más el uso de betalactámicos, conformando el tratamiento inicial por un tiempo variable de 6 a 8 semanas (30). La mastoidectomía radical está reservada y se realiza en casos refractarios sin respuesta al tratamiento antibiótico con invasión ósea de la base de cráneo o cuando hay riesgo de sepsis neurocraneal (31) (32), siendo también recomendable la asociación del tratamiento antifúngico en casos con factores de riesgo elevado para hongos o en los casos con

cultivo positivo y está basado en anfotericina B, voriconazol, fluconazol y equinocandinas (33-34). Uceda Carrascosa, L. et al, en el 2020 presentaron un caso de otitis externa maligna secundaria a mucormicosis, la cual tuvo respuesta al tratamiento con voriconazol y mastoidectomía radical, pero tuvo como secuela la presentación de parálisis facial y trombosis venosa profunda de la yugular (35).

La terapia de oxígeno hiperbárico es un tratamiento reservado para casos de heridas refractarias en diabéticos con mejoría de la cicatrización, la oxigenoterapia hiperbárica ha sido utilizada en el tratamiento de OEM donde han observado un gran valor terapéutico, buena tolerancia a la terapia y ha resultado de gran utilidad en el manejo, con un número promedio de 33 sesiones hasta la mejoría clínica (36-38).

se necesitan más investigaciones sobre otitis externa maligna, no se identificaron estudios aleatorizados, doble ciego sobre las terapias con antibióticos, antifúngicos y oxígeno hiperbárico (39) (40).

Discusión

La otitis externa maligna, es una patología de rara ocurrencia que afecta a pacientes inmunocomprometidos, cuya morbimortalidad es alta, si no se trata adecuadamente. Sus principales agentes causales son: *Pseudomonas aeruginosa*, el *Estafilococo aureus*, *Candida* spp, *Aspergillus* spp y *Geotrichum*. La importancia de esta investigación radica en optimizar la atención en el paciente con OEM, realizando un diagnóstico clínico e imagenológico oportuno, para brindar una alternativa terapéutica eficaz, basada en antibioticoterapia de amplio espectro, además del tratamiento antifúngico, complementario al tratamiento quirúrgico, para evitar graves complicaciones, que podrían comprometer la vida de un paciente por lo que resulta relevante actualizar el manejo actual de la otitis externa maligna.

Conflictos de interés.

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés en la presente investigación

Referencias

1.- Al Aaraj MS, Kelley C. Malignant Otitis Externa. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556138/>
- 2.- Vaduva, C., et al. "Patología infecciosa aguda de foco otorrinolaringológico." *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 12.91 (2019): 5339-5351.
 - 3.- Treviño González JL, Reyes Suárez LL, Hernández de León JE. Malignant otitis externa: An updated review. *Am J Otolaryngol*. 2021 Mar-Apr;42(2):102894. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102894>.
 - 4.- Lombana Salas Enrique Arturo, Lombana Salas Moises Andrés, Miranda Jiménez María Camila. Otitis externa difusa: ¿una patología trivial?. *Gac Med Bol [Internet]*. 2021 [citado 2023 Jun 05]; 44(2): 219-224. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662021000200219&lng=es. <https://doi.org/10.47993/gmb.v44i2.268>.
 - 5.- Unadkat S, Kanzara T, Watters G. Necrotising otitis externa in the immunocompetent patient: case series. *J Laryngol Otol*. 2018 Jan;132(1):71-74. <https://doi.org/10.1017/S0022215117002237>.
 - 6.- Eguchi T, Basugi A, Kanai I, Miyata Y, Nasuno T, Hamada Y. Malignant external otitis following radiotherapy for oral cancer: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(21):e10898. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010898>.
 - 7.- Kiakojuri K, Mahdavi Omran S, Roodgari S, Taghizadeh Armaki M, Hedayati MT, Shokohi T, Haghani I, Javidnia J, Kermani F, Badali H, Abastabar M. Molecular Identification and Antifungal Susceptibility of Yeasts and Molds Isolated from Patients with Otomycosis. *Mycopathologia*. 2021 May;186(2):245-257. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00537-1>.
 - 8.- Javidnia J, Ghotbi Z, Ghojoghi A, Solhjoo K, Alshahni MM, Jeddi SA, Ahmadi B, Nouripour-Sisakht S, Ansari S, Shokoochi G. Otomycosis in the South of Iran with a High Prevalence of Tympanic Membrane Perforation: A Hospital-Based Study. *Mycopathologia*. 2022 Jun;187(2-3):225-233. <https://doi.org/10.1007/s11046-022-00626-9>.
 - 9.- Halwani C, Mtibaa L, Hamdi ME, Baccouchi N, Benmhamed R, Jemli B, Akkari K. A retrospective study of 43 cases of fungal malignant external otitis. *Pan Afr Med J*. 2022 Apr 8;41:287. <https://doi.org/10.11604/pamj.2022.41.287.29585>.
 - 10.- Eddine HS, Gourram K, Merzem A, Moussali N, Benna N, Bouzoubaa Y, Douimi L, Rouadi S, Abada R, Mahtar M. Malignant external otitis complicated by spinal cord compression: Case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Sep 24;83:104775. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104775>.
 - 11.- Long DA, Koyfman A, Long B. An emergency medicine-focused review of malignant otitis externa. *Am J Emerg Med*. 2020 Aug;38(8):1671-1678. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.083>.
 - 12.- van der Meer WL, Waterval JJ, Kunst HPM, Mitea C, Pegge SAH, Postma AA. Diagnosing necrotizing external otitis on CT and MRI: assessment of pattern of extension. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022 Mar;279(3):1323-1328. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06809-2>.
 - 13.- Krishnamoorthy M, Othman NAN, Hassan NEB, Hitam SB. Candida Skull Base Osteomyelitis: a Case Report and Literature Review. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2020;63(2):82-85. <https://doi.org/10.14712/18059694.2020.22>.
 - 14.- Eweiss AZ, Al-Aaraj M, Sethukumar P, Jama G. Necrotising otitis externa: a serious condition becoming more frequently encountered. *J Laryngol Otol*. 2021 Nov 25:1-5. <https://doi.org/10.1017/S0022215121003819>.
 - 15.- Loh TL, Renger L, Latis S, Patel H. Malignant otitis externa in Australian Aboriginal patients: A 9-year retrospective analysis from the Northern Territory. *Aust J Rural Health*. 2019 Feb;27(1):78-82. <https://doi.org/10.1111/ajr.12468>.
 - 16.- Sekar R, Raja K, Ganesan S, Alexander A, Saxena SK. Clinical and Current Microbiological Profile with Changing Antibiotic Sensitivity in Malignant Otitis Externa. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Dec;74(Suppl 3):4422-4427. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-03068-9>.
 - 17.- Ferreira MDS, Silva C. Unusual manifestation of fungal malignant external otitis. *Pan Afr Med J*. 2020 Aug 25;36:337. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.337.20814>.
 - 18.- Boizas, E. Calvo, and MV Barajas Sánchez. "Alteraciones y patología del oído externo. Otitis externa." *Pediatría Integral* (2022): 414.
 - 19.- Aboutalebian S, Mahmoudi S, Mirhendi H, Okhovat A, Abtahi H, Chabavizadeh J. Molecular epidemiology of otomycosis in Isfahan revealed a large diversity in causative agents. *J Med Microbiol*. 2019 Jun;68(6):918-923. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000985>.
 - 20.- Mendoza-Lizardo SS, Martínez-San-Millán J, Medina MDM, Fortún J. Malignant external otitis by *Aspergillus flavus*. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021 Aug-Sep;39(7):358-359. <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2020.09.003>.

- 21.- Abdel Razek AAK. Bone-related disorders of the jaw: A clinico-radiological diagnostic algorithm. *Neuroradiol J.* 2021 Aug;34(4):289-299. <https://doi.org/10.1177/1971400921998967>.
- 22.- Tsilivigkos C, Avramidis K, Ferekidis E, Doupis J. Malignant External Otitis: What the Diabetes Specialist Should Know-A Narrative Review. *Diabetes Ther.* 2023 Apr;14(4):629-638. <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01390-9>.
- 23.- Charlton A, Janjua N, Rejali D. Cotton bud in external ear canal causing necrotising otitis externa and subdural abscess. *BMJ Case Rep.* 2019 Mar 6;12(3):e227971. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227971>.
- 24.- Di Lullo AM, Russo C, Piroli P, Petti A, Capriglione P, Cantone E, Motta G, Iengo M, Elefante A, Cavaliere M. Malignant Otitis External: Our Experience and Literature Review. *Am J Case Rep.* 2020 Aug 18;21:e925060. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925060>.
- 25.- Bruschini L, Berrettini S, Christina C, Ferranti S, Fabiani S, Cavezza M, Forli F, Santoro A, Tagliaferri E. Extensive Skull Base Osteomyelitis Secondary to Malignant Otitis Externa. *J Int Adv Otol.* 2019 Dec;15(3):463-465. <https://doi.org/10.5152/iao.2019.5406>.
- 26.- Byun YJ, Patel J, Nguyen SA, Lambert PR. Hyperbaric oxygen therapy in malignant otitis externa: A systematic review of the literature. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020 May 4;7(4):296-302. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2020.04.002>.
- 27.- Amaro CE, Espiney R, Radu L, Guerreiro F. Malignant (necrotizing) externa otitis: the experience of a single hyperbaric centre. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Jul;276(7):1881-1887. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05396-7>.
- 28.- Takata J, Hopkins M, Alexander V, Bannister O, Dalton L, Harrison L, Groves E, Kanona H, Jones GL, Mohammed H, Andersson MI, Hodgson SH. Systematic review of the diagnosis and management of necrotising otitis externa: Highlighting the need for high-quality research. *Clin Otolaryngol.* 2023 Feb 9. <https://doi.org/10.1111/coa.14041>.
- 29.- Trabelsia H, Nejia S, Hadricha I, Sellamib M, Khemakhema N, Sellamia H, Maknia F, HammamibB, Ayadia A. Unusual case of otomycosis caused by *Saksenaeva vasiformis*. *Medical Mycology Case Reports* 27 (2020) 68–71.
- 30.- Álvarez-Álvarez M, Benito-Orejas JI, Carranza-Calleja MA, Cámara-Arnaz JA, Viveros-Díez P, Santos-Pérez J. Otitis externa maligna: experiencia a lo largo de 25 años en un hospital de tercer nivel. *ORL [Internet].* 9 de febrero de 2023 [citado 31 de mayo de 2023];13(S2):49-51. Disponible en: <https://revistas.usal.es/cinco/index.php/2444-7986/article/view/28999>
- 31.- Radillo AHA, Valencia SN, Carlos MBN, et al. Otitis externa maligna con afectación neurocraneal. Análisis de un caso y revisión bibliográfica. *Enf Infec Microbiol.* 2018;38(1):27-32.
- 32.- Mady, O., Teaima, A., Shafek, M. Valor de la mastoidectomía en la otitis externa maligna. *Revista egipcia de oído, nariz, garganta y ciencias afines,* 2020; 21(2): 67-71. doi: 10.21608/ejentas.2019.16151.1144
- 33.- Peled, C., Parra, A., El-said, S. et al. Cirugía de la otitis externa necrosante: indicaciones y hallazgos quirúrgicos. *Eur Arch Otorrinolaringol* 277, 1327–1334 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05842-x>
- 34.- Fernández-Ruiz M, Ruiz-Ruigómez M, Montojo J. *Candida albicans* skull base osteomyelitis due to malignant otitis externa: the role of echinocandin therapy associated with surgical debridement. *Enferm Infec Microbiol Clin (Engl Ed).* 2020 Feb;38(2):89-91. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.02.006>.
- 35.- Uceda Carrascosa, L. et al. Mucormicosis de oído. Manifestación inicial de diabetes mellitus. *Actual Med.* 2020; 105(811): 237-239 <https://doi.org/10.15568/am.2020.811.cc05>.
- 36.- Ortega F, Gonzalo, Leal W. María José, Godoy R. Valeria. Uses for hyperbaric chambers in otolaryngology. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello [Internet].* 2022 Sep [citado 2023 Jun 07]; 82(3): 391-397. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162022000300391&Ing=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0718-48162022000300391>.
- 37.- Wiegand S, Berner R, Schneider A, Lundershausen E, Dietz A. Otitis Externa. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Mar 29;116(13):224-234. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0224>.
- 38.- Long DA, Koyfman A, Long B. An emergency medicine-focused review of malignant otitis externa. *Am J Emerg Med.* 2020 Aug;38(8):1671-1678. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.083>.
- 39.- Hodgson SH, Khan MM, Patrick-Smith M en nombre de UK NOE Collaborative, et al. Definiciones de consenso del Reino Unido para la otitis externa necrosante: un estudio DelphiAbierto

BMJ 2023; 13: e061349.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061349>.
40.- Zonnour, A., Jamshidi, A., Dabiri, S. et al.
Factores predictivos de la respuesta al tratamiento
de la otitis externa maligna. Eur Arch
Otorrinolaringol 280 , 159–166 (2023).
<https://doi.org/10.1007/s00405-022-07478-5>.

Artículo de presentación de casos clínicos

**Útero de couvelaire, presentación de caso clínico.
Couvelaire uterus, presentation of clinical case.**

Calderón León María Fernanda*, Molina Sabando Vicente Patricio**, Robles Ordoñez Priscilla Eliana***,
Castro Urgiles Diego Steven****, Ugarte Vega María Eugenia*****, Ayon Ronquillo Yeileen
Michelle*****, Sornoza Zavala Raúl Bernardo*****

*Hospital Matilde Hidalgo de Procel, Universidad de Guayaquil, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4121-6006>

**Hospital Matilde Hidalgo de Procel, Universidad de Guayaquil, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0937-7264>

***Hospital Matilde Hidalgo de Procel, Universidad de Guayaquil-Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0723-553X>

****Universidad de Guayaquil, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9837-2336>

*****Universidad Internacional de la Rioja, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2934-853x>

*****Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9923-7611>

*****Universidad de Guayaquil-Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1231-0957>

dracalderonleon@hotmail.es

Recibido: 27 de enero del 2023

Revisado: 23 de marzo del 2023

Aceptado: 13 de junio del 2023

Resumen.

Introducción: El útero de Couvelaire, es un estado patológico del útero, cuya presentación es el resultado de la expresión más severa del desprendimiento prematuro de placenta. Se caracteriza por infiltración hemática del miometrio, producto de la formación de un hematoma retro placentario masivo. Ocurre en el 0.4 a 1% de los embarazos, también es conocido con el nombre de apoplejía uteroplacentaria y ocupa el 33 % de todos los casos de desprendimiento; el principal factor de riesgo para su desarrollo es la preeclampsia. Objetivo General: presentar un caso clínico de útero de couvelaire, y sus resultados maternos fetales. Objetivos específicos: 1) Analizar la fisiopatología del útero de Couvelaire en gestantes. 2) Determinar los factores de riesgo que contribuyen a la formación de útero de couvelaire. Materiales y métodos: se realizó un estudio descriptivo, presentación de caso clínico. Se obtuvo autorización de la paciente mediante consentimiento informado y autorización Institucional del departamento de docencia e investigación, para el acceso a las historias clínicas y publicación de imágenes. Caso clínico: paciente femenino de 34 años con paridad satisfecha, tiene como antecedentes obstétricos 3 cesáreas anteriores y dos abortos, gestas 5, acude a la emergencia con dolor abdominopélvico, acompañado de sangrado transvaginal. Al examen físico y rastreo ecográfico, se evidencia óbito fetal de 34 semanas, se realiza cesárea de emergencia en la cual se evidencia, útero de couvelaire con invasión hemática uterina del 30 %, útero hipotónico, por lo que, se realiza sutura de B-Lynch. Paciente con preeclampsia severa, más síndrome de HELLP incompleto, no diagnosticada en su embarazo. Resultados: En un estudio retrospectivo de casos y controles realizado en Hong Kong y publicado en el año 2023, las pacientes que presentaron útero de Couvelaire manifestaron tasas más altas de atonía uterina, hemorragia posparto, coagulación intravascular diseminada y transfusión sanguínea. Los recién nacidos de madres con útero de Couvelaire, tuvieron tasas más altas de acidosis, bajo Apgar y desarrollo de encefalopatía hipóxico-isquémica. De los casos reportados en la literatura y además del caso presentado, todas las pacientes tuvieron como factor de riesgo preeclampsia. Conclusiones: El útero de couvelaire es una condición clínica poco frecuente, pero con morbilidad y mortalidad materna y fetal muy elevada. Se produce a causa de un desprendimiento placentario masivo, muy probablemente a consecuencia de la falta de detección de factores de riesgo como la preeclampsia

y el síndrome de HELLP durante el control prenatal, por lo que, es necesario enfatizar que en la práctica clínica gineco obstétrica es importante la identificación temprana de los factores de riesgos que contribuyen al desarrollo de esta condición patológica y también del reconocimiento oportuno de los signos clínicos de desprendimiento placentario.

Palabras clave: útero de Couvelaire, infiltración hemática, miometrio, desprendimiento placentario.

Abstract

Introduction: The uterus of Couvelaire, is a pathological state of the uterus, whose presentation is the result of the more severe expression of the placental abruption. It is characterized by blood infiltration of the myometrium, product of the formation of a massive retro-placental hematoma. It occurs in 0.4 to 1% of pregnancies, is also known as uteroplacental stroke and occupies 33% of all cases of detachment; the main risk factor for its development is preeclampsia. **General objective:** to present a clinical case of couvelaire uterus, and its fetal maternal results. **Specific objectives:** 1) To analyze the pathophysiology of the Couvelaire uterus in pregnant women. 2) To determine the risk factors that contribute to the formation of couvelaire uterus. **Materials and methods:** a descriptive study was performed, presenting a clinical case. Authorization was obtained from the patient through informed consent and institutional authorization from the teaching and research department for access to medical records and publication of images. **Clinical case:** 34-year-old female patient with satisfied parity, has an obstetric history of 3 previous caesarean sections and two abortions, gestas 5, attends the emergency with abdominal pain, accompanied by transvaginal bleeding. At the physical examination and ultrasound, 34 weeks fetal death is evidenced, emergency cesarean section is performed in which couvelaire uterus with 30% uterine hematic invasion, hypotonic uterus, so, B-Lynch suture is performed. **Patient with severe preeclampsia, plus incomplete HELLP syndrome, undiagnosed during pregnancy. Results:** In a retrospective case-control study conducted in Hong Kong and published in 2023, patients who presented with Couvelaire uterus showed higher rates of uterine atony, postpartum bleeding, disseminated intravascular coagulation and blood transfusion. Newborns of mothers with Couvelaire uterus, had higher rates of acidosis, low Apgar and development of hypoxic-ischemic encephalopathy. Of the cases reported in the literature and in addition to the case presented, all patients had preeclampsia as a risk factor. **Conclusions:** The couvelaire uterus is a rare clinical condition, but with very high maternal and fetal morbidity and mortality. It occurs because of a massive placental abruption, most likely as a result of the lack of detection of risk factors such as preeclampsia and HELLP syndrome during prenatal monitoring, therefore, it is necessary to emphasize that in obstetric gynaecological clinical practice it is important the early identification of the risk factors that contribute to the development of this pathological condition and also the timely recognition of the clinical signs of placental abruption.

Keywords: Couvelaire uterus, blood infiltration, myometrium, placental detachment

Introducción.

El útero de Couvelaire, fue descrito en 1911, como la expresión más severa del desprendimiento prematuro de placenta. Se caracteriza por una infiltración hemática del miometrio, producto de la formación de un hematoma retro placentario masivo. Ocurre en el 0.4 a 1% de los embarazos (1), también es conocido con el nombre de apoplejía uteroplacentaria y ocupa el 33 % de todos los casos de desprendimiento. El principal factor de riesgo para su desarrollo es la preeclampsia (2).

Fisiopatológicamente, ocurre por una extravasación de sangre a la musculatura y a la profundidad de la serosa uterina; pudiendo

extenderse hasta los ligamentos anchos, ovarios y cavidad peritoneal. La decidua se va disecando debido al hematoma formado, quedando en contacto con el miometrio; esta hemorragia aguda intra decidual, rompe las arteriolas espirales, lo que, aumenta y prolonga el espasmo de los “vasa vasorum” e induce isquemia, necrosis y ruptura de la pared arteriolar (3).

Clínicamente, las pacientes afectadas, pueden presentar hemorragia transvaginal, o no presentarla, como en los casos en los que, el hematoma es retro placentario, existiendo un riesgo elevado de muerte materna, muerte fetal intrauterina o lesión cerebral hipóxica. (4-7).

El diagnóstico es intraoperatorio. A la inspección, se observa, útero con manchas de color púrpura oscuro, con equimosis e induraciones. La invasión hemática puede ser leve o grave, en los casos en que, la sangre logra extravasarse hacia el miometrio, el ligamento ancho o el peritoneo, hace que el útero y las estructuras circundantes adquieran una coloración azul, como lo muestran las imágenes del caso presentado (8)(9).

La importancia de esta patología, es su alta morbimortalidad materno fetal, debido a que, la musculatura miometrial no puede contraerse adecuadamente, generando atonía uterina que produce hemorragia postparto e inestabilidad hemodinámica (10).

El manejo inmediato suele ser conservador y generalmente no se requiere histerectomía, pero hay otros casos, en los que, es necesario realizar histerectomía por atonía y alteración hemodinámica por sangrado.

Objetivo General: presentar un caso clínico de útero de couvelaire, y sus resultados maternos fetales. Objetivos específicos: 1) Analizar la fisiopatología del útero de Couvelaire en gestantes. 2) Determinar los factores de riesgo que contribuyen a la formación de útero de couvelaire.

Materiales y métodos: se realizó un estudio descriptivo, presentación de caso clínico. Se obtuvo autorización de la paciente mediante consentimiento informado y autorización Institucional del departamento de docencia e investigación, para el acceso a las historias clínicas y publicación de imágenes.

Caso clínico

Paciente femenino de 34 años, con antecedentes gineco obstétricos cesáreas: 3, abortos 2, partos 0, gestas 5, cursa 34 semanas de gestación según fecha de última regla, acude a la emergencia con cuadro clínico caracterizado por dolor abdominopélvico de moderada intensidad, acompañado de sangrado transvaginal leve. Al

examen físico presenta altura uterina 34 cm, ausencia de latidos cardíacos fetales, presión arterial 150 /90 MMHG, Frecuencia cardíaca 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 20 respiraciones por minuto, se realiza rastreo ecográfico, donde se evidencia, ausencia de latidos y se confirma diagnóstico de óbito fetal, además se observan signos de desprendimiento placentario. Se toman muestras para exámenes de laboratorio y se pasa a paciente a cirugía de emergencia.

Diagnostico preoperatorio: óbito fetal de 34 SG + cicatriz uterina previa (3) + desprendimiento placentario + preeclampsia severa.

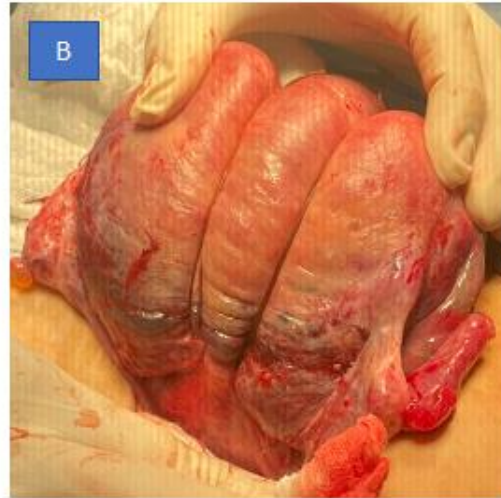
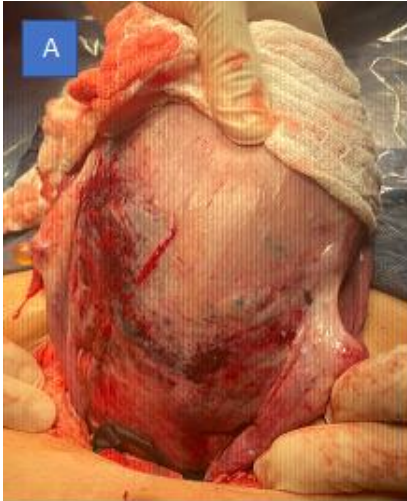
Se realiza cesárea segmentaria, salpinguectomía parcial bilateral por paridad satisfecha, ligadura bilateral de arterias uterinas y doble sutura de B-Lynch por hipotonía uterina.

Se observa útero de couvelaire, con invasión uterina en un 30%, se obtuvo óbito fetal, sexo mujer peso 1900 gr, talla 43 cm de 34 semanas.

Paciente en condiciones hemodinámicas estables, pasa al área de recuperación. Se revisan los resultados de laboratorio, los cuales reportan: urea: 54.4 mg /dl, creatinina 1.47 mg /dl, ácido úrico 7 mg /dl, TGO 276.9 U/L, TGP 61.8 U/L, biometría hemática: leucocitos 14.63, hemoglobina 12 .60 g /dl, hematocrito 35.5 %, plaquetas 150.000

En el área de recuperación presenta presión arterial de 140/90 MMHG, frecuencia cardíaca 100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 20 respiraciones por minuto, Temperatura 36.5 grados centígrados. Se indica nifedipina 20 mg vía oral, cada 8 horas, hidralacina 10 mg intravenoso, si presión arterial es igual o mayor a 160/110 MMHG.

Paciente, que a las 24 horas postquirúrgica presenta mejoría en su función renal y hepática, no refiere síntomas neurológicos, presenta útero con involución normal, presenta presión arterial 130/80 MMHG, es dada de alta a los 4 días, en condiciones clínicas estables.



Descripción: A: se evidencia en cara posterior de útero, presencia de invasión hemática del 30 % compatible con útero de Courvelaire. B: sutura de Blynch realizada en útero de courvelaire por presentar hipotonía.

Fuente: María Fernanda Calderón León

Resultados:

El útero de couvelaire es una de las complicaciones más severas del desprendimiento prematuro de placenta, influenciado por efectos nocivos de los trastornos hipertensivos del embarazo; mal controlados durante el periodo prenatal, lo cual constituye importante causa de morbilidad materna y fetal.

El útero adopta una coloración azul violácea, por la ruptura de una arteria espiral decidual, que causa hemorragia, sangra en la decidua basal y en el miometrio, y a medida que la sangre penetra en la capa serosa uterina, se produce una equimosis que da origen al útero de couvelaire, el cual se diagnostica por visualización directa durante el procedimiento quirúrgico (cesárea) y por estudio anatomopatológico (11)(12).

En una investigación realizada en el año 2018 presentaron un caso clínico de una paciente de 26 años, primigesta, con 37,6 semanas de gestación, llegó al hospital con amaurosis, preeclampsia atípica y óbito fetal. Al examen físico tuvo: presión arterial de 130-100 mmHg, Glasgow 10-15, frecuencia cardíaca fetal 0 lpm, altura de fondo uterino de 34 cm, dilatación del cuello uterino de 10 cm, altura de presentación +1 y presentación cefálica. Por inestabilidad hemodinámica realizaron laparotomía exploradora encontrando,

útero aumentado de tamaño, flácido, con infiltración hemática de 90%, con predominio del lado izquierdo, diagnóstico compatible con útero de Couvelaire(1)

Las manifestaciones clínicas evolucionan según la gravedad; a consecuencia del sangrado de la arteria espiral, el útero no puede contraerse adecuadamente y por ello causa hemorragia posparto y, antes del parto, óbito fetal, generalmente a consecuencia del desprendimiento prematuro de placenta, choque hipovolémico materno, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal (13-15).

En un trabajo publicado en el año 2014, presentan el caso de una paciente de 26 años, primigesta, cursando 40 semanas de gestación. Acudió al servicio de Urgencias con dolor tipo cólico en la región hipogástrica y lumbar, con dinámica uterina irregular. Signos vitales: presión arterial 160-100 mmHg, frecuencia cardíaca de 100 LPM, frecuencia respiratoria de 22 por minuto; temperatura de 36.2°C, presenta ligera palidez, frecuencia cardíaca fetal de 150 latidos por minuto, con motilidad fetal. Al tacto vaginal el cuello uterino se encontró posterior, largo, dehiscente, blando, sin pérdidas transvaginales. Se realizó cesárea, con diagnóstico de preeclampsia severa, sin trabajo de parto. Se obtuvo producto único vivo sexo mujer, presento atonía uterina transitoria que

revirtió con oxitócicos. Luego de transcurridas 12 horas de la cirugía la paciente manifiesta dolor abdominal intenso, acompañado de cefalea, mareo y diaforesis, presión arterial de 90-50 mmHg, frecuencia respiratoria de 16 y cardíaca de 98 latidos por minuto; temperatura de 36°C. A la exploración física palidez ++, útero a 3 cm por arriba de la cicatriz umbilical, loquios escasos, no fétidos. El ultrasonido pélvico reportó la existencia de líquido libre en la cavidad. Se realizó laparotomía exploradora en la que encontraron: hemoperitoneo abundante, útero infiltrado en su totalidad de 40 x 30 cm, con múltiples coágulos en el interior, sangrado total de 6,000 cc. Se realizó histerectomía obstétrica, ligadura de arterias hipogástricas y empaquetamiento abdominal tipo Mikulicz. El reporte de patología fue: útero de Couvelaire.

En una investigación publicada en el año 2021, presentan el caso clínico de una paciente femenina de 33 años, que cursó embarazo de 38.4 semanas de gestación por FUM. Acudió a centro de salud de atención primaria, con cuadro de dolor abdominal tipo contracción uterina de 12 horas de evolución, donde le indican controles cada 4 horas. En control, aproximadamente 13 horas después, no se evidencian movimientos, ni latido cardíaco fetal, la madre presenta 80% de borramiento y 3 cm de dilatación, por lo fue transferida a unidad de tercer nivel. A su ingreso se confirmó óbito fetal y diagnóstico presuntivo de desprendimiento prematuro de placenta, por lo que se decide terminar el embarazo por cesárea de forma inmediata. Durante la intervención se extrajo feto muerto de 2 500 gramos y se identificó útero, ligamento ancho y ovario derecho macroscópicamente infiltrado de sangre comprometiendo el 100% el tejido, compatible con diagnóstico de Útero de Couvelaire, por lo que realizaron histerectomía obstétrica, estabilización hemodinámica materna con respuesta favorable (16).

En un estudio retrospectivo de casos y controles realizado en Hong Kong y publicado en el año 2023, en 16 de 79 pacientes, se encontró que tenían un útero de Couvelaire visualizado en el intraoperatorio, por el cirujano operador. En comparación con las otras pacientes, las que presentaron útero de Couvelaire manifestaron tasas más altas de atonía uterina, hemorragia posparto,

coagulación intravascular diseminada y transfusión sanguínea. Los recién nacidos de madres con útero de Couvelaire, tuvieron tasas más altas de acidosis (pH de la sangre del cordón umbilical <7,1), puntuación de Apgar más baja al minuto y encefalopatía hipóxico-isquémica (17).

Conclusiones

El útero de couvelaire es una condición clínica poco frecuente, pero con morbilidad y mortalidad materna y fetal muy elevada. Se produce a causa de un desprendimiento placentario masivo, muy probablemente a consecuencia de la falta de detección de factores de riesgo como la preeclampsia y el síndrome de HELLP durante el control prenatal, por lo que, es necesario enfatizar que en la práctica clínica gineco obstétrica es importante la identificación temprana de los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de esta condición patológica y también del reconocimiento oportuno de los signos clínicos de desprendimiento placentario, por lo que se debe proporcionar una educación y manejo preventivo adecuado para mejorar los resultados maternos y fetales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Referencias.

- 1.-Rubí-Palacios Flor de María, Duarte-Pineda Adoni Josué, Barón-Salgado Ana Lucía, Vásquez-Tercero Isaac Heriberto, Zelaya-Guido Crithian Johan. Útero de Couvelaire, consecuencia del desprendimiento prematuro de placenta normoinserta. Reporte de un caso. Ginecol. obstet. Méx. [revista en la Internet]. 2018 [citado 2023 Ene 27] ; 86(5): 351-356. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412018000500351&lng=es. <https://doi.org/10.24245/gom.v86i5.2046>.
- 2.-Cheng WW, Lin SQ. [Analysis of risk factors for uteroplacental apoplexy complicating placental abruption]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2008 Aug;43(8):593-6.
- 3.-Brăila AD, Gluhovschi A, Neacșu A, Lungulescu CV, Brăila M, Vîrcan EL, Cotoi BV, Gogănașu AM. Placental abruption: etiopathogenic aspects, diagnostic and therapeutic implications. Rom J Morphol Embryol. 2018;59(1):187-195.
- 4.-Kehila M, Hmid RB. Utérus de Couvelaire: aspect impressionnant mais utérus fonctionnel

- [Couvelaire uterus: bad aspect but normal uterine function]. *Pan Afr Med J.* 2016 Sep 19;25:11. French. doi: 10.11604/pamj.2016.25.11.10606.
- 5.-Dashraath P, Wong YC. Couvelaire Uterus. *N Engl J Med.* 2020 Nov 12;383(20):1973. doi: 10.1056/NEJMicm2010749.
- 6.- Lee YJ, Calvert K, Jape K. Couvelaire uterus resulting in haemoperitoneum. *J Surg Case Rep.* 2022 Jan 19;2022(1):rjab618. doi: 10.1093/jscr/rjab618.
- 7.-Kapesi V, Moshi B, Kyejo W, Jusabani A, Mgonja M, Kaguta M. Couvelaire uterus in a previable pregnancy: Complication in abruptio placenta, case series from Tanzanian tertiary hospital. *Int J Surg Case Rep.* 2023 Jan;102:107862. doi: 10.1016/j.ijscr.2022.107862.
- 8.-Uwagbai ON, Wittich AC. A 30-Year-Old Female Found to Have a Couvelaire Uterus With Placenta Accreta During Planned Cesarean Delivery. *Mil Med.* 2017 Mar;182(3):e1877-e1879. doi: 10.7205/MILMED-D-16-00146.
- 9.-Jackson J, George V, McKinney J, Fox KA. Multimodal postpartum imaging of a severe case of Couvelaire uterus. *Case Rep Perinat Med.* 2022 Jun 7;11(1):20210013. doi: 10.1515/crpm-2021-0013.
- 10.-De Dominicis A, Di Stefano N, Mazzone G, Di Leo F, Daveri V, Calvisi G, Di Stefano L. Utero-placental apoplexy during induction of therapeutic abortion in a 18-week pregnancy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Jul;25(13):4456-4458. doi: 10.26355/eurrev_202107_26236.
- 11.- Macharé-Torres, María Isabel, Abel Agustín Estrada-Paneque, and Juan Miguel Macharé-Torres. "Útero de couvelaire en el contexto del síndrome de hemólisis, disfunción hepática y trombocitopenia. Presentación de un caso." *Revista Metropolitana de Ciencias Aplicadas* 6.1 (2023): 100-105.
- 12.-Romero Bello KL, Córdova Égüez SD. Útero de Couvelaire: Reporte de un caso. *MetroCiencia* [Internet]. 29 de mayo de 2022 [citado 24 de mayo de 2023];30((suppl 1):42-4. Disponible en: <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/442>
- 13.-Serrano-Berrones, Miguel Ángel, et al. "Útero de Couvelaire en el puerperio. Reporte de un caso clínico." *Ginecol Obstet Mex* 82 (2014): 496-498.
- 14.-Velasco Jácome S, Suarez A, Aguilar Ger G, Tituaña R. REPORTE DE UN CASO: ÚTERO DE COUVELAIRE. *lauiinvestiga* [Internet]. 30 de agosto de 2022 [citado 24 de mayo de 2023];9(1):21-30. Disponible en: <http://revistasoj.s.uta.edu.ec/index.php/lauiinvestiga/article/view/707>
- 15.- Urgilés M, López M, Urgilés C. Caso Clínico: Útero de Couvelaire, la importancia de una identificación temprana. *Rev Med HJCA.* 2021; 13 (3): 201-205. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2021.13.3.cc.33>
- 16.-Urgiles Barahona MJ, López Macas M del R, Urgilés Barahona CE. Caso Clínico: Útero de Couvelaire, la importancia de una identificación temprana. *HJCA* [Internet]. 30 de noviembre de 2021 [citado 26 de mayo de 2023];13(3):201-5. Disponible en: <https://revistamedicahjca.iess.gob.ec/ojs/index.php/HJCA/article/view/678>
- 17.- SHEK, Jade Wing Ngan, et al. "Incidencia, factores de riesgo y resultados clínicos del desprendimiento de placenta en un hospital terciario en Hong Kong: un estudio retrospectivo de casos y controles". *Hong Kong Journal of Gynaecology, Obstetrics and Midwifery* 23.1 (2023). [Internet]. 6 de abril de 2023 [citado el 28 de mayo de 2023];23(1). Disponible en: <https://hkjgom.org/home/article/view/327>.

Artículo de presentación de casos clínicos

Lesión traumática aguda de medula espinal. Presentación de una serie de casos clínicos y su abordaje quirúrgico.

Acute traumatic spinal cord injury. Presentation of a series of clinical cases and their surgical approach.

González Echeverría Kléber Eduardo*, Hidalgo Acosta Javier Aquiles**, Alvear Robalino Andrea Stefanía***, Briones Nieto Norma Stephanie****, Briones Franco Andreina Dayanara*****, Jurado Llori Tania Alejandra*****, Rodríguez Díaz Pedro Roberto*****, Guzñay Muñoz Daniela Abigail*****
Domínguez Coello Carlos Antonio*****

*Universidad Nacional Autónoma de México, ORCID:<http://orcid.org/0000-0003-1634-5305>

**Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador, ORCID:<http://orcid.org/0000-0003-0090-3069>

***Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1291-1632>

****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID:<http://orcid.org/0000-0003-4917-3853>

*****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID:<http://orcid.org/0000-0001-9405-6870>

*****Universidad Particular de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador, ORCID:<http://orcid.org/0000-0002-4483-5240>

*****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID:<http://orcid.org/0000-0002-6652-9674>

***** Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3368-6358>

*****Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2952-7471>

jahidalgoacosta@hotmail.com

Recibido: 13 de enero del 2023

Revisado: 19 de marzo del 2023

Aceptado: 27 de mayo del 2023

Resumen.

Introducción La lesión traumática de medula espinal (LMT), es la causa más frecuente de lesión medular, su prevalencia es de 1:1000 personas y su incidencia oscila entre 4 a 9 casos por cada 100000 personas. Se produce por un impacto externo que genera injuria en la medula espinal que conlleva a disfunción, discapacidad neurológica y en algunos casos daño permanente. Objetivo: Presentar una serie de casos clínicos de lesión aguda de medula espinal, evaluar la utilidad del manejo quirúrgico y reportar los resultados obtenidos. Materiales y métodos: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, presentación de casos clínicos, para lo cual se solicitó autorización del departamento de docencia e investigación del hospital, para revisión de historias clínicas, publicación de imágenes y datos. Resultados: Caso 1: femenina de 35 años, sufrió herida por arma de fuego en región torácica que provocó lesión completa y desplazamiento de cuarta vertebra dorsal con desviación hacia el canal medular. Cirugía realizada: fijación vertebral por vía transpedicular con colocación de tornillos por arriba y un nivel por debajo de la lesión. Resultado postquirúrgico: paciente luego del trauma raquimedular quedó con secuelas neurológicas que persisten hasta la actualidad con recuperación leve de la motricidad. Caso 2: masculino de 18 años ingresa por lesión medular aguda secundaria herida por proyectil de arma de fuego a nivel de segunda vertebral lumbar, llega al área de emergencia sin déficit neurológico, moviliza 4 extremidades con fuerza muscular 5/5 sin déficit sensitivo, dolor localizado en región lumbar. Cirugía realizada: laminectomía a nivel de segunda lumbar y retiro de proyectil. Resultado postquirúrgico: evolución favorable sin complicaciones neurológicas y sin déficit motor. Caso 3: masculino de 60 años que realizaba equitación, presenta caída con trauma raquimedular cervical por hiperextensión del cuello, provocando una lesión de columna cervical baja con desplazamiento anterior del cuerpo vertebral de sexta y séptima cervical con inestabilidad. cirugía realizada: retiro de disco sexto y séptimo cervical, más colocación de caja y placa cervical

anterior para estabilización de columna. Resultado postquirúrgico: evolución favorable con recuperación completa al año 5/5. Caso 4: masculino de 35 años presenta trauma raquimedular cervical por fractura en cuerpo de quinta cervical, posterior a lanzamiento en piscina y golpe directo a nivel de mentón, con trauma en columna cervical. Clínicamente caracterizado por debilidad 3/5 en miembro superior derecho. Cirugía realizada: corpectomía a nivel quinta cervical y colocación de malla expansible con placa cervical anterior. En segundo tiempo se realizó fijación con 6 tornillos a nivel de cuarta, quinta y sexta vértebras cervicales más colocación de 2 barras. Resultado postquirúrgico: paciente recupera fuerza de extremidad superior derecha, evoluciona satisfactoriamente sin déficit neurológico. Conclusiones: El trauma de medula espinal, es una condición que requiere intervención oportuna, lo cual es, directamente proporcional a los resultados. En los cuatro casos presentados, se utilizaron diversas técnicas quirúrgicas que se aplicaron de acuerdo al nivel y el tipo de lesión medular, debido a que, se manifestaron diversas formas traumáticas de lesión con abordaje quirúrgico individual, obteniéndose resultados favorables, junto al tratamiento complementario y rehabilitación física.

Palabras clave: Lesiones, Médula Espinal, Contusión, Laceración, Trauma.

Abstract

Introduction: The traumatic spinal cord injury (TMI) is the most frequent cause of spinal cord injury; its prevalence is 1:1000 people and its incidence ranges from 4 to 9 cases per 100000 people. It is produced by an external impact that generates injury to the spinal cord that leads to dysfunction, neurological disability and in some cases permanent damage. **Objective:** To present a series of clinical cases of acute spinal cord injury, evaluate the usefulness of surgical management and report the results obtained. **Materials and methods:** a retrospective descriptive study was performed, presenting clinical cases, for which authorization was requested from the teaching and research department of the hospital, for review of clinical records, publication of images and data. **Results:** Case 1: 35-year-old female, suffered gunshot wound in the thoracic region that caused complete injury and displacement of the fourth dorsal vertebra with deviation to the spinal canal. Surgery performed: transpedicular vertebral fixation with screw placement above and below the injury level. Postoperative result: patient after spinal trauma was left with neurological sequelae that persist to this day with mild motor recovery. Case 2: 18-year-old male with secondary acute spinal cord injury, gunshot wound at the level of second vertebral lumbar, reaches the emergency area without neurological deficit, mobilizes 4 limbs with 5/5 muscle strength without sensory deficit, pain located in the lower back. Surgery performed: laminectomy at the level of second lumbar and removal of projectile. Postoperative result: favorable evolution without neurological complications and without motor deficit. Case 3: A 60-year-old male who falls with cervical spinal trauma due to hyperextension of the neck, causing a low cervical spine injury with anterior displacement of the vertebral body of sixth and seventh cervical with instability. surgery performed: sixth and seventh cervical disc removal, plus box placement and anterior cervical plate for spinal stabilization. Postoperative result: favorable evolution with complete recovery at 5/5. Case 4: 35-year-old male presents cervical spinal trauma due to fracture in the body of fifth cervical, after launch in the pool and direct blow at the level of chin, with trauma in the cervical spine. Clinically characterized by 3/5 weakness in the right upper limb. Surgery performed: corpectomy at the fifth cervical level and placement of expandable mesh with anterior cervical plaque. In the second stage, fixing was performed with 6 screws at the level of fourth, fifth and sixth cervical vertebrae plus placement of 2 bars. Postoperative result: patient recovers upper right limb strength, progresses satisfactorily without neurological deficit. **Conclusions:** Spinal cord trauma is a condition that requires timely intervention, which is directly proportional to the results. In the four cases presented, various surgical techniques were used that were applied according to the level and type of spinal cord injury, because various traumatic forms of injury were manifested with individual surgical approach, obtaining favorable results, together with complementary treatment and physical rehabilitation.

Keywords: Injuries, Spinal Cord, Contusion, Laceration, Trauma.

Introducción.

La injuria o lesión de medula espinal traumática (LMT), es la causa más frecuente de lesión

medular; se produce por un impacto externo que afecta a la misma, lo que conduce a una disfunción y discapacidad neurológica, que puede ser permanente. Dentro de las principales causas sobresalen el hiperextensión de columna en los niños (1), la colisión en atletas jóvenes, accidentes de tránsito, caídas, heridas por arma de fuego, heridas por arma blanca, ahorcamiento (2). La prevalencia anual de las lesiones de medula espinal es de 1:1000 personas y una incidencia de 4 a 9 casos nuevos por cada 100000 personas al año (3).

Dentro de la fisiopatología, se producen cambios a nivel de la sustancia blanca y gris de la médula espinal como resultado de una lesión (4).

Las principales manifestaciones clínicas se refieren a disfunciones motoras, sensoriales y autonómicas (5). Según la clasificación de la asociación americana de lesión espinal (ASIA), en la valoración neurológica inicial, las lesiones medulares pueden ser:

Lesión completa, cuando no tiene función motora por debajo del nivel de lesión, lo que corresponde a un ASIA grado A (6).

Lesiones incompletas, cuando solo conserva función sensitiva sin función motora por debajo de la lesión ASIA grado B (6).

ASIA grado C la función motora está presente por debajo del sitio de la lesión, fuerza $<3/5$ de la escala de la fuerza muscular de Daniels (6).

ASIA grado D se observa función motora debajo de la lesión con fuerza muscular $>3/5$. ASIA grado E con función sensitiva y motora normales (6). Esta clasificación también nos orienta sobre la gravedad y el pronóstico de las lesiones (7).

El diagnóstico se puede complementar con técnicas de resonancia magnética. Entre los hallazgos en pacientes con lesión medular, se puede observar hemorragia 16,7%, edema en 12,5% y edema a múltiples niveles en un 6,5% (8).

Un ejemplo de lesión medular incompleta, es el síndrome de Brown Séquard, que muestra una hemisección de la médula espinal, provoca debilidad y parálisis, además de pérdida de las sensaciones de dolor y temperatura en el lado opuesto (9).

En cuanto al manejo, la función cardiovascular en pacientes con LMT, a menudo requiere el uso de agentes vasoactivos, para mejorar la presión arterial media, obtener un óptimo control de la misma y por consiguiente mejores resultados neurológicos (10). La estabilización temprana de los sistemas respiratorio, cardiovascular y la inmovilización de la columna cervical / toracolumbar, son necesarias para prevenir lesiones adicionales. Cuando existen lesiones con inestabilidad tridimensional, por ejemplo, en lesiones por latigazo cervical, ocasionadas en accidentes de tránsito y/o las fracturas en muñeca, que aumentan la inestabilidad por igual en todos los planos de movimiento, se requiere de estabilización quirúrgica (11).

El pronóstico de estas lesiones depende de la extensión física y de la gravedad de la disfunción neurológica. Entre las posibles patologías secundarias a la lesión medular aguda tenemos, disfunción de otros órganos como corazón, intestinos, vejiga, aumento del riesgo de trombosis y afección del sistema nervioso autónomo (12).

Objetivo: Presentar una serie de casos clínicos de lesión aguda de medula espinal, para evaluar la utilidad del manejo quirúrgico y reportar los resultados obtenidos.

Materiales y métodos: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, presentación de casos clínicos, para lo cual se solicitó autorización del departamento de docencia e investigación del hospital, para la revisión de historias clínicas, publicación de imágenes y datos.

Caso clínico 1:

Paciente femenina de 35 años, sin antecedentes de importancia, que ingresa a emergencia trasladada por ambulancia del cuerpo de bomberos, luego de sufrir una herida por arma de fuego de región torácica mientras se movilizaba en motocicleta de copiloto.

Motivo de ingreso: dificultad respiratoria, triplejía, herida en tórax y cuello

Examen físico: heridas por arma de fuego a nivel de tórax anterior con orificio de salida en región deltoides derecha, y en región cervical lateral izquierda, con orificio de salida en línea media de

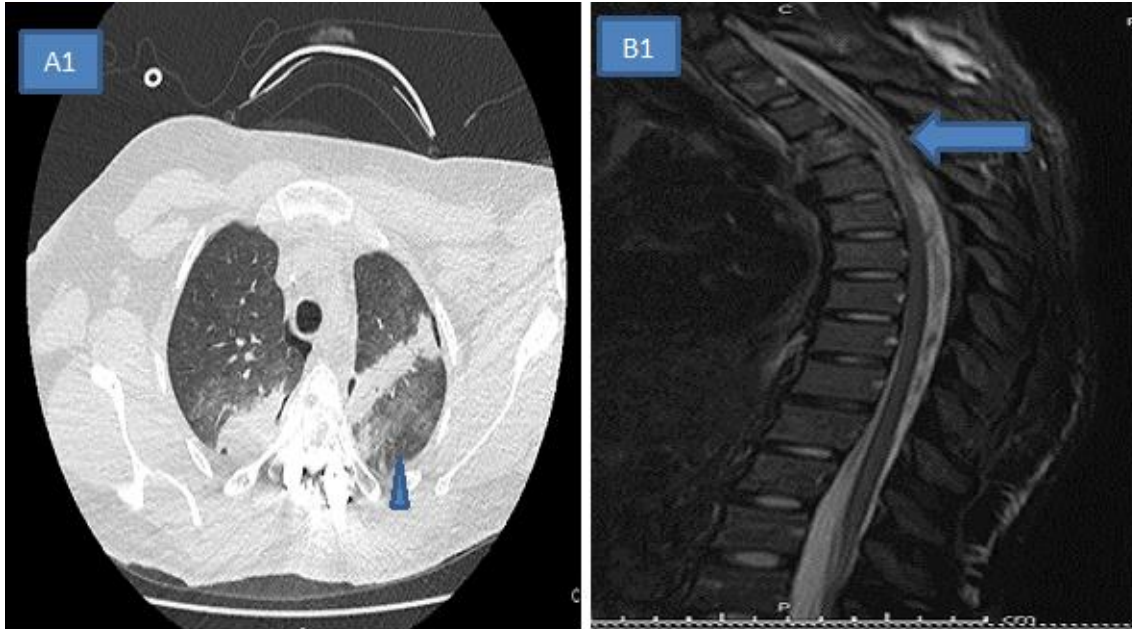
región cervical posterior. Triplejía miembro superior izquierdo y miembros inferiores, nivel sensitivo T4 hacia abajo (anestesia) y arreflexia.

Al ingreso, al área de emergencia, presentó neumotórax bilateral por lo que necesitó colocación de tubo torácico bilateral e ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Cirugía realizada: estabilización quirúrgica de la fractura, por abordaje posterior, colocación de tornillos transpediculares por arriba y un nivel por debajo de la lesión.

Paciente luego del trauma raquímedular quedó con secuelas neurológicas que persisten hasta la actualidad con recuperación leve de la motricidad.

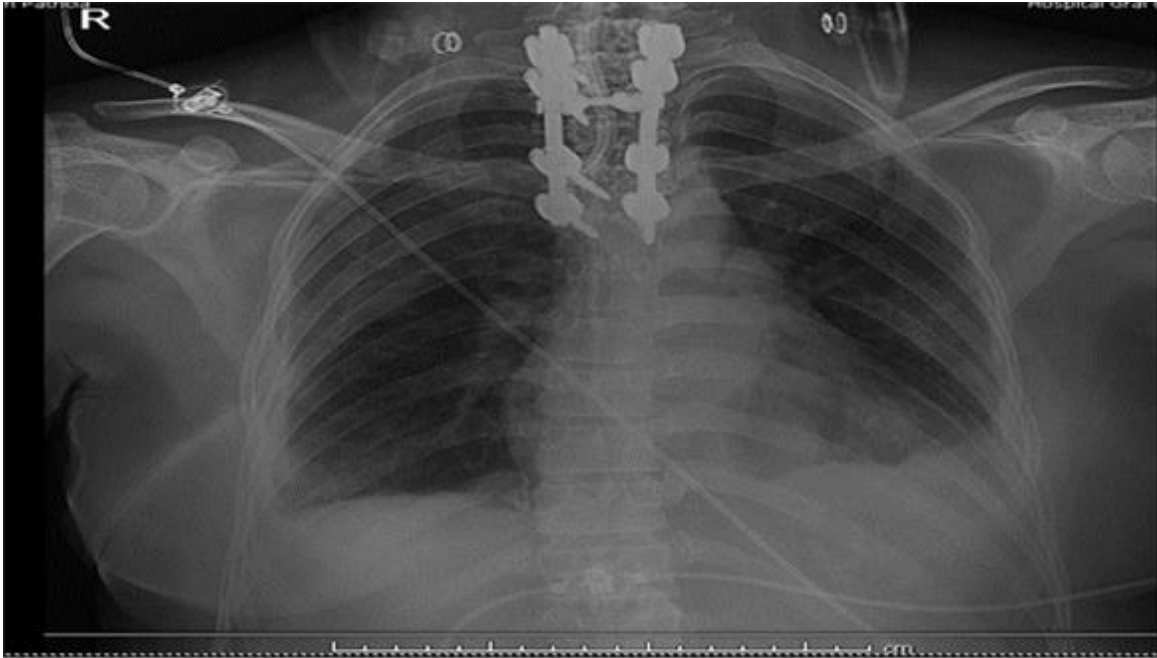
Imagen 1:



Fuente: Dr. Javier Aquiles Hidalgo Acosta

Descripción: panel A1 observamos una tomografía axial computarizada, donde se aprecia un proyectil de arma de fuego que lesiona el parénquima pulmonar, luego de su paso por la columna dorsal, con fractura del cuerpo vertebral dorsal, con aplastamiento del cordón medular, provocando neumorraquis. Panel B 1 se aprecia una resonancia nuclear magnética (RNM) corte sagital en secuencia T2, donde podemos apreciar una sección medular a nivel del segmento dorsal del cordón medular y desplazamiento del cuerpo vertebral de la cuarta vertebra dorsal hacia el canal medular.

Imagen 2



Fuente: Dr. Javier Aquiles Hidalgo Acosta

Descripción: radiografía de tórax con proyección anteroposterior, donde se aprecia, fractura reducida mediante estabilización quirúrgica con 2 barras y tornillos transpediculares por arriba de la lesión y un nivel por debajo de la lesión.

Evolución

Se realizó estabilización quirúrgica como lo muestra la imagen 2 de radiografía de tórax, realizada posterior al tratamiento quirúrgico (fijación con tornillos), la electromiografía (EMG) de los miembros superiores, mostró plexopatía braquial izquierda: axonotmesis moderada de los troncos superior y medio y axonotmesis severa del tronco inferior.

La paciente tuvo una evolución favorable hasta el alta hospitalaria, luego de 1 mes de hospitalización, la paciente refiere mejoría de la paresia braquial izquierda luego terapia de neurorrehabilitación que recibió.

Caso clínico 2:

Paciente de sexo masculino de 18 años, sin antecedentes personales ingresa por lesión medular aguda.

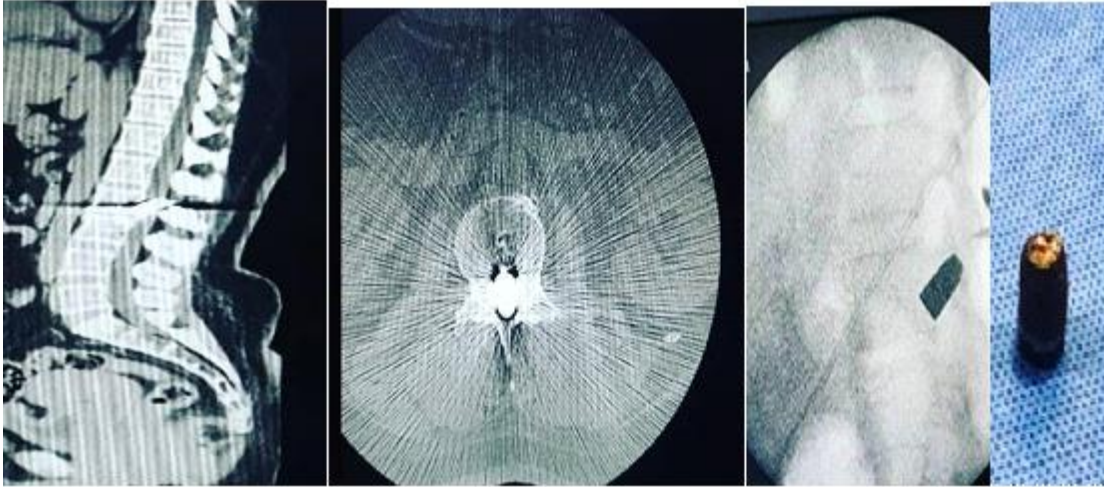
Motivo de ingreso: herida por proyectil de arma de fuego a nivel de segunda vertebral lumbar, llega al área de emergencia sin déficit neurológico, moviliza 4 extremidades con fuerza muscular escala de Daniels 5/5 sin déficit sensitivo, dolor localizado en región lumbar.

Entre los estudios realizados incluyeron la TAC y radiografía en región lumbar donde se observa un proyectil alojado en el canal medular, por lo que, fue necesario realizar tratamiento neuroquirúrgico de emergencia.

Abordaje quirúrgico: Cirugía realizada: laminectomía con abordaje lumbar posterior a nivel de L2, y retiro de proyectil sin complicaciones.

Evolución: paciente se va de alta al tercer día de hospitalización, sin complicaciones neurológicas, sin déficit motor.

Imagen 3:



Fuente: Dr. Kléber Eduardo González Echeverría

Descripción:

Tac de columna lumbar donde se aprecia, panel A corte sagital, proyectil alojado en el canal medular a nivel de la primera vertebral lumbar (L1), panel B imagen en corte axial con proyectil en el canal medular L1; panel C, imagen de columna lumbar con proyectil en región radiopaco; panel D, muestra proyectil luego de su extracción quirúrgica.

Caso clínico 3:

Paciente de sexo masculino de 60 años, sin antecedentes personales patológicos, ni alérgicos ingresa trasferido desde otra unidad. Motivo de ingreso: dolor, limitación funcional del cuello, posterior a caída.

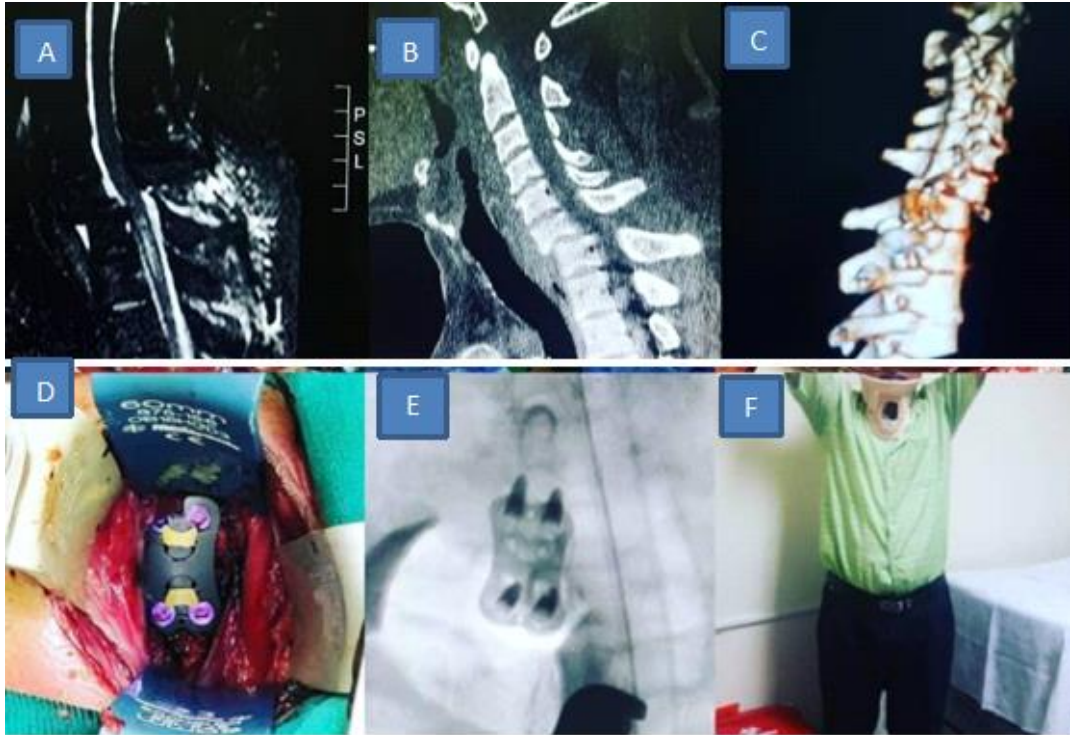
Se trata de un paciente masculino, que presenta caída durante equitación, con trauma raquimedular cervical por hiperextensión del cuello, provocando una lesión de columna cervical baja. Las caídas en la tercera edad, son la causa más frecuente de traumatismo raquimedular, en este caso, el paciente ingresa al área de urgencias, transferido desde otra unidad con inmovilización de columna cervical. Al realizar estudios de TAC se aprecia desplazamiento anterior del cuerpo vertebral de sexta cervical y

desplazamiento anterior de séptima cervical con inestabilidad, por lo que, fue necesario tratamiento quirúrgico.

Cirugía realizada: abordaje cervical anterior, retiro de disco C6, C7, más colocación de caja y placa cervical anterior para estabilización de columna. Se usa monitoreo intraoperatorio.

Paciente fue dado de alta a los 7 días postquirúrgico, tuvo evolución favorable, recuperó fuerza al año, 5/5.

Imagen 4.



Fuente: Dr. Kléber Eduardo González Echeverría

Descripción: Estudios imagenológicos de columna realizados al paciente al momento de su ingreso a la sala de urgencias. Panel A RNM de columna en secuencia T2 donde se aprecia una imagen hiperintensa a nivel del cordón medular compatible con mielitis a nivel de C6 y C7, panel B se puede apreciar TAC de columna donde se observa una luxofractura a nivel de C6, C7 desplazada inestable, panel C TAC con reconstrucción 3D. lo que ayudo a decidir el tratamiento quirúrgico para estabilizar la fractura. Panel D se observa la colocación de una placa cervical. Panel E: control postquirúrgico con radiografía de cuello. Panel F se observa el paciente acudiendo a un control postquirúrgico por consulta externa con un collarete cervical rígido.

Caso clínico 4:

Paciente masculino de 35 años que sufre trauma raquimedular cervical por fractura en cuerpo de C5, por lanzarse de una piscina y presentar golpe directo a nivel de mentón, con trauma posterior, en

columna cervical. Clínicamente presenta debilidad 3/5 en la escala de Daniels en miembro superior derecho.

Imagen 5



Fuente: Dr. Kléber Eduardo González Echeverría

Descripción: Panel A: RNM de columna cervical corte sagital en secuencia T 2, donde se observa compresión medular, la fractura a nivel de quinta vertebra cervical (C5), provocando mielopatía, tiene un mecanismo que es el trauma por aplastamiento del cordón por la vertebra fracturada, con desplazamientos posterior hacia el canal medular a nivel de C5. Panel B: TAC con reconstrucción 3 D de control postquirúrgico luego de la estabilización.

Cirugía realizada: abordaje cervical anterior, corpectomía C5 y colocación de malla expansible con placa cervical anterior. En un segundo tiempo se realiza fijación posterior con 6 tornillos a nivel de C4, C5, C6 más 2 barras. Paciente recupera debilidad de extremidad superior derecha, evoluciona satisfactoriamente, sin déficit neurológico y se va de alta al tercer día después de la cirugía.

Resultados:

En una revisión sistemática de pacientes con lesión medular traumática cervical, se evidenció que, utilizando el tratamiento con abordaje anterior y posterior para descomprimir y estabilizar la columna cervical, se obtuvieron buenos resultados sin diferencia entre los tipos de abordaje (13). Otros estudios sugieren que, en pacientes con lesión cervical, el tratamiento quirúrgico temprano tiene una mejor recuperación motora de la lesión al año, versus el tratamiento tardío. En pacientes con lesión medular traumática, a los que se les realizó,

descompresión quirúrgica temprana en las primeras 24 horas de la fractura, experimentaron una mayor recuperación, que los pacientes que se sometieron a una cirugía de descompresión tardía, con significancia estadística (14), por lo que, está recomendada una estabilización quirúrgica temprana (15). Según estudios el momento ideal para la cirugía, donde se observa mejoría de la función motora, resulta durante las primeras 24-36 h, después de la lesión ($p < 0.0001$) (16).

Según un estudio reciente realizado en el año 2023, los esteroides tienen tasas más altas de complicaciones pulmonares, en comparación con los pacientes que no recibieron esteroides, pero este último grupo de pacientes tuvieron tasas más altas de complicaciones cardíacas, gastrointestinales y genitourinarias (17).

Todos los pacientes con traumatismo raquimedular necesitan rehabilitación física. En una investigación, observaron que paciente en rehabilitación física por LMA, el nivel cervical

bajo entre la 5 y 8 cervical, es el nivel que más necesitó rehabilitación (18).

En un estudio retrospectivo multicéntrico de la base de datos de Spinal Cord Injury Model Systems (SCIMS) de cinco hospitales de Estados Unidos, la edad media en el momento de la lesión fue de 47,2 ± 18,9 años, el 72,4 % eran hombres, 22,4 % tienen lesiones completas en el momento de la presentación en emergencia. Además, en el estudio, observaron que la mayoría de los pacientes ingresaron con Lesión de medula espinal cervical baja. En nuestra investigación se evidencia que, 2 de los 4 casos presentados, tenían lesión cervical baja y todos fueron resueltos quirúrgicamente, con estabilización de las fracturas (19).

La secuela más común posterior a una lesión traumática de medula espinal es la tetraplejía incompleta, seguida de la paraplejía completa, la tetraplejía completa y la paraplejía incompleta (20).

Las lesiones de medula espinal se benefician del tratamiento quirúrgico temprano, con una supervivencia del total en los pacientes intervenidos. En los casos presentados todos sobrevivieron, fueron dados de alta con seguimientos y terapias de neurorrehabilitación (21) (22).

De lo revisado en la literatura no existen datos publicados sobre el tratamiento quirúrgico del traumatismo raquímedular en Ecuador en los últimos 5 años, lo que le da gran relevancia a la presente investigación, sobre esta serie de casos de tratamiento quirúrgico de lesiones traumáticas agudas de medula espinal, ya que, todos los pacientes tuvieron una evolución favorable.

Conclusión:

El trauma de medula espinal, es una condición que requiere intervención oportuna, la cual es directamente proporcional a los resultados. En los cuatro casos presentados, se utilizaron diversas técnicas quirúrgicas que se aplicaron de acuerdo al nivel y el tipo de lesión medular, debido a que se manifestaron diversas formas traumáticas de lesión, con abordaje quirúrgico individual, necesitando un manejo multidisciplinario que incluyó: sala de urgencias, imágenes, neurocirugía, unidad de cuidados intensivos y postoperatorio,

con resultados favorables, junto al tratamiento complementario y rehabilitación física.

Conflictos de interés.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias.

- 1.- Zeng L, Wang YL, Shen XT, Zhang ZC, Huang GX, Alshorman J, Serebour TB, Tator CH, Sun TS, Zhang YZ, Guo XD; Chinese Orthopaedic Association; Spinal Cord Injury and Rehabilitation Group; Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Group of Spinal Injury and Functional Reconstruction; Neuroregeneration & Neurorestoration Professional Committee; Association of Chinese Research Hospital; Sino-Canada Spinal and Spinal Cord Injury Center. Guidelines for management of pediatric acute hyperextension spinal cord injury. *Chin J Traumatol.* 2023 Jan;26(1):2-7. doi: 10.1016/j.cjtee.2022.07.005.
- 2.- Patel PD, Divi SN, Canseco JA, Donnally CJ 3rd, Galetta M, Vaccaro A Jr, Schroeder GD, Hsu WK, Hecht AC, Dosssett AB, Dhanota AS, Prasad SK, Vaccaro AR. Management of Acute Subaxial Trauma and Spinal Cord Injury in Professional Collision Athletes. *Clin Spine Surg.* 2022 Jul 1;35(6):241-248. doi: 10.1097/BSD.0000000000001148.
- 3.- Rupp R. Spinal cord lesions. *Handb Clin Neurol.* 2020;168:51-65. doi: 10.1016/B978-0-444-63934-9.00006-8.
- 4.- David G, Mohammadi S, Martin AR, Cohen-Adad J, Weiskopf N, Thompson A, Freund P. Traumatic and nontraumatic spinal cord injury: pathological insights from neuroimaging. *Nat Rev Neurol.* 2019 Dec;15(12):718-731. doi: 10.1038/s41582-019-0270-5.
- 5.- Anjum A, Yazid MD, Fauzi Daud M, Idris J, Ng AMH, Selvi Naicker A, Ismail OHR, Athi Kumar RK, Lokanathan Y. Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 13;21(20):7533. doi: 10.3390/ijms21207533.
- 6.- Licetti Villena R. Diferencias en la escala de ASIA después de un tratamiento rehabilitador en pacientes con lesión medular incompleta

- traumática en el Instituto Nacional de Rehabilitación. *Rev per med integr.* [Internet]. 20 de septiembre de 2018 [citado 12 de enero de 2023];3(1):26-33. Disponible en: <https://rpmpe.pe/index.php/rpmpe/article/view/538>.
- 7.- Monsalve Toro JD, Hernández Arévalo A, Castellar Leones SM, Muñoz Rodríguez JN, Rodríguez Zambrano LE. Normas Internacionales para la Clasificación Neurológica de las Lesiones de la Médula Espinal: la clasificación ASIA 2019. *Rev Col Med Fis Rehab* [Internet]. 23 de diciembre de 2022 [citado 11 de enero de 2023];32:249-56. Disponible en: <https://revistacmfr.org/index.php/rcmfr/article/view/365>.
- 8.- Mora R, Vásquez O, Pértega S, et al. Valor pronóstico de la resonancia magnética precoz en la morbilidad y mortalidad de la lesión medular traumática." *Medicina Intensiva* (2022). <https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.01.002>.
- 9.- Abdulqader MN, Ismail M, Al-Khafaji AO, Al-Ageely TA, Kareem ZM, Al-Baidar RA, Albairmani SS, Ayad F, Hoz SS. Brown-Sequard syndrome associated with a spinal cord injury caused by a retained screwdriver: A case report and literature review. *Surg Neurol Int.* 2022 Nov 11;13:520. doi: 10.25259/SNI_957_2022.
- 10.- Iovine JA, Villanueva RD, Werth CM, Hlavacek NL, Rollstin AD, Tawil I, Sarangarm P. Contemporary hemodynamic management of acute spinal cord injuries with intravenous and enteral vasoactive agents: A narrative review. *Am J Health Syst Pharm.* 2022 Sep 7;79(18):1521-1530. doi: 10.1093/ajhp/zxac164.
- 11.- Eli I, Lerner DP, Ghogawala Z. Acute Traumatic Spinal Cord Injury. *Neurol Clin.* 2021 May;39(2):471-488. doi: 10.1016/j.ncl.2021.02.004.
- 12.- Pires JM, Ferreira AM, Rocha F, Andrade LG, Campos I, Margalho P, Laíns J. Assessment of neurogenic bowel dysfunction impact after spinal cord injury using the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018 Dec;54(6):873-879. doi: 10.23736/S1973-9087.18.04991-2.
- 13.- Botelho RV, de Freitas Bertolini E, Barcelos ACES, Walter Daniel J, Fernandes Joaquim A, Dantas FLR, Dantas F, Onishi F, Neto ER, Mudo ML, Buzetti Milano J. The surgical treatment of subaxial acute cervical spine facet dislocations in adults: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2022 Aug;45(4):2659-2669. doi: 10.1007/s10143-022-01808-1.
- 14.- OSCIS investigators; Chikuda H, Koyama Y, Matsubayashi Y, Ogata T, Ohtsu H, Sugita S, et al. Effect of Early vs Delayed Surgical Treatment on Motor Recovery in Incomplete Cervical Spinal Cord Injury With Preexisting Cervical Stenosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021 Nov 1;4(11):e2133604. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.33604.
- 15.- Maas AIR, Peul W, Thomé C. Surgical decompression in acute spinal cord injury: earlier is better. *Lancet Neurol.* 2021 Feb;20(2):84-86. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30478-6.
- 16.- Badhiwala JH, Wilson JR, Witiw CD, Harrop JS, Vaccaro AR, Aarabi B, Grossman RG, Geisler FH, Fehlings MG. The influence of timing of surgical decompression for acute spinal cord injury: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2021 Feb;20(2):117-126. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30406-3.
- 17.- Hejrati, Nader, et al. "Trends in the Use of Corticosteroids in the Management of Acute Spinal Cord Injury in North American Clinical Trials Networks (NACTN) Sites." *Journal of Neurotrauma* ja (2023). <http://doi.org/10.1089/neu.2022.0409>.
- 18.- Benedetti B, Weidenhammer A, Reisinger M, Couillard-Despres S. Spinal Cord Injury and Loss of Cortical Inhibition. *Int J Mol Sci.* 2022 May 17;23(10):5622. doi: 10.3390/ijms23105622.
- 19.- Shea C, Slocum C, Goldstein R, Roach MJ, Griffin R, Chen Y, Zafonte R. Trauma Indicators in Spinal Cord Injury Rehabilitation Outcomes: A Retrospective Cohort Analysis of the National Trauma Data Bank and National Spinal Cord Injury Database. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022 Apr;103(4):642-648.e2. doi: 10.1016/j.apmr.2021.12.001.
- 20.- Schading S, Emmenegger TM, Freund P. Improving Diagnostic Workup Following Traumatic Spinal Cord Injury: Advances in Biomarkers. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021 Jul 16;21(9):49. doi: 10.1007/s11910-021-01134-x.
- 21.- Hamid R, Averbeck MA, Chiang H, Garcia A, Al Mousa RT, Oh SJ, Patel A, Plata M, Del Popolo G. Epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder after spinal cord injury. *World*

J Urol. 2018 Oct;36(10):1517-1527.
doi:10.1007/s00345-018-2301-z.
22.- Freund P, Seif M, Weiskopf N, Friston K, Fehlings MG, Thompson AJ, Curt A. MRI in traumatic spinal cord injury: from clinical assessment to neuroimaging biomarkers. *Lancet Neurol.* 2019 Dec;18(12):1123-1135. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30138-3.

Artículo de presentación de casos clínicos

Correlación clínico, quirúrgica, imagenológica y patológica de los cistoadenomas gigantes de ovario, presentación de 2 casos clínicos

Clinical, surgical, imaging and pathological correlation of giant ovarian cystadenomas, presentation of 2 clinical cases.

Asquel Cadena Víctor Hugo *, Tapia Avila Marco Vinicio **, Jara Santamaria Juan Carlos ***, Remache Otañez Verónica Piedad ****

* Hospital Básico Neuro-Salud, ORCID:<https://orcid.org/0000-0001-5929-5286>

** Hospital en Gyneta, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8813-928X>

*** Metro Imagen, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9708-5407>

**** Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7883-4580>

victorasquel@gmail.com

Recibido: 13 de enero del 2023

Revisado: 10 de marzo del 2023

Aceptado: 15 de mayo del 2023

Resumen.

Introducción: Los tumores del ovario no son tan frecuentes como los del útero y de mama, pero constituyen el tercer grupo de tumores benignos y malignos de la mujer, con una incidencia de 1,5/100.000 mujeres en países occidentales como España y Estados Unidos y de 38/100.000 en Japón.

Objetivo: Realizar la presentación de dos casos clínicos sobre los Cistoadenomas Serosos de Ovario y su correlación clínico quirúrgica, imagenológica e histopatológica.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, presentación de caso clínico en el “Hospital Básico Neuro-Salud”, casos que fueron manejados por todo el equipo multidisciplinario.

Resultados: Descripción de dos pacientes con diagnóstico de Cistoadenomas de ovario que, tras la intervención quirúrgica, el primer caso fue un cistoadenoma seroso, mientras que el segundo caso fue un cistoadenoma mucinoso.

Conclusión: Los cistoadenomas gigantes de ovario tienen una correlación clínica, quirúrgica, imagenológica y patológica; este tipo de tumores no son tan frecuentes como los del útero y los de la mama, pero constituyen el tercer grupo de tumores benignos y malignos de la mujer. Se presentó los casos por lo infrecuente que resultan, la escasa frecuencia de reporte de estos casos lo cual aporta conocimiento a la comunidad médica sobre el tema.

Palabras clave: quiste gigante de ovario, cistoadenoma de ovario.

Abstract

Introduction: Ovarian tumors are not as frequent as those of the uterus and breast, but they constitute the third group of benign and malignant tumors in women, with an incidence of 1.5/100,000 women in Western countries such as Spain and the United States. and 38/100,000 in Japan.

Objective: To present two clinical cases on Ovarian Serous Cystadenomas and their clinical-surgical, imaging and histopathological correlation.

Materials and methods: Descriptive, retrospective study, clinical case presentation at the “Hospital Básico Neuro - Salud”, cases that were managed by the entire multidisciplinary team.

Results: Description of two patients diagnosed with ovarian cystadenomas that, after surgery, the first case was a serous cystadenoma, while the second case was a mucinous cytoadenoma.

Conclusion: Giant ovarian cystadenomas have a clinical, surgical, imaging and pathological correlation, they are not as frequent as those of the uterus and those of the breast, but they constitute the third group of benign and malignant tumors in women. The cases were presented due to how infrequent they are, the low frequency of reporting these cases, which provides knowledge to the medical community on the subject.

Key words: giant ovarian cyst, ovarian cystadenoma.

Introducción.

Dentro de los tumores de ovario, las neoplasias epiteliales, que representan el 60% de todos los tumores de ovario y según su clasificación pueden ser: benignos, borderline o malignos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a los tumores de ovario en 13 categorías, siendo los tumores epiteliales el tipo más frecuente y contienen a los subtipos: serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras, de Brenner, seromucinosos y carcinoma indiferenciado.

Los tumores del ovario no son tan frecuentes como los del útero y de mama, pero constituyen el tercer grupo de tumores benignos y malignos de la mujer, con una incidencia de 1,5/100.000 mujeres en países occidentales como España y Estados Unidos y de 38/100 000 en Japón.

Los tumores de ovario serosos, malignos y benignos representan el 30% de todos los tumores. De estos quistes serosos el 10,5% son benignos, el 30,5% son Borderline, y el 60,5% son malignos. La relación de quistes serosos malignos y benignos es de 1:9.

El riesgo de presentar tumores epiteliales se incrementa con la edad, ya que a pesar que la disminución de la función ovárica, el ovario humano nunca pierde su capacidad para generar tumores.

Dentro de la clasificación de los tumores de ovario, el cistadenoma seroso es el más frecuente de aquellos que provienen del epitelio celómico superficial. El cistadenoma seroso tiene potencial de malignizarse, fenómeno que ocurre con una frecuencia cercana al 30%. Por lo general el tamaño varía entre 5 a 20 cm, y el 20% son bilaterales. Macroscópicamente la característica típica son las prolongaciones papilares de su superficie que a veces son tan numerosas que adquieren aspecto de coliflor. En general no alcanzan el gran tamaño de los mucinosos.

La mejor forma de confirmar el diagnóstico de estas grandes masas es por ultrasonido. Así mismo el diagnóstico se puede corroborar por TAC y el estudio histopatológico transoperatorio. La determinación de marcadores tumorales como el antígeno Ca – 125 específico de tumores epiteliales no mucinosos de ovario es de utilidad. Además, predice enfermedad recidivante cuando es mayor de 35 U/mL, y permite monitorear el tratamiento de

las pacientes con cáncer de ovario. Rara vez se eleva en tumores benignos. Su sensibilidad se eleva en pacientes posmenopáusicas, ya que en premenopáusicas puede estar elevado en múltiples padecimientos de origen benigno como salpingitis, embarazo y otros.

En relación al tratamiento quirúrgico, no es confiable la inspección macroscópica simple para determinar si un quiste ovárico es benigno o maligno. Es necesario realizar la escisión completa del ovario, aun cuando no haya evidencia definitiva de malignidad. Algunos autores recomiendan la descompresión preoperatoria con extracción posterior de la cápsula si hay compromiso cardiovascular; sin embargo, en cáncer de ovario existe el riesgo de diseminación. La extracción intacta del tumor evita la diseminación.

El manejo laparoscópico de los quistes ováricos se ha convertido en el estándar de oro para su resolución quirúrgica. Aunque tradicionalmente se ha considerado el tamaño de los quistes como limitante para el manejo laparoscópico a quistes menores de 10 cm, actualmente el tamaño de un quiste no necesariamente constituye una contraindicación para la cirugía laparoscópica.

Objetivo:

Realizar la presentación de dos casos clínicos sobre los Cistoadenomas Serosos de Ovario y su correlación clínico quirúrgica, imagenológica e histopatológica.

Materiales y método:

Estudio descriptivo, retrospectivo, presentación de caso clínico en el “Hospital Básico Neuro-Salud”, casos que fueron manejados por todo el equipo multidisciplinario.

Resultados:

Descripción del Caso Clínico N°1: paciente femenina de 47 años, nacida y residente en Latacunga, casada, ocupación QQDD. Como Antecedentes patológicos Personales: hipotiroidismo diagnosticado hace 10 años en tratamiento con levotiroxina 50 ug vía oral QD. El Motivo de Consulta fue dolor abdominal más sensación de masa. La Enfermedad Actual: Paciente refiere que hace aproximadamente 1 semana como fecha real y fecha aparente presenta dolor abdominal en hipogastrio y fosa iliaca izquierda, tipo continuo, de moderada intensidad EVA: 5/10, con irradiación lumbar, teniendo como

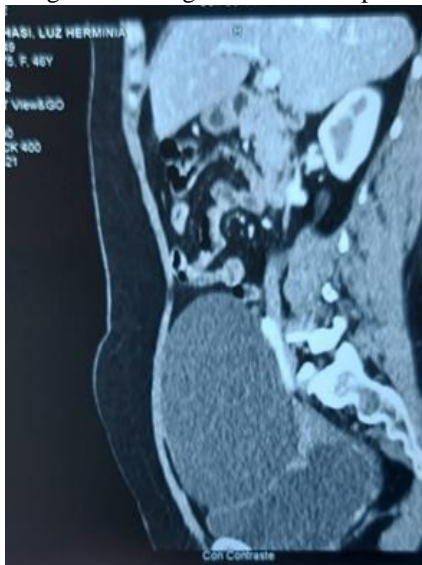
causa aparente haber realizado esfuerzo físico, el cuadro no tiene sintomatología asociada, ni tampoco relación con los hábitos, decúbitos, ni alimentos; para lo cual se automedica 1 tableta de paracetamol 1 gramo con lo cual no hay mejoría, por lo cual acude a médico particular quien le indica exámenes complementarios de imagen (ECO Pélvico).

El informe ecográfico reportó: hacia hipogastrio, flanco y fosa izquierda se evidencia gran masa quística unilocular con escasos ecos flotantes en su interior, avascular a la aplicación del Doppler, con dimensiones aproximadamente de 167 x 87 x 121 mm y un volumen de 930,15 cc, se sugiere complementar estudio con tomografía axial computarizada.

Motivo por el cual es referida a nuestra casa de salud donde se complementan exámenes de imagen y de laboratorio. Se solicita tomografía axial computarizada simple y contrastada.

El informe tomográfico reportó: útero de tamaño normal para la edad, cercano a este y ocupando hasta la altura de la vertebra L4, se evidencia lesión quística, aparentemente nace de la región anexial izquierda con bordes definidos, uniloculada hipocaptante la pared a la administración de contraste, la masa mide 160 x 83 x 170 mm con un volumen de aproximadamente 1173 cc. Esta conserva planos de clivaje con la vejiga y sus estructuras cercanas. Diagnóstico: imágenes sugerentes de cistoadenoma seroso ovárico. (Imagen 1).

Imagen 1. Tomografía axial Computarizada.



Fuente: Archivo del Hospital Básico Neuro-Salud

Laboratorio: marcadores tumorales: CAE-125:20 U/ml, HE-4: 100 pmol/L, Valor ROMA™ 7% (< 11,4% = Bajo riesgo de encontrar cáncer de ovario epitelial).

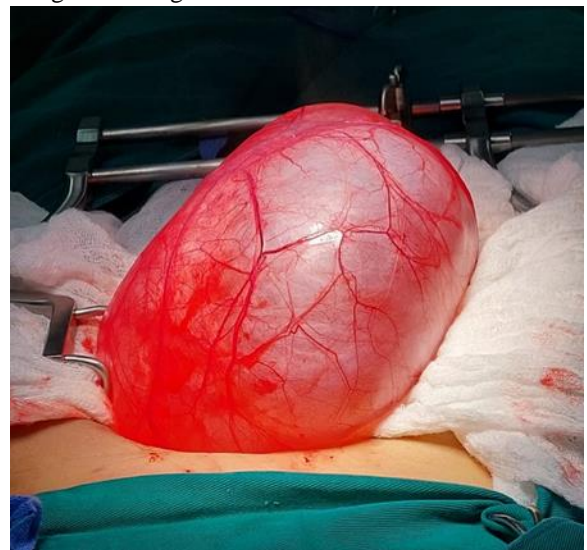
Ante el Diagnóstico de un Quiste Ovárico Gigante se decide planificar cirugía para su excisión. Se realiza una laparotomía formal con una incisión supra e infra media umbilical con los siguientes hallazgos: 1.-Masa Quística dependiente de Ovario Izquierdo, de color nacarado brillante, sin vasos de neoformación, de pared fina y lisa, libre sin infiltración a otros órganos aledaños, de aproximadamente 16 x 8 x 20 cm de diámetro, en la cual se incluye la trompa de Falopio Izquierda. 2.-Resto de estructuras intraabdominales y pélvicas sin patología aparente.

Imagen 2.



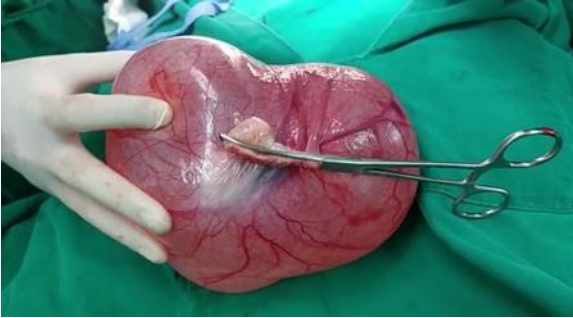
Fuente: Archivo del Hospital Básico Neuro-Salud

Imagen 3. Cirugía



Fuente: Archivo del Hospital Básico Neuro-Salud

Imagen 4. Cistoadenoma extraído



Fuente: Archivo del Hospital Básico Neuro-Salud

Se envía la muestra al departamento de patología para su análisis. El informe de histopatología reportó: **MACROSCOPICO:** Con identificación del paciente se recibe muestra en formol bufferado al 10% y rotulado como quiste ovárico: Se recibe una masa de aspecto quístico, unido por meso ovario a ovario y por mesosálpinx a segmento de trompa uterina, pesan en conjunto 1158g, la masa quística mide 16x14x8cm, la superficie externa es lisa, íntegra, parduzca, con fina vasculatura, al corte fluye líquido claro, homogéneo, espesor parietal de 0.1cm, cavidad unilocular, lisa; el ovario mide 2x1.5x0.8cm, la superficie externa es lisa, parduzca, la trompa uterina es alargada de 17x0.5cm, serosa lisa, parda-violácea; al corte luz virtual. Sppr Se rotula: a) Cortes de pared de quiste 1C b) Cortes de ovario + trompa uterina + pared de quiste 1C.

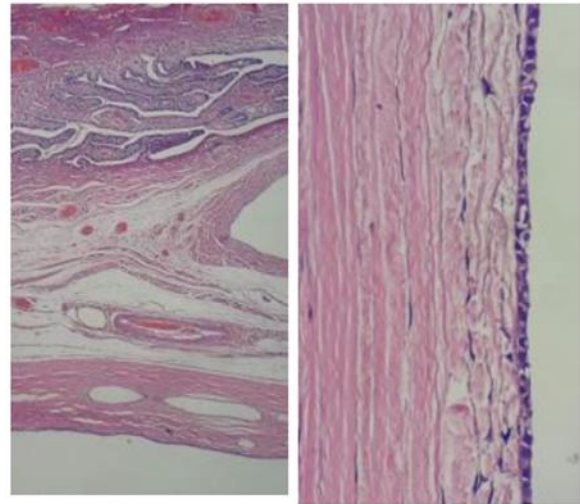
MICROSCOPICO: Pared delgada de quiste tapizada por epitelio cubico simple, estroma fibroconectivo denso con vasculatura congestiva y dilatada en la superficie (Imagen 5). No se observa papilas En la superficie externa se observa pared de trompa uterina con luz virtual, pliegues mucosos y epitelio conservado, fimbrias sin alteración.

Diagnóstico:

-Rotulado "quistite de ovario":

- negativo para malignidad
- cistadenoma seroso (16 x 14 x 8 cm)
- trompa uterina con características histológicas usuales.

Imagen 5. Histopatológico



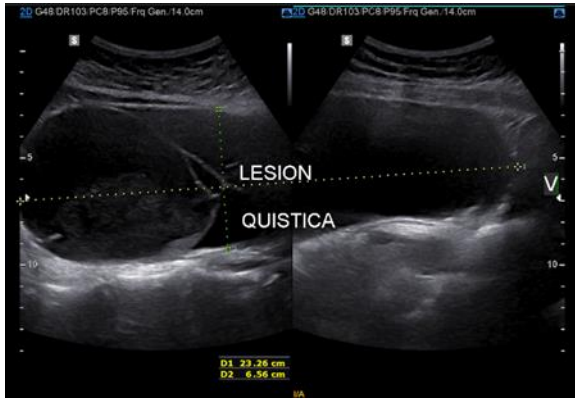
Fuente: Archivo del Hospital Básico Neuro-Salud

Descripción del Caso Clínico N°2: paciente femenina de 20 años, nacida y residente en Latacunga, soltera, ocupación estudiante. Como **Antecedentes patológicos Personales:** hipertiroidismo diagnosticado hace 2 meses en tratamiento con metimazol y propanolol vía oral QD. El Motivo de Consulta fue dolor abdominal más sensación de masa más estreñimiento.

La Enfermedad Actual: Paciente refiere que hace aproximadamente 1 mes como fecha real y 6 meses fecha aparente presenta dolor abdominal en hipogastrio acompañado de distensión abdominal y estreñimiento, la sintomatología ha sido continua, de moderada intensidad EVA: 3/10, dicho cuadro se exacerba en el transcurso del día principalmente luego de la ingesta de alimentos para lo cual se auto médica enzimas digestivas con lo cual no hay mejoría, por lo cual acude a medico particular quien le indica exámenes complementarios de imagen (ECO Pélvico).

El informe ecográfico reporto: presencia de lesión quística de paredes regulares, delgadas con varios septos completos en su interior, finos, presenta además un componente solido isoecogénico en su interior que mide aproximadamente 5 cm ,la lesión quística tiene un diámetro aproximado de 23,2 cmx19,8 cm en sus diámetros con un volumen aproximado de 1552cm dicha masa dependiente de anexo. (Imagen 6).

Imagen 6. Ecografía Pelvica



Fuente: Archivo del Hospital Básico Neuro-Salud

Motivo por el cual es referida a nuestra casa de salud donde se complementan exámenes de imagen y de laboratorio. Se solicita tomografía axial computarizada simple y contrastada.

El informe tomográfico reportó: Útero de tamaño normal para la edad, cercano a este y ocupando hasta la altura de la vértebra L2 se evidencia lesión quística grande, que nace de región anexial con septos finos y grueso en la confluencia de los mismos, además finas y escasas calcificaciones en la pared, la masa mide 180x73x156mm con un volumen aproximado de 1065 cc.

Laboratorio: marcadores tumorales: CAE-125: 15 U/ml, HE-4: 107 pmol/L, Valor ROMA™ 5% (< 11,4% = Bajo riesgo de encontrar cáncer de ovario epitelial).

Imagen 7. Cistoadenoma extraído



Fuente: Archivo del Hospital Básico Neuro-Salud

El informe de histopatología reportó: **MACROSCOPICO:** Con identificación de la paciente se recibe muestra en formol bufferado al 10% y rotulado como quiste de ovario: se recibe una masa de aspecto quístico, unido por mesosalpinx a segmento de trompa uterina que pesan en conjunto 1870g, la formación quística mide 18x16x9cm, la superficie externa es lisa, íntegra, parduzca, con fina vasculatura, al corte ocupado por material mucinoso y cetrino, espesor parietal de entre 0.1 y 0.2cm, cavidad multilocular, lisa; trompa uterina alargada de 9.5x0.6cm, serosa lisa, parda-violácea; al corte luz virtual. Sppr Se rotula: a) Cortes de pared de quiste 2C b) Cortes de trompa uterina + pared de quiste 1C

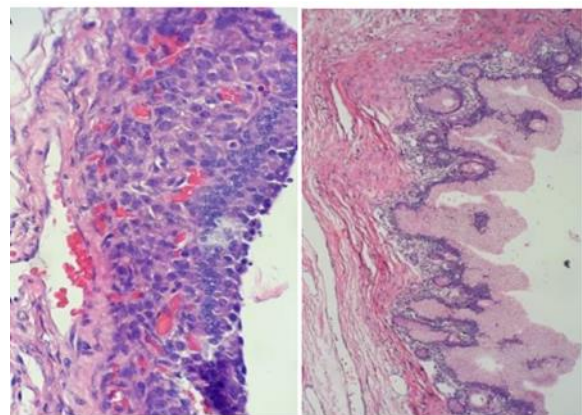
MICROSCOPICO: Pared delgada de quiste tapizada por epitelio cilíndrico simple no atípico con citoplasma amplio pálido mucoso secretor (imagen 8), el estroma fibroconectivo denso escasamente vascularizado, en su espesor se observa además pequeños quistes tapizados por epitelio folicular (imagen 7). En la superficie del quiste se observa trompa uterina, su pared con pliegues mucosos y epitelio conservado, luz virtual.

Diagnóstico:

-Quiste de ovario:

- Negativo para malignidad.
- Cistadenoma mucinoso (18 x 16 cm).
- Pequeños quistes foliculares.
- Trompa uterina sin alteración histológica

Imagen 8. Histopatológico



Fuente: Archivo del Hospital Básico Neuro-Salud

Consideraciones Éticas

Los datos obtenidos para este estudio se los recopiló de las historias clínicas del Hospital

Básico Neuro Salud, previo a la firma del consentimiento informado, además se respetó la confidencialidad de las pacientes.

Conclusión:

Los tumores del ovario no son tan frecuentes como los del útero y los de la mama, pero constituyen el tercer grupo de tumores benignos y malignos de la mujer. Se presentó los casos por lo infrecuente que resultan, la escasa frecuencia de reporte de estos casos lo cual aporta conocimiento a la comunidad médica sobre el tema.

Conflictos de Interés

Ninguno de los autores presenta conflictos de interés en este artículo

Referencias

1. WHO CLASSIFICATION OF FEMALE TUMOURS , 2020
2. Turashvili G. Mucinous cystadenoma and adenofibroma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumormucinousbenign.html>. Accessed April 17th, 2023
3. Radiographics. July-August 2019; 39(4): 982–997. Published online 2019 Jul 8. doi: 10.1148/rg.2019180221 PMID: 31283462 Mucinous Neoplasms of the Ovary: Radiologic-Pathologic Correlation Jamie Marko, MD, Kathryn I. Marko, MD, Suvidya L. Pachigolla, BS, Barbara A. Crothers, DO, Rubina Mattu, MD, and Darcy J. Wolfman, MD
4. Calderón León, M. F. ., Arias Loyola, M. L. ., Sanches Haz, N. N. ., Guevara Ramon, R. . A. ., Mendoza Cobeña, J. E. ., Vélez Astudillo, . A. M. ., Guin Mosquera, R. A. ., Bejarano Macias, J. E. ., Mendoza Granda, . R. I. ., Coello Arias, . M. E., & Perero Pita, . M. E. . (2022). Cistoadenoma Mucinoso gigante de ovario asociado a adenomucinositis peritoneal diseminada. *Mediciencias UTA*, 6(4), 61–68. <https://doi.org/10.31243/mdc.uta.v6i4.1822.2022>
5. Aragón Palmero FJ, Galbán González JA, Carvajal Ortiz JA. Cistoadenoma seroso gigante de ovario. Reporte de un caso. *MEDICIEGO*. 2010 [citado 24 mar 2017]; 16(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol16_supl1_10/casos/t-13.html
6. Sagiv R, Golan A, Glezerman M. Laparoscopic management of extremely large

- ovarian cysts. *Obstetrics and Gynecology* 2005; 105(6): 1319-1322
7. Jones HW, Went AC, Bromet LS et al. Tumores del ovario en: *Tratado de Ginecología de Novak*. 1ª. Edición. Interamericana. 1998.
8. Disaia PJ, Creasman WT. *Oncología Ginecología Clínica*. 5a ed. Madrid, España Edit. Harcout Brace. 1999: 255-83.
9. González MJ, González BJ. *Ginecología Oncológica*. 2da ed. Barcelona, España. Edit. Masson. 2000: 383-386.
10. Sutton GP, Rogers RE, Hurd WW. *Gynecology In: Principles of Surgery*, MvGraw-Hill 1999: 1833-1876.
11. Fox H, Langley FA. *Tumors of the ovary*. 1st edit. Great Britain 1976: 29-36.
12. Cruishank DJ. The clinical significance of preoperative CA-125 in ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol* 1987 94: 692.
13. Dotters DJ, Katz VL, Currie J. Masive ovarian cyst: A comprehensive surgical approach. *Obstet Gynaecol* 1988; 43: 191-196.
14. Gómez AE, Camacho MA, Álvarez VM et al. Tumores gigantes del ovario. *Ginec Obstet Mex* 1975; 37: 137-143.
15. Martínez J, Escribano J. *Manual de salud reproductiva en la adolescencia*. Patología orgánica del ovario. Pag 369- 391.

Artículo de presentación de casos clínicos

Identificación del paciente con intoxicación por monóxido de carbono en sala de Emergencia. Estudio de caso clínico

Identification of the patient with carbon monoxide poisoning in Emergency room. Clinical case study.

Robalino Díaz Anderson Raúl *, Mendez Pilco Héctor Javier **, Molina Molina Danilo Eduardo ***, Borja Cepeda Vanesa Paola ****

*Hospital General Puyo, Miembro activo de la Sociedad Ecuatoriana de medicina de Emergencia y Desastres SEMED, ORCID:<http://orcid.org/0000-0003-2250-7649>

**Hospital General de Latacunga, Miembro activo de la Sociedad Ecuatoriana de medicina de Emergencia y Desastres SEMED, ORCID:<http://orcid.org/0000-0002-2374-5000>

***Hospital General de Latacunga, ORCID:<http://orcid.org/0009-0004-1543-0174>

****Hospital General de Latacunga, ORCID:<http://orcid.org/0009-0003-9546-8051>

andyrobalinodiaz@gmail.com

Recibido: 14 de marzo del 2023

Revisado: 25 de mayo del 2023

Aceptado: 21 de junio del 2023

Resumen.

El monóxido de carbono es un gas incoloro, inodoro, insípido producido por la combustión de hidrocarburos, por lo que puede estar en las cercanías de las viviendas y lugares de trabajo pues podemos obtenerlo en cocinas de leña, chimeneas domésticas, motores de combustión. Y sus características permiten al individuo no identificar la presencia de este tóxico y así facilitar su ingreso al organismo. Provocando hipoxia hística y daño directo a la célula por la producción de carboxihemoglobina, pues la afinidad del monóxido de carbono por la hemoglobina es de 200 a 300 veces mayor que para el oxígeno.

Palabras clave: monóxido de carbono, carboxihemoglobina, fracción de carboxihemoglobina, gasometría arterial.

Abstract

Carbon monoxide is a colorless, odorless, tasteless gas produced by the combustion of hydrocarbons, so it can be in the vicinity of homes and workplaces as we can obtain it in wood stoves, domestic fireplaces, combustion engines. And its characteristics allow the individual not to identify the presence of this poison and thus facilitate its entry into the body. Causing tissue hypoxia and direct damage to the cell due to the production of carboxyhemoglobin, since the affinity of carbon monoxide for hemoglobin is 200 to 300 times greater than for oxygen.

Keywords: carbon monoxide, carboxyhemoglobin, carboxyhemoglobin fraction, arterial blood gases.

Introducción.

Objetivo:

Caracterizar la sospecha diagnóstica de intoxicación por monóxido de carbono en las salas de Emergencia.

Introducción

La intoxicación por monóxido de carbono (CO) constituye una urgencia médica, que requiere ágil y oportuno tratamiento, pues sus consecuencias para el organismo pudieran ser fatales, afectando a

múltiples sistemas y órganos e incluso ocasionando la muerte.

El cuadro clínico es dependiente de la magnitud de la exposición y cambia de acuerdo con el nivel de afectación de los órganos relacionados. Puede minimizarse o prevenirse tras la administración de oxígeno suplementario al 100 % normobárico o hiperbárico en casos graves. La gestión de oxígeno normobárico es el procedimiento usado en la mayor parte de los servicios de emergencia, hasta la resolución de los indicios y la normalización de los niveles de carboxihemoglobina. La medición

temprana de niveles de Carboxihemoglobina en sangre permite establecer el diagnóstico de esta entidad. El estudio gasométrico no aporta una adecuada orientación en el manejo, sin embargo, la Fracción de hemoglobina que transporta el CO₂ facilita aumentar la sospecha si el contexto clínico lo permite (Guirola, Pérez, O Rellys, Guede, & Soca, 2018).

Al adentrarse en la fisiopatología, la literatura más actualizada constata que el CO, se une a la hemoglobina dando lugar a carboxihemoglobina (COHb), manifestando una disminución del porcentaje de oxihemoglobina en el torrente sanguíneo. A ello se suma la presentación de una toxicidad directa del monóxido en el citocromo oxidasa, proteínas intracelulares. Asimismo, ocasiona la paralización en la movilización del oxígeno y desencadena la cascada inflamatoria. Todo lo anterior se convierte en una avalancha que lleva a la pérdida de consciencia, trastornos del metabolismo celular e hipoxia tisular (Sivanandamoorthy , Meng, & Heming , 2018).

Cabe destacar que este tipo de envenenamiento cuenta en las estadísticas como la segunda causa de decesos por tóxicos después de las drogas. Anualmente alrededor de 10.000 personas se intoxican a causa de este gas en España, principalmente en las zonas más frías del país europeo, registrándose más de un centenar de muertes al año. En estados Unidos provoca al menos 25 000 casos que acuden al servicio de urgencias, al menos 500 fallecimientos por accidente y 1700 por autolíticos. En este aspecto, estudios han arrojado que es más común en los hombres, casi siempre por escapes de gas, o mal funcionamiento de equipos domésticos como calefones, automóviles mal ventilados etc. (Guillén, 2018).

Los servicios de emergencia son parte imprescindible de un hospital, constituyen áreas organizadas que brindan la primera atención y estabilización al paciente, internalizando de forma clara el objetivo de la atención urgente y emergente. Es la entrada del usuario a un proceso hospitalario, perfectamente definido y estructurado. Está conformado por un equipo de profesionales con formación y conocimientos multidisciplinarios, con una visión ampliada de la realidad en el ámbito clínico, quirúrgico y crítico,

que permite definir de manera temprana y oportuna, el manejo idóneo del paciente. (Guillén, 2018)

Material y métodos

Para la presente investigación se realizó el análisis de un caso clínico de intoxicación por monóxido de carbono atendido en el servicio de emergencias del Hospital General de Latacunga, con carácter observacional, retrospectivo, descriptivo y con enfoque cualitativo, lo cual permitió explicar adecuadamente los resultados obtenidos. La información se obtuvo a partir de la historia clínica del paciente, basado en las evoluciones y notas de enfermería plasmadas en este documento oficial.

Las técnicas de recolección de información empleadas abarcaron principalmente el análisis de contenido, y la revisión bibliográfica. Asimismo, se utilizaron libros, revistas, guías de manejo clínico, tesis de grado y documentación relevante, producida con anterioridad por destacados profesionales del área para actualizar y contrastar los datos obtenidos.

Caso Clínico

Ingresa al servicio de emergencia del Hospital General de Latacunga dos pacientes de consanguinidad directa, (provenientes de una misma vivienda), en compañía del personal de prehospitalaria, alertados por terceros, tras evidenciar alteración de consciencia y trastorno en el patrón respiratorio, sin disponer de más datos específicos evidenciados en la escena, ni antecedentes patológicos o del evento. En secuencia ABCDE, se procede a la valoración primaria, evidenciando:

Primer paciente masculino 52 años, mestizo, soltero, nivel de educación superior, sin antecedentes patológicos reportados, presenta pérdida transitoria del nivel de conciencia con desorientación e hipoactividad, acompañada de disnea de medianos esfuerzos y náusea que no llega al vomito, por su condición neurológica actual, no aporta mayores datos en la indagación.

Al examen físico: temperatura 36.1, frecuencia cardíaca: 91 latidos por minuto; frecuencia respiratoria: 16 respiraciones por minuto, tensión arterial 104/54 milímetros de mercurio, saturación

de oxígeno 96%, glicemia capilar de ingreso 150 mg/dl.

A: vía aérea permeable, sostenible, no signos de trauma cervical.

B: buena entrada de aire bilateral, sin uso de musculatura accesoria, no signos de lesión en la caja torácica, murmullo vesicular conservado, no ruidos sobreañadidos.

Gasometría arterial inicial: pH: 7.45, pCO₂: 25.5, pO₂: 73, HCO₃: 20, SO₂ 94%, Lactato: 6, fracción de hemoglobina que transporta CO 42%. (fracción inspirada de oxígeno 21%),

C: no signos de hipoperfusión, sin sangrado externo visible, ruidos cardíacos normofonéticos, sin soplos, llenado capilar 2 segundos, score mottling 0 puntos.

D: escala coma de glasgow 12/15 (Ocular: 3 puntos, Verbal: 4 puntos, Motor: 5 puntos), desorientado, lenguaje claro pero incoherente, isocoria 3 milímetros, fotorreactividad, no focalidad neurológica, pares craneales conservados, sensibilidad, tono y fuerza normal.

Electrolitos de la gasometría: sodio 138, potasio 3.5, cloro 99.

E: piel eutérmica, sin evidencia de lesiones, extremidades simétricas, no edema.

Manejo inicial emergente: se indica vía venosa periférica, monitorización continua, oxígeno al 100% por mascarilla con bolsa reservorio y estudios complementarios con los siguientes hallazgos: biometría hemática glóbulos blancos 13.70 x10³/mm, neutrófilo 79%, hemoglobina 15.10g/dl, hematocrito 47.9%, plaquetas 282 x10³/mm³. Química sanguínea: glucosa 140mg/dl, úrea 31mg/dl, creatinina 0.55mg/dl; Electrocardiograma: ritmo sinusal, R-R regular, eje normal, frecuencia cardíaca de 70 latidos por minuto, no signos de isquemia, ni crecimiento de cavidades. Radiografía de tórax sin alteración pleuropulmonar. Se realiza el diagnóstico diferencial descartando patologías críticas emergentes de índole cardíaco, respiratorio, metabólico y neurológico central, llama la atención el similar estado en el que acude su acompañante, sin causa justificada, así como también la fracción de hemoglobina que transporta el CO con un valor elevado (42%, valor normal menor a 2%) y ácido láctico en 6 mmol/l sin evidencia de hipoperfusión sistémica, por lo que la principal sospecha diagnóstica establecida es intoxicación por monóxido de carbono. Se toma una muestra sanguínea venosa y se envía a laboratorio particular para confirmación de carboxihemoglobina.

Gasometría arterial ingreso / Fracción inspirada de Oxígeno (FiO ₂) 21%	
pH	7.45
pCo ₂	25.5 mmHg
pO ₂	73.4 mmHg
HCO ₃	17.4 mmHg
EB	-4.6 mmol/L
FCO _{Hb}	42.1%
SO ₂	94%
Lactato	6 mmol/L

pH: potencial hidrógeno, pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono, pO₂: presión parcial de oxígeno, HCO₃: bicarbonato, EB: exceso de base, FCOHb fracción de hemoglobina que transporte el monóxido de carbono

Figura 1. Gasometría arterial de ingreso con FiO₂ 21% (paciente 1)

Fuente. Los autores, Hospital General Latacunga, servicio de Emergencia

Con la administración de oxígeno al 100% por mascarilla con reservorio, se realiza un control gasométrico arterial a las 3 horas, observando una disminución considerable en el lactato (1.17 mmol/l) y en la fracción de hemoglobina que transporta CO₂ (valor actual 11%), y el estado

neurológico del paciente evoluciona a alerta, orientado, con escala de Glasgow 15/15, tiempo en el cual manifiesta que se encontraba en el domicilio, con la chimenea prendida, antes de quedarse dormido, con un tiempo estimado de exposición de 4 horas

Gasometría arterial control 3 horas/ Fracción inspirada de Oxígeno (FiO ₂) 100%	
pH	7.44
pCo ₂	29.9 mmHg
pO ₂	152.6 mmHg
HCO ₃	21.7 mmol/L
EB	-3.4 mmol/L
FCOHb	11%
SO ₂	98.5%
Lactato	1.17 mmol/L

Figura 2. Gasometría arterial control con FiO₂ 100% (paciente 1)

Fuente. Los autores, Hospital General Latacunga, servicio de Emergencia

Con alta sospecha de intoxicación por monóxido de carbono, el paciente es ingresado al servicio de medicina interna para observación, continuar con el apoyo de oxígeno y controles periódicos gasométricos, en espera del reporte de carboxihemoglobina, alertas ante la necesidad de oxígeno hiperbárico.

Tras 12 horas de observación y manejo con oxígeno suplementarios al 100%, el control gasométrico muestra retorno a la normalidad del lactato (0.5 mmol/l) y de la fracción de hemoglobina que transporta CO₂, en 0.1%

Gasometría arterial control 12 horas / Fracción inspirada de Oxígeno (FiO₂) 100%

pH	7.39
pCo2	36.4 mmHg
pO2	146 mmHg
HCO3	22 mmol/L
EB	-2.6 mmol/L
FCOHb	0.1 %
SO2	98.6%
Lactato	0.5 mmol/L

Figura 3. Gasometría arterial control a las 12 horas con FiO2 100% (paciente 1)

Fuente. Los autores, Hospital General Latacunga, servicio de Emergencia

El valor de su carboxihemoglobina reportado al día siguiente por un laboratorio particular: 19%. El paciente fue valorado por el servicio de neurología, es enviado a domicilio sin ninguna novedad para control por consulta externa en 1 mes.

Segundo paciente femenino de 20 años, instrucción superior, quien acude al servicio de Emergencia por pérdida del nivel de conciencia, irritable y disneica. Al examen físico de ingreso: somnoliento, Glasgow 12/15, (Ocular: 3, Verbal: 4, Motor:5), temperatura 36.1, frecuencia cardíaca: 95 latidos por minuto; frecuencia respiratoria: 19 respiraciones por minuto, tensión arterial 147/91 milímetros de mercurio, saturación de oxígeno: 94%. En estudios de laboratorio: gasometría arterial de ingreso: pH: 7.51, pCO2: 20.8, pO2: 125, HCO3: 21, Lactato: 3mmol/l, fracción de hemoglobina que transporta CO: 42.2%, biometría hemática glóbulos blancos 11.80 x103/mm, neutrófilo71%, hemoglobina 16g/dl, hematocrito 46.6%, plaquetas 187 x103/mm3. Química sanguínea: glucosa 205mg/dl, urea 34mg/dl, creatinina 1.19mg/dl; Electrocardiograma: ritmo sinusal, R-R regular, eje normal, frecuencia cardíaca 68 latidos por minuto, no signos de isquemia ni crecimiento de cavidades, radiografía de tórax sin lesión pleuro pulmonar, se administra oxígeno suplementario al 100% por mascarilla con

bolsa reservorio ante la sospecha de intoxicación por monóxido de carbono.

Se realiza controles gasométricos a las 3 horas (fracción de hemoglobina que transporta CO 10%, lactato 1mmol/l), con notable mejoría de su estado de alerta, a las 12 horas (fracción de hemoglobina que transporta CO 0.3%, lactato 0.45mmol/l). Valor de carboxihemoglobina confirmada al día siguiente: 20%

Discusión

El asesino silente o intoxicación por monóxido de carbono es una de las intoxicaciones más mortales y comunes alrededor del mundo, en donde sus principales fuentes de exposición son el tabaquismo, los automóviles, los combustibles o la combustión de gases. Una de las principales características de la nocividad del gas es su alta afinidad por la hemoglobina, la cual muestra efectos crónicos basados en la interacción de con otras proteínas. En un cuadro clínico inespecífico con sospecha de alto grado, se debe iniciar una oxigenoterapia normobárica hasta disponer del valor de la carboxihemoglobina que permita plantear la necesidad de administrar el tratamiento adecuado basado en la hiperbárica (Bolaños y Chacón, 2017). El monóxido de carbono se lo define como un gas incoloro, inodoro, toxico e

insípido que se produce durante la quema de un combustible.

Las intoxicaciones por el monóxido de carbono (CO) son aún causantes de enfermedades y muertes. Los cuadros de intoxicación o un evento agudo puede dejar secuelas cognitivas, además de que una exposición crónica puede mostrar una sintomatología cognitiva y neural. Durante el boletín Epidemiológico semanal en la ciudad de Buenos Aires se diagnosticó un registro de casos en el módulo de vigilancia C2 en la Clínica del Sistema Nacional de Vigilancia de Salud (Boletín Epidemiológico Semanal CBA, 2018).

En torno al estudio de Sivanandamorrthy et al. (2018), el CO es una de las primeras causas de intoxicación por accidente en Francia, en donde gracias a una mejora en la prevención y sistema de vigilancia ha ido disminuyendo su incidencia. Los efectos del CO son perjudiciales debido a que genera una intoxicación inmediata bloqueando la cadena mitocondrial por hipoxia celular, lo que provoca el coma y una insuficiencia cardiovascular; a más de ello se puede dar una toxicidad retardada debido a la peroxidación de componentes relacionados a la mielina por activación plaquetaria y polimorfonucleares que ocasionan lesiones cerebrales. Un tratamiento con oxigenoterapia se puede tan solo dar en casos definidos como lo son la insuficiencia de un órgano o la pérdida de conocimiento, luego de una intoxicación por CO es sumamente necesario el seguimiento médico para definir la existencia de trastornos neuro psíquicos.

Según el estudio de Fuentes et al. (2019), a nivel mundial en los últimos años ha existido un incremento de intoxicaciones por CO y es uno de los causantes de muerte al ser respirado en un nivel elevado, la alta concentración toxica penetra en el organismo al ingresar por la vía inhalatoria sin la detección de la víctima. Es por ello, que puede ser letal o dejar secuelas irreversibles si no es tratada de manera eficaz. Las principales fuentes de CO son los gases de escape en automóviles en un entorno cerrado como el garaje, también la combustión incompleta como los calentadores de agua, braseros, chimeneas, también pueden ser los disolventes de pintura y barnices, entre otros.

La sintomatología del envenenamiento con monóxido de carbono tiende a ser algo inespecífica por eso requiere de exámenes sanguíneos además del examen físico, entre las manifestaciones más comunes están: cefaleas y náuseas que aumentan con los niveles del gas, mareos, debilidad generalizada, y confusión que puede evolucionar a las convulsiones. Asimismo, los pacientes presentan hipotensión, coma, insuficiencia respiratoria y muerte en casos en los que no se trata a tiempo. Si la intoxicación es severa, es posible la aparición de signos y síntomas neuropsiquiátricos como psicosis, o síndromes amnésicos, con duración de días o semanas luego de la exposición (Supervia , y otros, 2021).

Debido a la inespecificidad de los síntomas, el diagnóstico se hace difícil de acuerdo con Díaz y otros. (2017), los profesionales de la salud deben conservar un alto nivel de sospecha aun cuando se ha inhalado bajos niveles de CO. En estos casos lo primero es medir la concentración de carboxihemoglobina en la sangre. En general, no se miden niveles de gases en sangre arterial pues los gases en sangre y el oxímetro de pulso, solos o combinados, son inadecuados para el diagnóstico de envenenamiento con CO, puesto que la saturación de O₂ en la gasometría representa el O₂ disuelto y, en consecuencia, no se ven afectados por la concentración de carboxihemoglobina.

Varios autores confirman que las cifras intoxicación por CO suelen ser poco reales y pues no todas se diagnostican correctamente, dado que la exposición a bajas concentraciones pasa inadvertida y los valores umbral de carboxihemoglobina normal varían según los distintos investigadores. De ahí la importancia de la prevención, que implica tener un control estricto de las fuentes de combustión al interior de las viviendas y centros laborales o de estudios e inspeccionarlas periódicamente. No dejar vehículos encendidos en lugares cerrados, entre otras medidas de seguridad para evitar estos incidentes (Megarbane, 2019).

Mediante el análisis de esta investigación se pudo percibir que existe una alta prevalencia en el uso de estufas a gas en la sociedad, por lo que el problema de intoxicación accidental por CO es importante estudiarlo. A más de ello, es de interés el observar que las víctimas de incendios en espacios cerrados

que inhalan el humo pueden presentar una alteración en su nivel de conciencia hasta llegar al coma.

La determinación del porcentaje de carboxihemoglobina se hace frente a una intoxicación por monóxido de carbono. Los niveles de carboxihemoglobina dependen no únicamente del grado de monóxido de carbono ambiental, sino además del tiempo de exposición. Los niveles típicos de monóxido de carbono en no fumadores son menores al 1,5%, y en los que si fuman hasta 10%. Porcentajes de carboxihemoglobina se han asociado a un 15-25% con sintomatología de fatiga, cefalea y náuseas, llegando a ocasionar convulsiones, coma y muerte cuando alcanzan valores a un 50% (Cebollada 2018).

Pero no todos los centros hospitalarios disponen del equipo y reactivo para medir los niveles de carboxihemoglobina en los pacientes intoxicados con monóxido de carbono, por lo que en su ausencia se analizará en la gasometría arterial el valor de la fracción de hemoglobina que transporta monóxido de carbono (FHbCO), cifras elevadas harían sospechar en intoxicación por monóxido de carbono para iniciar tempranamente la oxigenoterapia. Estos efectos conducen a una hipoxia tisular, acidosis y depresión del sistema nervioso central. En condiciones normales, esta fracción suele encontrarse en valores menores al 2%. Por lo que la FHbCO constituye un apoyo vital en las salas de Emergencia para aumentar nuestra sospecha diagnóstica en el paciente intoxicado por monóxido de carbono, permitiendo de esta manera iniciar temprana y oportunamente el manejo, monitorizando la disminución progresiva de la FHbCO.

Conclusiones

La intoxicación por monóxido de carbono se da por la inhalación de este gas tóxico provocando una limitación en el transporte oxígeno a través de la hemoglobina, con graves consecuencias en los sistemas y órganos del cuerpo humano. Suele ser difícil de diagnosticar pues su sintomatología es inespecífica, variada y puede ser confundida con infecciones víricas. La gravedad de este tipo de envenenamiento está en dependencia de la concentración del gas y el tiempo que la persona ha estado expuesta del mismo. Frecuentemente este

tipo de intoxicaciones provocan alteraciones neurológicas, dolor torácico o abdominal, diarreas, cefaleas y náuseas entre otros síntomas que no parecen tan severos, pero pueden conducir al coma y la muerte en estos casos.

Es importante contar en las salas de Emergencia con profesionales capacitados, médicos emergenciólogos especialistas con formación multidisciplinaria, ágiles mentalmente que sigan una secuencia de valoración primaria inmediata y que permita ampliar las sospechas diagnósticas en nuestros pacientes, estableciendo alternativas diagnósticas que puedan guiar su correcto manejo.

Actualmente, es causa activa de morbi-mortalidad a nivel mundial, por tal razón es primordial tener una alta sospecha de intoxicación, valorando no solos los signos y síntomas físicos, sino también las características contextuales y circunstanciales de cada caso. Una buena anamnesis, más los exámenes de sangre, podrían confirmar la intoxicación por CO de manera temprana, y evitar las consecuencias; obtener una gasometría arterial de entrada para direccionar la sospecha mediante la FHbCO elevada. De igual forma, crear conciencia en la población sobre las medidas de prevención, sería un punto de partida para disminuir la incidencia de este tipo de hechos tan dañinos para la salud humana.

Agradecimiento especial al Hospital General de Latacunga y al servicio de Emergencia por las facilidades prestadas para el desarrollo del caso.

Financiamiento: por los autores.

Declaración de no conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias.

Bolaños, P., & Chacón, C. (2017). Intoxicación por monóxido de carbono. *Medicina Legal de Costa Rica*, 34(1), 137-146.

Boletín Epidemiológico Semanal CBA. (2017). Situación epidemiológica de intoxicación por monóxido de carbono (CO). In Situación epidemiológica de intoxicación por monóxido de carbono (CO), 1-45.

Bucheli Ramírez, H., Fernández Álvarez, R., Rubinos Cuadrado, G., Martínez González, C.,

- Rodríguez Jerez, F., & Casan Clara, P. (2017). Niveles elevados de carboxihemoglobina: fuentes de exposición a monóxido de carbono. *Archivos de Bronco neumología*, 50(11), 465–468.
- Cebollada, D. H., & Burillo, F. M. (noviembre de 2017). Winter is coming: The recurring risk of carbon monoxide poisoning. *Rev Clin Esp*, 216(8), 419-420. doi:10.1016/j.rce.2016.06.009.
- Díaz, M., Crapanzano, G., Cabrerizo, S., Aichele, C., Deurtiaga, A., & Vallejos, Y. (2017). Intoxicación masiva con monóxido de carbono: puesta al día a partir de un caso. *Arch Argent Pediatr*, 115(1), 76-81. Recuperado el 10 de mayo de 2023, de https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivo_sarg/2017/v115n1a26.pdf
- Eguzkiza, L., Algora, A., Rodríguez, I., & Mauleón, C. (2020). Probable síndrome neurológico tardío tras intoxicación por monóxido de carbono. Caso clínico y revisión de la literatura. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 55(3), 175-177.
- Fuentes, J., Barly, L., González, Y., Noda, D., & Díaz, R. (2019). Intoxicación por monóxido de carbono. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 48(2), 245-251.
- Guirola, F. D., Pérez, B. D., O Rellys, N. D., Guede, s. D., & Soca, R., (mayo-junio de 2018). Intoxicación por monóxido de carbono. Presentación de un caso. *Revista Médica Electrónica (Online)*, 40(3). doi:versión On-line ISSN 1684-1824
- Megarbane, B. (octubre de 2019). Carbon monoxide intoxication in the 21st century: the battle to improve outcomes continues. *Emergencias*, 31(5), 300-301. doi:PMID: 31625299.
- Pérez, J. G., Bautista, M. I., Moranchel, L., Martiñón, R., & Mila, A. (julio-septiembre de 2017). Síndrome coronario agudo secundario a intoxicación por monóxido de carbono y respuesta al tratamiento con oxígeno hiperbárico. *Acta médica Grupo Ángeles*, 15(3). doi: versión impresa ISSN 1870-7203
- Sivanandamoorthy, S., Meng, P., Heming, N., & Annane, D. (2018). Intoxicación por monóxido de carbono. . *EMC-Anestesia-Reanimación*,44(3),1-9.
- Supervia, A., Picornell, R., Cordoba, F., Gallardo, P., Pallás, O., & Cirera, I. (agosto de 2021). Carbon monoxide poisoning in hookah users. *Emergencias*. 33(4), 320-321. doi:PMID: 34251147.

Detección prenatal del riesgo de Síndrome de Down
Reporte de caso clínico
Prenatal detection of the risk of Down syndrome
Clinical case report.

Silva A Jissela*, Silva A. Angélica **

*Universidad Técnica de Ambato. Hospital Provincial Docente Ambato. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2681-6265>

**Médico Libre ejercicio profesional. <https://orcid.org/0000-0001-9625-8644>

jisselasilva19@gmail.com

Recibido: 31 de enero del 2023

Revisado: 25 de abril del 2023

Aceptado: 16 de junio del 2023

Resumen.

Introducción: El síndrome de Down es la cromosomopatía humana más común y la principal causa de discapacidad intelectual congénita, aunque puede presentarse a cualquier edad materna, se ha establecido la edad sobre los 35 años como uno de los principales factores de riesgo, actualmente se ha establecido programas de cribado para mejorar las tasas de detección prenatal temprana, el screening de Test combinado ampliado, que consta de marcadores ecográficos primarios y secundarios y marcadores bioquímicos asociados a la edad materna presenta una tasa de detección del 93% con una tasa de falsos positivos del 2.5%.

Objetivo: Describir el caso de una paciente con detección temprana de alto riesgo de Síndrome de Down en el embarazo mediante el test combinado ampliado del primer trimestre y su confirmación en el recién nacido

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo. Reporte de caso clínico.

Resultados: Paciente gestante de 43 años, sin antecedentes patológicos de importancia. En screening del primer trimestre se reporta alto riesgo de Síndrome de Down de 1/4 con el uso del Test combinado ampliado, aunque no se realizó la prueba confirmatoria de estudio citogenético la paciente acude al parto con alta sospecha de feto con trisomía 21. Desde el nacimiento se verifica el diagnóstico con el fenotipo del neonato y se confirma con el estudio de cariotipo 47, XX+21.

Conclusiones: Aunque las cromosomopatías aumentan con la edad materna se recomienda realizar el screening de aneuploidías cuidadosamente a todas las gestantes en el primer trimestre, aplicando el test combinado ampliado por su alta tasa de detección y baja tasa de falsos positivos.

Palabras clave: Trisomía, Síndrome, Down, cribado, Test ampliado.

Abstract

Introduction: Down syndrome is the most common human chromosomopathy and the main cause of congenital intellectual disability, although it can occur at any maternal age, age over 35 years has been established as one of the main risk factors, currently it has been Established screening programs to improve early prenatal detection rates, the Expanded Combined Test screening, which consists of primary and secondary ultrasound markers and biochemical markers associated with maternal age, has a detection rate of 93% with a false positive rate of 2.5%.

Objective: To describe the case of a patient with early detection of high risk of Down Syndrome in the pregnancy through the extended combined test of the first trimester and its confirmation in the newborn.

Materials and methods: Descriptive, retrospective study, clinical case report.

Results: A 43-year-old pregnant patient with no significant pathological history. In the first trimester screening, a high risk of Down syndrome of 1/4 was reported with the use of the expanded combined test, although the

confirmatory cytogenetic study test was not performed, the patient attended the delivery with a high suspicion of a fetus with trisomy 21. At birth, the diagnosis is verified with the neonate's phenotype and confirmed with the 47, XX+21 karyotype study.

Conclusions: Although chromosomopathies increase with maternal age, it is recommended to carefully screen all pregnant women in the first trimester for aneuploidies, applying the extended combined test due to its high detection rate and low false positive rate.

Key words: Trisomy, Syndrome, Down, screening, Extended Test.

Introducción.

Las anomalías cromosómicas son patologías producidas por alteración en cantidad mayor o menor de material hereditario, además de ser los causales de varias malformaciones congénitas, son la primera causa de pérdidas embrionarias y fetales del primer trimestre (1).

El síndrome de Down constituye la alteración genética humana más común y la principal causa de discapacidad intelectual congénita (2). El nombre de este síndrome se lo atribuye al médico británico John Langdon Haydon Down, quien, en el año de 1866, fue el primero en describir ciertas características clínicas que tenían en común un grupo específico de personas, pero que no se podía determinar la causa. No fue hasta julio de 1958, gracias al genetista francés Jérôme Lejeune, que se descubrió que este síndrome consiste en una alteración cromosómica numérica del par 21. Así, la trisomía 21 resultó ser la primera alteración de este tipo descubierta en el humano (2).

La incidencia de este síndrome es de aproximadamente 1 por cada 500 a 800 nacidos vivos (2, 3). Se asocia con una disparidad del crecimiento físico y de la habilidad cognitiva, físicamente presentan rasgos característicos faciales, cerca del 50 % de los pacientes con síndrome de Down sufren de defectos congénitos cardiovasculares y son propensos a padecer enfermedades como Alzheimer, leucemia y epilepsia. En cuanto a la expectativa de vida, más de la mitad llegan por encima de los 50 años de edad, algunos pueden tener problemas leves e incluso llevar una vida relativamente normal (3,4). Sin embargo, un 20 % puede fallecer cerca de los 5 años (2,3).

Los defectos congénitos asociados a la trisomía son los mayores responsables de la morbimortalidad perinatal e infantil, además de causar complicaciones y secuelas con diferentes grados de discapacidad que comprometen el desarrollo y la

integración social del individuo (5). Por este motivo se ha considerado realizar programas de detección temprana de las anomalías cromosómicas con el fin de identificar de forma prenatal estos defectos y realizar una preparación en la madre y la familia previo al nacimiento del producto, brindar el asesoramiento genético y permitir un adecuado manejo obstétrico y pediátrico (6).

Diagnóstico Prenatal

El diagnóstico prenatal de las trisomías ha sido una prioridad que ha evolucionado a través del tiempo. El objetivo principal del tamizaje de cromosopatías ha sido la detección del síndrome de Down por su mayor frecuencia, el retraso mental severo que conlleva y, además, por su favorable supervivencia postnatal (3).

El cribado prenatal inicio a partir de 1970 con la realización de amniocentesis a las gestantes de más de 35 años, pues se conocía que las probabilidades de tener un hijo con cromosopatía aumentaban con la edad (4). Sin embargo, al ser un método invasivo, conlleva un costo relativamente alto, implica riesgos, y amerita personal y equipo especializado. Por esta razón, constantemente se han investigado métodos no invasivos que logren cumplir con el objetivo de detección temprana del riesgo (4-7).

Posteriormente, en la década del 80 se descubrió la asociación entre el síndrome de Down y determinados marcadores séricos, como la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y la fracción β libre de la hormona coriónica humana (β hCG), con lo que fue posible implementar el examen de suero materno, que mejoró la tasa de detección (5).

Gracias a los avances en Medicina materno fetal y principalmente gracias al desarrollo de la ultrasonografía, se han establecido programas de cribado dirigidos a conseguir mejorar las tasas de

detección del riesgo de una cromosomopatía de forma no invasiva (5). Hasta la actualidad se considera a la ecografía como el mejor método de screening prenatal disponible, y se ha establecido que debe ser realizado de forma universal a todas las gestantes, considerando que todos los fetos deberían ser explorados como si se trataran de alto riesgo (5).

Como ya se mencionó, el síndrome de Down está asociado con varias características fenotípicas como restricción en el crecimiento, una serie de rasgos faciales y defectos congénitos cardiovasculares. Estas características anatómicas pueden visualizarse mediante la ultrasonografía, por lo que ha sido posible definir ciertos marcadores ecográficos desde el primer trimestre para identificar a las gestantes que tienen un riesgo incrementado de fetos con síndrome de Down (6). En general, los marcadores ecográficos de cromosomopatías conceptualmente se definen como alteraciones que no pueden catalogarse como malformaciones, sino que se tratan de variantes de la normalidad, y constituyen signos de alerta que obligan a descartar la presencia de una alteración cromosómica (7).

Entre los marcadores ecográficos de trisomías se encuentran: el aumento del grosor de la piel de la nuca, conocido como translucencia nucal (TN) presente en un 75% de los fetos con síndrome de Down, ausencia de hueso nasal (HN) en 2/3 de los casos, y en un 50% aproximadamente, alteraciones hemodinámicas visibles mediante Doppler pulsado, como la alteración de la onda de flujo a través del ductus venoso (DV) y de la compliancia cardíaca, con la aparición de regurgitación o insuficiencia tricuspídea (IT) (6). La tasa de detección de trisomía 21 basado en estos cuatro marcadores es muy alta, se ha reportado en aproximadamente un 93% con una tasa de falsos positivos del 2,5% (6-8).

Otro método de diagnóstico con elevadas tasas de detección es el Test Combinado, el cual considera la edad materna, los marcadores bioquímicos séricos y los marcadores ecográficos primarios (translucencia nucal). El screening se lo debe realizar durante el primer trimestre entre 11 a 14 semanas, este test presenta una tasa de detección del 90% con una tasa de falsos positivos del 5% (9).

Los hallazgos de este cribado resultan en tres niveles de riesgo: bajo riesgo con una probabilidad de aneuploidía de $<1/1000$, riesgo intermedio entre $1/101$ y $1/1000$, y alto riesgo $>1/100$ (9).

En caso de obtener un riesgo igual o mayor a $1/200$ se recomienda la realización de una prueba invasiva que permita realizar el estudio citogenético, considerado hasta el momento como el método definitivo del diagnóstico de cromosomopatías. Las pruebas invasivas recomendadas son la amniocentesis, que se puede realizar desde las 14 semanas de embarazo y la Biopsia de Vellosidades coriales (BVC) que se realizan en embarazos menores a las 13 semanas (10,11). Aunque la amniocentesis genética fue el procedimiento invasivo más utilizado en años anteriores, en la actualidad se acepta la BVC como procedimiento de elección, por la ventaja de tener los resultados más tempranamente. La obtención de la muestra de células fetales para la amniocentesis y BVC implica un riesgo de pérdida fetal de 0,5 a 1% (12).

Con un resultado de riesgo intermedio la recomendación es complementar el estudio con los marcadores ecográficos secundarios de primer trimestre (Ductus venoso, hueso nasal, y regurgitación tricuspídea), lo que se conoce como Test combinado ampliado y posteriormente se recalcula el riesgo para trisomía 21 (12).

El caso clínico descrito a continuación presenta el cribado con el uso del Test combinado ampliado utilizando el cálculo de la edad materna, marcadores ecográficos primarios y secundarios más los marcadores bioquímicos realizado en el primer trimestre con reporte de alto riesgo de trisomía 21 y su confirmación clínica y genética al nacimiento.

Objetivo: Describir el caso clínico de una paciente con detección temprana de alto riesgo de Síndrome de Down en el embarazo mediante el test combinado ampliado y su confirmación en el recién nacido

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo de caso clínico, con complementación de revisión bibliográfica en bases de datos disponibles.

Resultados:

Descripción de caso clínico

Paciente gestante de 43 años, casada, nivel de instrucción: primaria incompleta, ocupación comerciante, católica. Sin antecedentes patológicos de importancia. Antecedentes Gineco-obstétricos: Gestas previas: 3, abortos 2, partos 1, hace 24 años. Gesta actual con edad gestacional: 37.3 semanas (momento del parto). Ecos: 7. Controles prenatales:8. Se realiza screening de cromosopatías del primer trimestre utilizando el Test combinado ampliado con los siguientes resultados:

Screening Test combinado ampliado:

1. Ecografía de marcadores cromosómicos: 13 semanas

Feto único, activo. Frecuencia cardiaca fetal 152 latidos por minuto. Placenta implantada en región anterior. Líquido amniótico normal.



Figura 1. Longitud Cráneo Caudal (CRL): 71.5 mm correspondientes a 13.2 sem. Sin alteraciones mayores en anatomía fetal

Tabla 1. Marcadores ecográficos de cromosopatía de primer trimestre		Condición
Translucencia Nucal	1.66 mm	NORMAL
Hueso Nasal	Presente. 2.9 mm	NORMAL
Ductus Venoso	Onda auricular normal IP: 1.14	NORMAL
Onda tricúspide	Signos de Regurgitación de flujo. (Figura 2)	PATOLÓGICO

Cálculo del Test Combinado ampliado

Tabla 2. Screening de Aneuploidias: Cálculo realizado con Software Fetal Test v 4.1

	Riesgo basado en edad materna (TD 30%)	Riesgo basado en edad, marcadores ecográficos (TD 70%)	Riesgo basado en Test combinado ampliado. Edad + Ecografía + Bioquímica (TD 90%)
<i>Trisomía 21 (SD. Down)</i>	1/32	1/152 Riesgo Incrementado	1/4 Riesgo Incrementado
<i>Trisomía 18 (SD. Edwards)</i>	1/72	1/669 Riesgo intermedio	1/27 Riesgo Incrementado
<i>Trisomía 13 (SD. Patau)</i>			1/33 Riesgo Incrementado

Conclusión: Alto riesgo de cromosopatía. Se recomienda realizar estudio invasivo (Amniocentesis), pero paciente NO acepta la realización del procedimiento por alto costo de la prueba

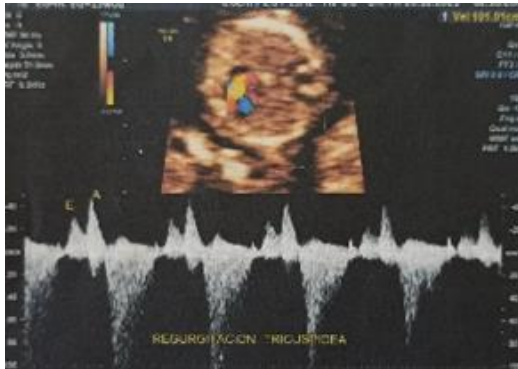


Figura 2. Signo de regurgitación de flujo.

2. Estudio Bioquímico (13.2 semanas):

- PAPP-A: Múltiplo de la Mediana: MOM 1.47
- Free B-HCG: Múltiplo de la Mediana: MOM 0.87

Ecografía Morfológica Fetal: Semana 22.3 semanas

Paciente se realiza ecografía de detalle morfológico en donde se ratifica hallazgo del primer trimestre de flujo de regurgitación tricuspídea con velocidad de 120 cm/seg (Insuficiencia tricuspídea leve). No se detectaron más anomalías anatómicas.

Diagnóstico diferencial y discusión del caso

Las anomalías cromosómicas pueden ser detectadas durante el período del primer trimestre de la gestación mediante el uso de marcadores de cromosopatías. Un factor de riesgo de gran importancia es la edad materna, pues se ha determinado que desde los 35 años se incrementa la probabilidad de tener un hijo con alguna enfermedad cromosómica. Además, mediante el uso de los marcadores ecográficos y bioquímicos se ha logrado aumentar la detección temprana de riesgo, a través de técnicas no invasivas con altas tasas de efectividad (13).

Aunque el objetivo del cribado se ha orientado principalmente a detectar la anomalía cromosómica más prevalente, la trisomía 21; la detección de otras cromosopatías, especialmente la trisomía 13 y la trisomía 18, han sido una consecuencia beneficiosa de este cribado (14-15).

El diagnóstico diferencial ante hallazgos compatibles con alto riesgo de aneuploidías debe darse entre la trisomía 21, y las trisomías 13, y 18. Además las alteraciones en el Ductus venoso o regurgitación tricuspídea podrían ser reflejo de la

presencia de una cardiopatía estructural visible semanas más tarde (7). Por lo que es necesario una evaluación cardíaca exhaustiva en los próximos trimestres.

Decisión final y tratamiento efectuado

Paciente inicia labor de parto espontánea a las 37.5 semanas, produciéndose parto cefalo vaginal sin complicaciones. Se recibe a recién nacido vivo, femenino, peso: 3430 gramos, talla 48 cm. APGAR

8 – 9. Al examen físico presenta: Cara con puente nasal aplanado, ojos rasgados, orejas de implantación baja, cuello corto (Figura 3). En palmas pliegues normales. No se observa el pliegue palmar único característico. Se considera como fenotipo de Síndrome de Down.

Se realiza estudio citogenético con resultado que confirma el diagnóstico de trisomía 21. Cariotipo 47, XX+21



Figura 3. Características fenotípicas del Recién Nacido. Ojos rasgados, orejas de implantación baja, cuello corto, puente nasal aplanado

Conclusión

El síndrome de Down es la anomalía cromosómica más frecuente, por lo que a través del tiempo se han desarrollado técnicas de cribado más efectivas, que permitan mayor tasa de detección. La aplicación del test combinado en donde se incluye la edad materna, marcadores bioquímicos y la translucencia nucal (marcador primario), permite una tasa de detección que se ubica en el 90% con baja tasa de falsos positivos (5%). La tasa de detección puede ser mejorada con el uso del test combinado ampliado que incluye la valoración de marcadores secundarios como la regurgitación tricúspidea, ductus venoso y hueso nasal.

El caso presentado fortalece la necesidad de implementar el Test combinado ampliado a todas las pacientes en el primer trimestre, como método de screening de elección, ya que incrementa la tasa de detección y disminuye la tasa de falsos positivos. La paciente presentó como principales factores que ayudaron a la detección, la edad materna avanzada y un marcador ecográfico secundario, la regurgitación tricúspidea, con un cálculo de probabilidad de alto riesgo de 1 en 4.

Aunque las cromosopatías aumentan la probabilidad con el aumento de la edad materna se recomienda realizar el screening de aneuploidías cuidadosamente a todas las gestantes en el primer trimestre.

Conflicto de interés.

Las autoras declaran no tener conflicto de interés en la presente investigación

Referencias.

1. Esparza-García E, Cárdenas-Conejo A, Huicochea-Montiel JC, et al. Cromosomas, cromosopatías y su diagnóstico. *Rev Mex Pediatr.* 2017;84(1):30-39.
2. Federación DOWN ESPAÑA. El Síndrome de Down hoy. 2018. ISBN: 978-84-09-05201-1.
3. Vazquez-Martinez Y, Carrillo-Bermúdez L, Lemus-Valdés M. Síndrome de Down y su pesquisa durante el primer trimestre de la gestación. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* [Internet]. 2020 [citado 30 Mar 2023]; 45 (4) Disponible en:

<https://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/440>

4. Alldred S, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson J, Alfirevic Z. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD012600. DOI: 10.1002/14651858.CD012600
5. Bennasar M, Borobio V, Puerto B. Screening ecográfico fetal. *Hospital Clinic*. Barcelona. Octubre 2016.
6. Vázquez Y, Carrillo L, Lemus M. Síndrome de Down y su pesquisa durante el primer trimestre de la gestación. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2019 Dic [citado 2022 Jun 28] ; 45(4): e440. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2019000400004&lng=es. Epub 01-Ago-2020.
7. Bravo C, León J. Valor del estudio de marcadores ecográficos de cromosopatías en el primer trimestre de la gestación: translucencia nugal, hueso nasal, ductus venoso, insuficiencia tricuspídea. *Editorial Médica Panamericana. Material Didáctico Experto en Ecografía Obstétrica. Sección II*. 2020; 7:1-8
8. Bravo Arribas C, León-Luis J, Gámez Alderete F. Nuevos marcadores ecográficos en diagnóstico prenatal. *Matronas hoy* 2013; 1(1):40-6.
9. Pérez-Moneo P, Aparicio B, Taqua B, Badía P1, García C, Balanzá R. Rol de los marcadores ecográficos secundarios de primer trimestre para la detección de trisomía 21. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2016; 81(4): 297 – 301.
10. Castaño Carlos Alberto, LLambias Alfredo, Espinosa Dania. Marcadores ecográficos en la detección del síndrome de Down. *Cuba. Medicego* 2018. Vol.24. No1. ISSN 1029 - 3035/RNPS:1821
11. Bernal Luz Mery , Bernal María Consuelo, Gollop Thomaz. Amniocentesis precoz y biopsia de vellosidad corial. Pérdidas fetales y anomalías congénitas en un grupo de gestantes brasileñas. *Brasil. NOVA*. 2018; 16 (29): 51-61
12. Huamán G Moisés, Quiroga de Michelena María Isabel, St. Martin Brad, Huamán Moisés. Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas: Chorionic villous sampling and amniocentesis for fetal karyotyping. *Biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis para cariotipo fetal*. *Rev. peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2016 Jul [citado 2022 Jun 28] ; 62(3): 269-277. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S230451322016000300009&lng=es
13. Buczyńska A, Sidorkiewicz I, Trochimiuk A, Ławicki S, Krętowski AJ, Zbucka-Krętowska M. Novel Approaches to an Integrated Route for Trisomy 21 Evaluation. *Biomolecules*. 2021 Sep 8;11(9):1328. doi: 10.3390/biom11091328. PMID: 34572541; PMCID: PMC8465311
14. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. *Prog Obstet Ginecol* 2018;61(6):605-629
15. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2344-2352. doi: 10.1056/NEJMra1706537. PMID: 32521135

Artículo original

Identificación de posibles dianas terapéuticas en la enfermedad de la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) en base a estudios bioinformáticos
Identification of potential therapeutic targets in type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on bioinformatics studies.

Guevara Proaño David *; Galarza Galarza Cinthia **; Varela Polit Luis ***; Galarza Galarza Cristian *

*Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador, ORCID: (<https://orcid.org/0000-0003-1725-3082>)

*Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador, ORCID: (<https://orcid.org/0000-0001-6822-7875>)

**Facultad de Ciencia de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador, ORCID: (<https://orcid.org/0000-0001-7890-5043>)

***Hospital Metropolitano, Universidad Internacional del Ecuador, Quito, Ecuador, ORCID: (<https://orcid.org/0000-0002-2874-7451>)

cf.galarza@uta.edu.ec

Recibido: 12 de marzo del 2023

Revisado: 25 de mayo del 2023

Aceptado: 29 de junio del 2023

Resumen.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica caracterizada por la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta del páncreas, lo que resulta en niveles elevados de glucosa en sangre. Los niveles elevados de glucosa en la sangre pueden derivar en trastornos de los sistemas circulatorio, nervioso e inmunitario. El objetivo de este estudio fue identificar posibles dianas terapéuticas mediante la aplicación de técnicas bioinformáticas y bases de datos biológicas para estudiar los genes que presentan asociación y potencial terapéutico para tratar la enfermedad. Se utilizó la metodología de diseño de fármacos asistido por computador, se aplicaron técnicas de acoplamiento molecular y cribado virtual para identificar sitios de unión con características deseables de drugabilidad en los que se acoplaron compuestos químicos y ligandos comerciales. Se evaluó la energía de acoplamiento en los diferentes complejos proteína-ligando, se escogió los que presentaron mayor estabilidad. El cribado virtual mostró varios compuestos químicos y medicamentos comerciales cuya energía de afinidad oscilaba entre -9.3 y -9.8 kcal/mol. Se identificó la proteína IRS-1 como diana terapéutica, esta presentó un receptor proteico identificado en la base de datos Protein Data Bank con 1QQG con una drugabilidad de 0.84, se probaron los compuestos Zosuquidar, Rimacalib, Uk432097, Mosapramine, Devazepide y Setipirant, se obtuvo una energía media de afinidad de -7.5 kcal/mol estableciéndose como posibles ligandos para la diana terapéutica, el análisis de toxicidad confirmó la aplicación de estos compuestos y medicamentos como un posible tratamiento para la enfermedad.

Palabras clave: Diabetes mellitus Tipo 2, Quimioinformática, Modelado Molecular, Cribado Virtual.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a chronic disease characterized by insulin resistance and dysfunction of the beta cells of the pancreas, resulting in elevated blood glucose levels. Elevated blood glucose levels can lead to disorders of the circulatory, nervous, and immune systems. The aim of this study was to identify potential therapeutic targets by applying bioinformatics techniques and biological databases to study genes that show association and therapeutic potential to treat the disease. Computer-aided drug design methodology was used,

molecular docking and virtual screening techniques were applied to identify binding sites with desirable drugability characteristics where chemical compounds and commercial ligands were docked. The docking energy in the different protein-ligand complexes was evaluated, and those with the highest stability were chosen. Virtual screening showed several chemical compounds and commercial drugs whose affinity energy ranged from -9.3 to -9.8 kcal/mol. The protein IRS-1 was identified as a therapeutic target, it presented a protein receptor identified in the Protein Data Bank database with 1QQG with a drugability of 0.84, the compounds Zosuquidar, Rimacalib, Uk432097, Mosapramine, Devazepide and Setipiprant were tested, an average affinity energy of -7.5 kcal/mol establishing them as possible ligands for the therapeutic target, the toxicity analysis confirmed the application of these compounds and drugs as a possible treatment for the disease.

Keywords: Type 2 Diabetes mellitus, Chemoinformatics, Molecular Modeling, Virtual Screening.

Introducción.

Las enfermedades metabólicas son identificadas por un conjunto de disfunciones puntuales o multifactoriales que inhiben la absorción de compuestos integrales a rutas bioquímicas, generando patologías como la obesidad, diabetes, hipertensión, entre otros (1). La Diabetes Mellitus tipo 2 (T2DM) se considera una enfermedad metabólica crónica asociada a la resistencia a la insulina e insuficiencia de insulina secretada por las células β del páncreas (2).

De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (WHO), se observó un aumento de 422 millones de personas con diabetes desde 1980 al 2014, se registró un incremento en la tasa de mortalidad del 5% prematura entre el 2000 al 2016 y se estima que, en el 2019, la diabetes fue la causa de 1,5 millones de defunciones (3). En Ecuador, el Instituto Nacional de Estadística y Censos reportó que la T2DM fue la segunda causa de mortalidad en el 2014, en donde se reportó un aumento en la vulnerabilidad proporcional a la edad con una prevalencia del 15,2% en el rango de 60 a 64 años con mayor incidencia en mujeres (4).

Mecanismos Moleculares de la T2DM

Los mecanismos moleculares más representativos asociados son: resistencia a la insulina e insuficiencia en la exocitosis de insulina, provocando hiperglucemia en ayunas y estado posprandial. Los factores ambientales han sido asociados con el estrés oxidativo y síntesis de especies reactivas de oxígeno a causa de una disfunción mitocondrial en las células β provocado por estados nutricionales excesivos como glucotoxicidad, lipotoxicidad y glucolipototoxicidad (5).

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina representa la disminución de la respuesta de las células sensibles a la insulina en los tejidos periféricos que regulan el nivel de glucosa en la sangre. Durante este estado, las células no responden al estímulo fisiológico de la hormona y como resultado, la glucosa no ingresa en las células, provocando hiperglucemia en ayunas y posprandial (6). El incremento de la expresión de las catecolaminas promueve la lipólisis y glucogenólisis, mientras que los glucocorticoides favorecen al catabolismo muscular, gluconeogénesis y lipólisis y el glucagón estimula la producción de glucosa. La activación en conjunto de estas vías puede inducir a la resistencia a la insulina en los tejidos diana como el músculo esquelético, tejido adiposo e hígado (7).

Disfunción de células β

Se ha demostrado que la disfunción de las células β se asocia con los mecanismos de apoptosis (8). Sin embargo, existe un conjunto de mecanismos adicionales que pueden afectar su funcionalidad, morfología e integridad por orígenes ambientales, como la obesidad. En estado tóxico a favor de la resistencia a la insulina por hiperglucemia e hiperlipidemia, las células β son más susceptibles que el resto de las células debido a su arquitectura genética ya que su expresión de antioxidantes es baja en comparación con otras células (6), y como resultado, pueden ser vulnerables a toxicidades bajo estrés inflamatorio, estrés del retículo endoplasmático (ER), estrés metabólico, oxidativo y amiloide cuyo efecto es crítico para la pérdida de los islotes pancreáticos (9).

Bioinformática.

La bioinformática es el enfoque biológico a escala molecular desde una perspectiva biotecnológica, en

la que se emplea técnicas informáticas asociadas a la matemática, estadística y ciencias computacionales, con el objetivo de tener acceso a la información sobre las moléculas estudiadas (10), aquí se manipula la información sobre la genética evolutiva o mutaciones desencadenantes de enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica, Alzheimer, Parkinson, enfermedad de Huntington o la bioinformática aplicada al SARS-CoV-2 (11).

La proyección o cribado virtual (VS) es una técnica ampliamente aplicada en el descubrimiento de fármacos cuya estructura molecular causa un impacto terapéutico. Este consiste en un análisis de probabilidad *in silico* del mecanismo asociado a la actividad biológica deseada en una ruta bioquímica propia de una enfermedad. El principal enfoque del método se aplica a las bases de datos de ligandos con el objetivo de obtener una lista clasificada en función de la probabilidad de actividad relevante, contribuyendo en la identificación del mejor producto que permita enlazar al receptor proteico con el fármaco.

Objetivo.

Identificar posibles dianas terapéuticas en la enfermedad de la Diabetes Mellitus tipo 2 mediante el uso de bases de datos genómicas, proteómicas y de enfermedades humanas, y la aplicación de técnicas de diseño de fármacos asistido por computador, como simulaciones por dinámica y acoplamiento molecular.

Material y métodos.

Selección de bibliografía

Para la elaboración de la presente investigación, se utilizó información disponible en bases de datos de enfermedades, revistas científicas, plataformas web enfocados en proteínas y sus vías metabólicas (último acceso 25-Mayo-2022). Se obtuvo y analizó la información de la T2DM con el objetivo de detallar los avances científicos en el descubrimiento de genes implicados en el desarrollo de la enfermedad, información general, sintomatología y tratamientos actuales. Se buscó la información en diferentes bases de datos como OMIM, MalaCards, PubMed, Google Scholar, NCBI, SciELO, se estableció una antigüedad de 10

años para los artículos que se revisaron en la presente investigación.

Selección de Genes

Para la selección de los genes se utilizó la función de puntuación que ofrece la base de datos MalaCards, esta puntuación se asocia a las enfermedades genéticas y se calculan como sumas ponderadas de las puntuaciones individuales derivadas de las siguientes 8 fuentes de información: OMIM, ClinVar, Orphanet, SwissProt/Humsavar, GeneTests, DISEASES y GeneCards. Estos valores de puntuación dependen del nivel de curación manual de la fuente de información, así como de la importancia asignada por la propia fuente a sus diferentes clases de anotación.

Se seleccionó 36 genes representativos asociados a la enfermedad en una hoja de cálculo con sus respectivas puntuaciones e integración dentro de las bases de datos y fueron organizadas en función del nombre del gen, su puntuación y disfunción. Posteriormente se descartó los genes que no estaban incluidos en al menos 3 bases de datos para reducir el número en función de su importancia. Se encontró numerosas disfunciones en cada gen, y se asoció en relación con el daño metabólico que causan los defectos genéticos como resistencia a la insulina y disfunción de las células β .

Integración de Datos

Para este proceso se utilizó el plugin GeneMANIA Cytoscape ya que a través de esta herramienta se puede predecir rápidamente la función de los genes (12). Se generó la hipótesis sobre la función, análisis de listas y priorización de genes para ensayos funcionales.

Se realizó columnas con información de la red, en esta lista se encuentra el identificador, nombre de los genes, número de nodos y la puntuación. Las columnas restantes hicieron referencia al grado de centralidad que presentó cada uno. La identificación de los nodos con mejor puntuación y mayor número de interacciones se realizó mediante una representación de colores y formas, por lo que se identificó los nodos más representativos por el color verde y forma circular. Posteriormente, para generar los gráficos de agrupación de genes de

forma jerárquica y de similar puntuación se aplicó el método de Hierarchical clúster y K-Means, respectivamente.

Validación de genes seleccionados

Para la validación de los genes se utilizó la base de datos DrugBank, esta es una base de datos que contiene información sobre los medicamentos y su diana de acción. En cuanto a la base de datos, sus entradas de los fármacos están relacionadas con las proteínas. Además, cada entrada posee múltiples campos de datos segmentado en 2 partes, esto es, la mitad corresponde a la información química o fármacos, mientras que la otra mitad pertenece a datos informativos de proteínas o dianas farmacológicas (13). Aquí se encontró información acerca de los medicamentos y las funciones que cumplen, se ingresó el nombre de los genes y se especificó que se busca información acerca de las dianas. Se identificó varias entradas de medicamentos enlazadas a proteínas, cada entrada contiene varios campos con información importante, tales como, ensayos realizados, los targets y las fases de experimentación en la que se encuentra. De los datos obtenidos se comprobó que la mitad corresponde a información química o de medicamentos y la otra mitad, a proteínas o dianas farmacológicas

Pruebas de Viabilidad de las dianas terapéuticas

Para verificar la viabilidad de las dianas terapéuticas se estudió una característica fundamental conocida como “drugabilidad”, la que se analizó en cada uno de los dominios seleccionados. La “drugabilidad” refiere a la capacidad de una molécula o blanco terapéutico para convertirse en un fármaco efectivo y seguro. Implica la evaluación de si una molécula tiene el potencial de ser desarrollada y convertida en un medicamento, se basa en una serie de propiedades y características que se consideran deseables en una molécula o blanco terapéutico. En el descubrimiento de fármacos, la drugabilidad se define como la unión que puede ocurrir en un sitio biológico con buena potencia nano molar y que al mismo tiempo presenta biodisponibilidad oral y progresión clínica (14).

Se utilizó el servicio web Proteins Plus del Centro para bioinformática de la Universidad de

Hamburgo. En este servicio web se ingresó el nombre de las proteínas y se utilizó distintas herramientas de análisis molecular tales como, predicción de hidrógenos, interacciones proteína-proteína, predicción geométrica, datos de afinidad de proteína-ligando, elucidación estructural, diagramas de interacción 2D, acoplamiento de proteína-ligando y química textual en PDB (15). Se seleccionó el valor de “drugabilidad” mediante DoGSiteScorer, se escogió el sitio que presentó la mejor puntuación. Así mismo, el análisis de las rutas metabólicas de los genes seleccionados permitió que se escogieran aquellos genes que comparten una misma función y mecanismo molecular.

Búsqueda de moléculas que podrían interactuar con las dianas

Para la búsqueda de los cristales se utilizó la base de datos Protein Data Bank (PDB), desde esta se descargó las estructuras 3D de los receptores que contienen los dominios identificados. Así también, se verificó los parámetros de calidad de los cristales mediante el análisis de métricas tales como: método de cristalización, resolución, valor RFree, clashcore, entre otros, con la finalidad de trabajar con un cristal de óptimas condiciones. Con estas moléculas y mediante el software Autodocktools, se calculó las dimensiones de la Grid y las coordenadas del centro, para posteriormente realizar el cribado virtual.

Para el cribado virtual se utilizó el receptor en formato 3D, se lo preparó eliminando previamente estructuras y disolventes presentes en la estructura. Este receptor se encontraba acomplejado con un ligando específico, por lo que fue necesario eliminar esta estructura para quedarnos únicamente con el receptor. Mediante el servicio web MTIOpenScreen se efectuó un filtrado de posibles medicamentos, medicamentos en desarrollo y estructuras químicas que pueden acoplarse con el receptor (15). Se seleccionó la opción Custom parameters y se ingresó las coordenadas del sitio de unión y las dimensiones del centro, con el fin de ejecutar los cálculos del acoplamiento sobre esta zona específica. Esta lista de los compuestos obtenidos de la base de datos de drogas y estructuras químicas, fueron ordenadas en función de la cantidad de energía de unión con el receptor.

Análisis de toxicidad de las moléculas

Una vez encontradas las posibles estructuras (dianas terapéuticas) que presentan afinidad por el sitio de unión de las proteínas, se empleó el paquete VEGA, mediante la aplicación de modelos QSAR, estos modelos permiten relacionar la actividad biológica con descriptores moleculares o información fisicoquímica de una estructura química. Se realizó pruebas de mutagenicidad, carcinogénesis y hepatotoxicidad a través del uso de los códigos SMILES (Simplified molecular-input line-entry system) para comparar resultados de inhibidores conocidos con la diana. Finalmente, se analizó las propiedades de las moléculas elegidas mediante el servicio web pkCSM (16) para realizar pruebas de ADMET (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción, Toxicidad)

a partir de los códigos SMILES anteriormente mencionados.

Resultados

Genes Elite relacionados con T2DM e integración de datos.

De acuerdo con los datos de la Tabla 1, se han registrado 36 genes elite extraídos de las bases de datos cuya principal disfunción ya se ha identificado, la deficiencia en la utilización y secreción de la insulina, a excepción de PRMT7 e IL6 que participan en diferentes rutas metabólicas, pero contribuyen al desarrollo de la enfermedad, sin embargo, no se ha registrado información sobre NIDDM4, por lo tanto, su expresión y función genética es desconocida.

Tabla 1. Genes elite involucrados en la Diabetes Mellitus tipo 2 (T2DM).

#	Genes	Mecanismo Molecular	Proteína	Base de Datos			
				MalaCards	OMIM	Harmonizome	KEGG
1	IRS1	Resistencia a la Insulina	Sustrato del receptor de insulina 1	1421,65	Si	1,8409	Si
2	HNF4A	Células β	Factor nuclear de hepatocitos 4 alfa	1388,86	Si	0,6826	-
3	NEUROD1	Células β	Diferenciación neurogénica 1	1379,14	Si	0,6277	-
4	PPP1R3A	Resistencia a la Insulina	Proteína fosfatasa 1 subunidad reguladora 3 ^a	1361,64	Si	0,6438	-
5	HNF1B	Células β	Homebox B de factor nuclear hepatocito 1	1336,53	Si	0,8192	Si

6	PAX4	Células β	Caja emparejada 4	1329,57	Si	0,2059	-
7	AKT2	Células β	AKT Serina/Treonina Quinasa 2	1321,83	Si	-	Si
8	HNF1A	Resistencia a la Insulina	Factor nuclear 1 alfa de hepatocito	1115,48	Si	1,5018	-
9	ENPP1	Resistencia a la Insulina	Ectonucleótido	1115,3	Si	-	Si
10	SLC2A2	Células β	Pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1	1107,74	Si	1,3625	-

Fuente: Elaboración propia

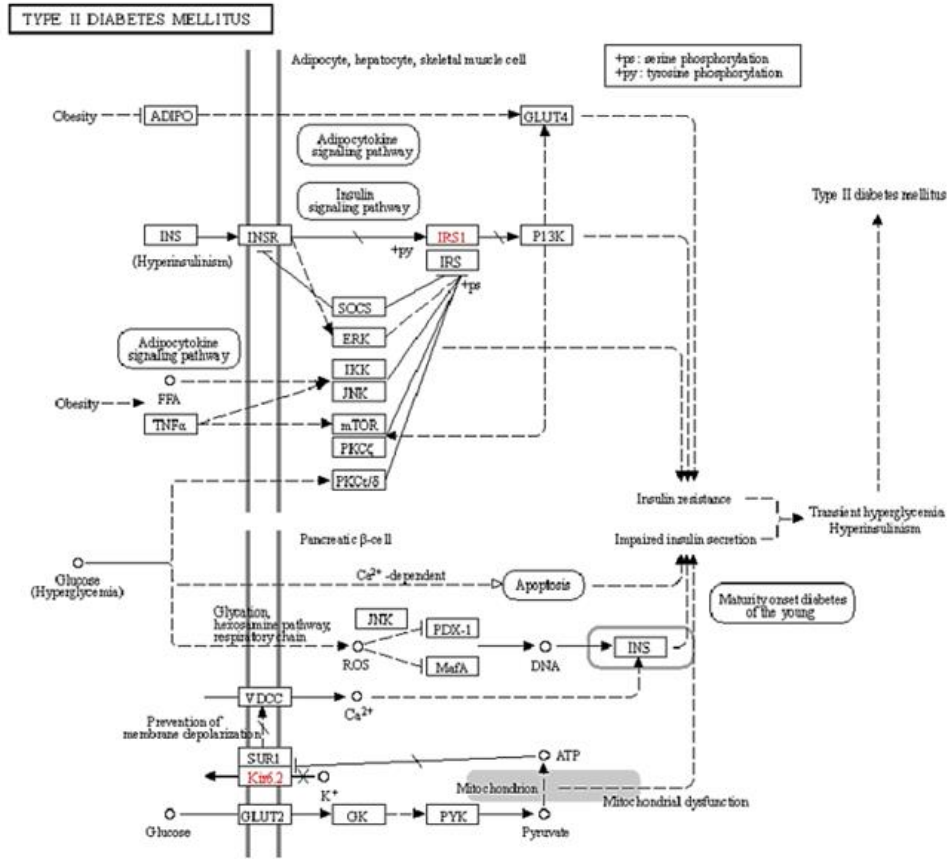


Figura 1. Ruta metabólica disfuncional de la T2DM

Fuente: Elaboración propia desde Base de datos KEEG

En la figura 1 se observa los genes marcados por KEEG que presentan resistencia e insuficiencia a la insulina son el IRS-1 y KCNJ11 y se confirma más su participación en el desarrollo de la enfermedad como objetivos terapéuticos

El análisis sobre la integración de los datos mediante Cytoscape permitió la visualización de la interacción genética definida por la combinación de determinadas formas de un par de genes que origina un efecto inesperado en donde se representan 4 niveles de interacción.

En la figura 2, se demuestra la interacción de los genes implicados en la resistencia a la insulina en forma de nodes y edges. Los nodos PPARG y PTPN1 son de alta interacción y los nodos HMGA1, SLC2A4, AKT2, INSR e IRS-1 son de muy alta interacción.

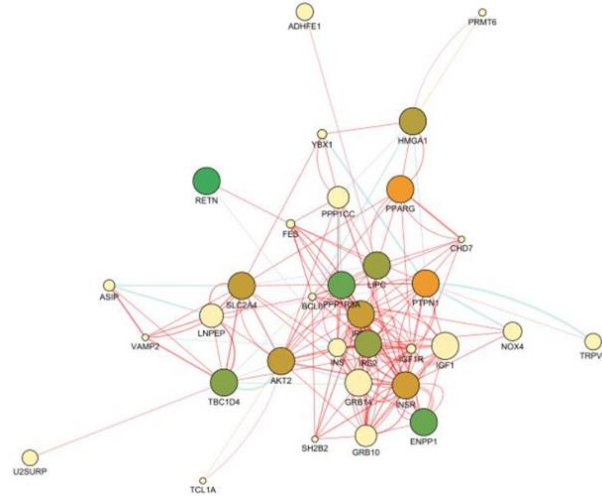


Figura 2. Red biológica de la resistencia a la insulina.

Fuente: Elaboración propia desde GeneMania Cytoscape

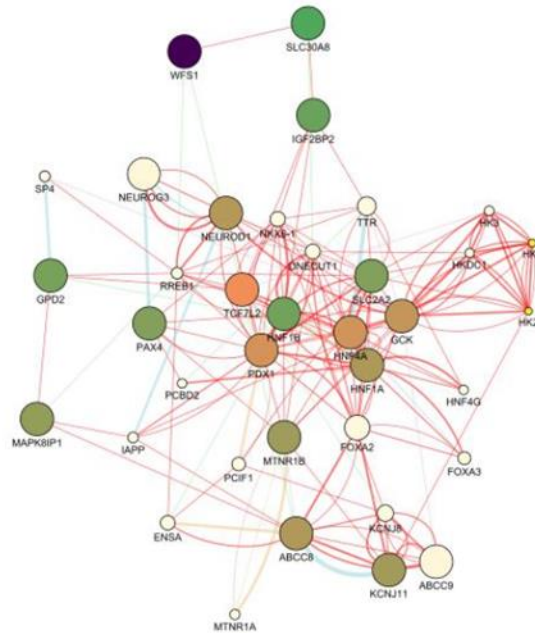


Figura 3. Red biológica de la disfunción de células β .

Fuente: Elaboración propia desde GeneMania Cytoscape

La red biológica de interacción dentro de la disfunción de las células β se observa en la figura 3, los genes más representativos dentro de este grupo de disfunción se encuentran los genes TCF7L2, NeuroD1, GSK, HNF4A, PDX1. Los

genes TCF7L2, NeuroD1 son factores de transcripción y PDX1 es un factor de activación, por lo que las estructuras de estos genes pueden presentar ambigüedad en posteriores análisis de viabilidad y acoplamiento molecular.

Validación de los genes seleccionados

De acuerdo con lo detallado en la tabla 2, los genes IRS-1, KCNJ11, GCK, ABCC8, PTPN1 y PPARG son objetivos terapéuticos aprobados para la T2DM o complicaciones de la diabetes. Adicionalmente,

los genes que no presentan fármacos asociados, pero se han clasificado como dianas (PDX-1, IRS2, TCF7L2 y HMGA1) se debe a las fases experimentales tempranas en las que se encuentran (17).

Tabla 2. Número de fármacos asociados a los genes élite de la T2DM.

#	Nombre	Gen	Diana - T2DM	Fármacos asociados	Se aplica en T2DM
1	Receptor de insulina	IRS-1	Si	1	No
2	Regulador de ATPk y liberación de insulina	ABCC8	Si	11	Si
3	Regulador negativo de la insulina.	PTPN1	Si	51	Si
4	Sensor de glucosa / función de células β .	SLC2A2	No	6	No
5	Función de los canales de potasio / células β .	KCNJ11	Si	7	Si
6	Acción glucoquinasa / insulina.	GCK	Si	8	Si
7	Receptor nuclear / acción de la insulina.	PPARG	Si	74	Si
8	-	RETN	No	0	No
9	Secreción de la insulina, factor de transcripción de GLUT2.	PDX-1	Si	-	No
10	Involucrado en varios procesos celulares con insulina.	IRS2	Si	-	No
11	Participa en la vía de señalización Wnt / función de las células β .	TCF7L2	Si	-	No
12	Regulador transcripcional / Acción de la insulina.	HMGA1	Si	-	No

Fuente: Elaboración propia

Pruebas de viabilidad de los genes seleccionados

Se obtuvo y evaluó la puntuación de la probabilidad en la identificación de un ligando similar a un fármaco en una estructura

tridimensional de la proteína (drugability) en las expresiones de los genes candidatos a través de la herramienta DoGSiteScorer del servicio web Protein.plus. Con lo cual se ha identificado las siguientes proteínas.

Tabla 3. Puntuación de los sitios de unión de los genes satélite

#	Genes	Protein.Plus	Druggabilidad
1	IRS1	1QQG	0,84
2	HNF4A	1M7W	0,81
3	NEUROD1	Alphafold	0,78

4	PPP1R3A	Alphafold	0,80
5	HNF1B	2DA6	0,73
6	PAX4	Alphafold	0,81
7	AKT2	3D0E	0,83
8	HNF1A	Alphafold	0,80
9	ENPP1	Alphafold	0,81
10	SLC2A2	Alphafold	0,81
11	KCNJ11	Alphafold	0,84
12	GPD2	Alphafold	0,80
13	WFS1	Alphafold	0,81
14	GCK	3FGU	0,80
15	ABCC8	7S5V	0,80
16	MAPK8IP1	Alphafold	0,81
17	INSR	5E1S	0,85
18	RETN	Alphafold	0,18
19	PDX1	Alphafold	0,81
20	IL6	1ALU	0,75
21	IRS2	Alphafold	0,80
22	TCF7L2	Alphafold	0,80
23	PTPN1	7KLX	0,63
24	LIPC	Alphafold	0,81
25	SLC30A8	6XPD	0,81
26	PPARG	6TSG	0,82
27	IGF2BP2	Alphafold	0,83
28	HMGA1	Alphafold	0,70

29 MTNR1B Alphafold 0,81

Fuente Elaboración propia.

En la figura 4 se observa la estructura tridimensional de IRS-1, donde el volumen de la

cavidad es de 847,49 Å³ y 18,85 Å de profundidad con 0,48 del ratio de aminoácidos apolares (RAA).

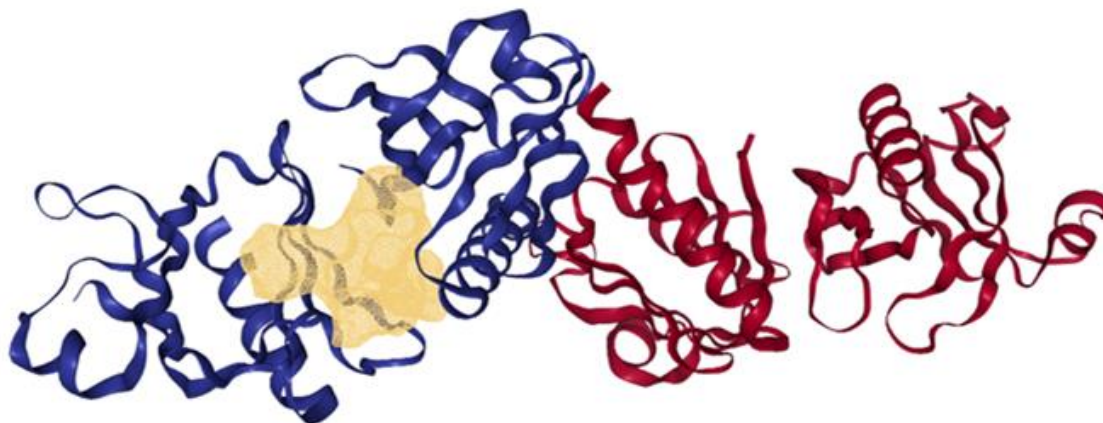


Figura 4. Estructura proteica del Receptor Sustrato de Insulina 1 (IRS-1) con el mejor pocket drugable.

Fuente: Elaboración propia obtenida en AutoDockTools

Desde una perspectiva amplia, la aplicación de IRS-1 puede ser un factor clave de efecto directo en la resistencia a la insulina y efecto parcial en otros mecanismos asociados a la T2DM, debido a la complejidad poligénica multifactorial.

Análisis de interacción molecular.

Se observa en la figura 5, los resultados donde se establece un valor estándar para los posteriores análisis del cribado virtual ya que se define relativamente el acoplamiento con el compuesto

tomado de las bases de datos y la librería de compuestos de la plataforma 'MTiOpenScreen'.

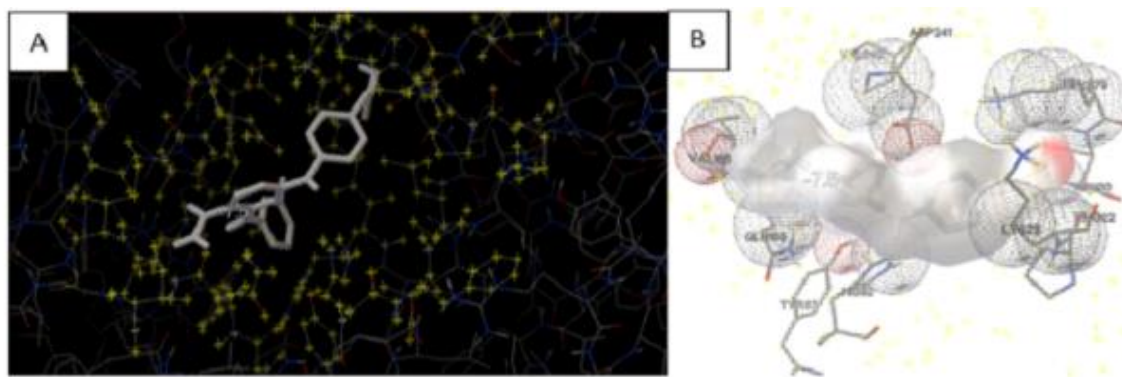


Figura 5. Acoplamiento del ligando en el receptor y su afinidad como energía de interacción

Fuente: Elaboración propia obtenida en AutoDockTools

Se obtuvo los primeros 100 resultados con mejor afinidad de interacción de los cuales se tomó los resultados con mejores energías de interacción de -

9,8 kcal/mol hasta -9,3 kcal/mol. En la tabla 4 se observan los fármacos con sus energías de interacción.

Tabla 4. Fármacos candidatos con energía de interacción favorable

#	Compuesto	Energía de afinidad	nRot
1	Zosuquidar	-9,8	7
2	Seganserin	-9,8	5
3	Cortisuzol	-9,8	9
4	R428	-9,7	5
5	Mk3207	-9,6	4
6	Sb-649868	-9,6	5
7	Rimacalib	-9,6	4
8	Uk432097	-9,5	16
9	Mosapramine	-9,5	4
10	Devazepide	-9,5	3
11	Dihydroergotamine	-9,4	5
12	Entrectinib	-9,4	7

13	Bms-754807	-9,3	6
14	Hesperidin	-9,3	15
15	Setipiprant	-9,3	3

Fuente: Elaboración propia

Análisis de la toxicidad de las moléculas

Se realizó los análisis de toxicidad de todos los fármacos demostrados en la tabla 4, cuya función analítica permite la obtención de resultados de toxicidad mediante predicción computacional. Entre los parámetros que se evalúan a los

compuestos están: mutagenicidad, toxicidad del desarrollo, carcinogenicidad, intoxicación aguda, sensibilización de la piel, aberración cromosómica, ensayos de micronúcleos, efecto del receptor de estrógeno, andrógenos y tiroideo, actividad disruptiva endócrina, NOAEL, LOAEL, clasificación Cramer y hepatotoxicidad.

Tabla 5. Análisis de toxicidad de fármacos con afinidad de -9,8 kcal/mol

Parámetro	FÁRMACOS					
	Zosuquidar		Seganserin		Cortisuzol	
	Predicción	Confiabilidad	Predicción	Confiabilidad	Predicción	Confiabilidad
Mutagenecity	Seguro	2	Seguro	2	Seguro	1
Dev. Toxicity	Tóxico	1	Tóxico	2	Tóxico	1
Carcinogenicity	Tóxico	1	Seguro	1	Seguro	1
Acute toxicity	-	-	-	-	-	-
Skin sensitization	Seguro	1	Tóxico	1	Seguro	1
Chro. Aberration	Seguro	1	Seguro	1	Tóxico	1
Micro. Assay	Seguro	1	Tóxico	1	Tóxico	1
ER Effect	Seguro	1	Seguro	3	Seguro	3
AR Effect	Seguro	1	Seguro	2	Seguro	1
TR Effect	Seguro	3	Seguro	3	Seguro	3
ED Activity	Seguro	-	Seguro	-	Seguro	-

NOAEL	-	1	-	1	-	1
LOAEL	-	1	-	1	-	1
Cramer class.	-	-	-	-	-	-
Hepatotoxicity	Tóxico	1	Tóxico	2	Tóxico	2

Fuente: Elaboración propia

Discusión

Se han detectado 36 genes élite los cuales han sido asociados por probabilidad a la enfermedad mediante interacciones gen-enfermedad a partir de información respaldada por fuentes confiables y curación manual, la lista completa de los genes ha sido extraída a partir de 4 mecanismos de tratamiento de información, estos son: GeneCards, pruebas genéticas específicas en la enfermedad, variantes genéticas causales y curación manual de los genes con la enfermedad.

Los resultados sobre las disfunciones demuestran dos categorías fundamentales en la T2DM que se definen en resistencia a la insulina y disfunción de las células β . En las redes de interacción se observa que el gen PDX1 presenta los parámetros más altos de interacción, seguido de GCK. Sin embargo, los métodos bioinformáticos pueden diferir debido a los mecanismos bioquímicos y vías metabólicas en factores de transcripción o activación ya que interactúan con el DNA, formando un complejo proteína-DNA cuya estructura no posee sitios de unión (18).

Cabe destacar que los genes que no presentan mecanismos relacionados a la T2DM se deben a que su aporte genético y molecular aún se mantiene por dilucidar entre la comunidad científica. Sin embargo, estudios de secuenciación genómica han detectado anomalías genéticas de estos genes en contraste con sujetos de control no diabéticos (19). Se atribuye la participación de RETN en respuestas inflamatorias y resistencia a la insulina ya que se registró una relación inversa con la T2DM. Hay numerosos estudios (1, 17, 20) que aportan la hipótesis de que RETN contribuye a la resistencia

a la insulina en pacientes obesos debido a la sobreexpresión de este gen. Así mismo, genes como AKT2, IL6 y IGF2BP2 han sido seleccionados en la incidencia sobre la T2DM por estudios experimentales en donde se identificó polimorfismos de un solo nucleótido o mutaciones puntuales, dependiendo de la población de estudio.

De acuerdo con la investigación realizada por (21), no se han establecido parámetros límite o criterios para la selección de un objetivo favorablemente druggable, sin embargo, en el trabajo realizado por (22) menciona que un gran volumen de pocket (apertura de unión), alta profundidad y proporción de aminoácidos apolares son parámetros que determinan una alta probabilidad en la efectividad deseable para determinar la drugabilidad de un objetivo. Las puntuaciones que registra IRS-1 en DoGSiteScorer se asemejan con los parámetros en los pockets seleccionados en la investigación de (23), lo que sugiere una alta probabilidad de drugabilidad de la proteína.

La proteína expresada por IRS-1 presenta una drugabilidad considerable, debido a la escala en DoGSiteScorer en donde 0 es mínimo (undruggable) y 1 es el máximo (druggable), su puntuación fue de 0,84. De acuerdo con (18), una proteína considerablemente druggable se toma a partir de 0,5 a 1, por lo que se toma esta proteína como diana terapéutica. En función de MalaCards, el IRS-1 es el gen candidato con mayor puntuación de incidencia dentro de los genes élite que participa en la resistencia a la insulina.

El docking molecular arrojó un acoplamiento con energía de afinidad de -7,5 kcal/mol del ligando con el receptor, como se observa en la figura 5A.

Este resultado establece un valor estándar para los posteriores análisis del cribado virtual ya que se define relativamente el acoplamiento con el compuesto tomado de las bases de datos y la librería de compuestos de la plataforma 'MTiOpenScreen'. Adicionalmente, (22) mencionan que los aminoácidos con menor frecuencia en las secuencias son los de mayor abundancia en los sitios de unión como Trp, His, Met, Tyr y Phe, mientras que las estructuras proteicas homólogas en complejo con el mismo ligando demostraron mayor conservación de residuos en el sitio de unión cuyos residuos son Gly, Glu, Arg, Asp, His y Thr. En la estructura analizada, el compuesto acoplado demostró interacción con Asp241, Val245, Val66, Lys79, Asn80, Gln165, Lys23, Pro22, His92 y Tyr87 (figura 5B).

Finalmente, se han encontrado medicamentos como el Zosuquidar, Rimacalib, Uk-432097, Mosapramine, Devazepide y Setipirant, que poseen un menor nivel de fiabilidad en predicción de toxicidad, y mayor número de predicciones de seguridad, se descartó del presente estudio los fármacos con toxicidad mayor o igual a 2 en parámetros críticos como la carcinogenicidad, intoxicación aguda, mutagenicidad y aberración cromosómica por las consecuencias graves que éstos ocasionan.

Conclusiones

Se encontró que las principales disfunciones relacionadas con la T2DM son: resistencia a la insulina desarrollada en los tejidos periféricos, tejido adiposo e hígado y la disfunción de las células β . Los genes identificados presentaron diversas funciones debido a que se involucra diferentes aportes proteicos cuya actividad enzimática pertenece a diferentes rutas metabólicas y, en consecuencia, la T2DM representa un desafío en los estudios genómicos y patogénicos.

Los genes que actualmente se encuentran identificados como dianas terapéuticas (proteínas kir6.5 (ABCC8), PPARG e INSR), fueron considerados como control para probar la eficiencia de la metodología del CADD. Se analizó una lista de 36 genes élite identificados en MalaCards con disfunciones que están asociadas a

la patología y patogénesis de la T2DM, se filtró y validó correlacionando esta información en bases de datos como OMIM, Harmonizome y KEGG.

Las rutas metabólicas de la T2DM permitieron identificar la incidencia del gen IRS-1 como diana terapéutica principal a partir de los estudios de mutaciones puntuales asociadas a la resistencia a la insulina y asociación con las células β debido a su participación en el control de diversos procesos celulares lo que causa reducción de la eficiencia de la insulina endógena y aumenta los niveles de glucosa en la sangre.

Los modelos QSAR permiten analizar la toxicidad de los compuestos que presentaron las mejores propiedades para ser considerados como ligados de la diana terapéutica para la T2DM. Estos seis compuestos son el resultado del presente trabajo, los cuales, como siguiente paso, deberían ser comprobados mediante métodos bioinformáticos más exhaustivos para pasar a la siguiente fase de diseño del fármaco.

Contribuciones de los autores: Redacción - revisión y edición, DG, CG, LV y CG; Metodología, DG y CG; Conceptualización, LV y CG. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Agradecimientos: A los investigadores del presente estudio por su aporte al desarrollo de la investigación biomédica en Ecuador.

Conflictos de interés:

“Los autores declaran no tener conflicto de interés”.

Referencias.

1. Lee Y, Berglund ED, Yu X, Wang M-Y, Evans MR, Scherer PE, et al. Hyperglycemia in rodent models of type 2 diabetes requires insulin-resistant alpha cells. 2014;111(36):13217-22.
2. WHO COJD. World health organization. 2020.
3. Cordero LCA, Vásquez MA, Cordero G, Álvarez R, Añez R, Rojas J, et al. Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en individuos adultos de la ciudad de Cuenca-Ecuador. 2017;6(1):10-21.
4. Rehman K, Akash MSHJJob. Mechanism of generation of oxidative stress and

- pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: how are they interlinked? 2017;118(11):3577-85.
5. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. 2018;98(4):2133-223.
 6. Xia XJ. *Time. Bioinformatics and drug discovery.* 2017;17(15):1709-26.
 7. Kim J, Zhang J, Cha Y, Kolitz S, Funt J, Escalante Chong R, et al. Advanced bioinformatics rapidly identifies existing therapeutics for patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). 2020;18(1):1-9.
 8. Franz M, Rodriguez H, Lopes C, Zuberi K, Montojo J, Bader GD, et al. GeneMANIA update 2018. 2018;46(W1):W60-W4.
 9. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. 2018;46(D1):D1074-D82.
 10. Finan C, Gaulton A, Kruger FA, Lumbers RT, Shah T, Engmann J, et al. The druggable genome and support for target identification and validation in drug development. 2017;9(383):eaag1166.
 11. Goodsell DS, Zardecki C, Di Costanzo L, Duarte JM, Hudson BP, Persikova I, et al. RCSB Protein Data Bank: Enabling biomedical research and drug discovery. 2020;29(1):52-65.
 12. Zhou Y, Zhang Y, Lian X, Li F, Wang C, Zhu F, et al. Therapeutic target database update 2022: facilitating drug discovery with enriched comparative data of targeted agents. 2022;50(D1):D1398-D407.
 13. Radaeva M, Ton A-T, Hsing M, Ban F, Cherkasov AJDDT. Drugging the 'undruggable'. Therapeutic targeting of protein-DNA interactions with the use of computer-aided drug discovery methods. 2021;26(11):2660-79.
 14. Flannick J, Florez JCJNRG. Type 2 diabetes: genetic data sharing to advance complex disease research. 2016;17(9):535-49.
 15. Abi Hussein H, Geneix C, Petitjean M, Borrel A, Flatters D, Camproux A-CJDDT. Global vision of druggability issues: applications and perspectives. 2017;22(2):404-15.
 16. Calahorrano AZ, Fernández EJM. Diabetes mellitus tipo 2 en el Ecuador: revisión epidemiológica. 2018;2(4):3-9.
 17. Cirillo E, Kutmon M, Gonzalez Hernandez M, Hooimeijer T, Adriaens ME, Eijssen LM, et al. From SNPs to pathways: Biological interpretation of type 2 diabetes (T2DM) genome wide association study (GWAS) results. 2018;13(4):e0193515.
 18. Doncheva NT, Morris JH, Gorodkin J, Jensen LJJ. Cytoscape StringApp: network analysis and visualization of proteomics data. 2018;18(2):623-32.
 19. Elseginy SAJJoBS, Dynamics. Virtual screening and structure-based 3D pharmacophore approach to identify small-molecule inhibitors of SARS-CoV-2 Mpro. 2021:1-17.
 20. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, Mahajan A, Agarwala V, Gaulton KJ, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. 2016;536(7614):41-7.
 21. Ghemrawi R, Battaglia-Hsu S-F, Arnold CJ. Endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders. 2018;7(6):63.
 22. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JAJGMM. Molecular mechanisms of insulin resistance: An update. 2017;153(2):214-28.
 23. Jin B, Liu R, Hao S, Li Z, Zhu C, Zhou X, et al. Defining and characterizing the critical transition state prior to the type 2 diabetes disease. 2017;12(7):e0180937.
 24. King A. Animal models of type 1 and type 2 diabetes mellitus. Animal models for the study of human disease: Elsevier; 2017. p. 245-65.
 25. Legeay M, Doncheva NT, Morris JH, Jensen LJJ. Visualize omics data on networks with Omics Visualizer, a Cytoscape App. 2020;9.
 26. Lohohola PO, Mbala BM, Bambi S-MN, Mawete DT, Matondo A, Mvondo JGMJIJoTD, et al. In Silico ADME/T properties of quinine derivatives using SwissADME and pkCSM web servers. 2021;42(11):1-12.
 27. Prahasti AE, Yuanita T, Rahayu RPJJoID, Research M. Computer Aided Drug Discovery Utilization in Conservative Dentistry. 2022;15(2):899-903.
 28. Reddy KA, Ashma M, Jyothi V, Jyostna TSJWJoPS. Molecular Properties Prediction of Phenothiazine Derivatives by Using Swiss ADME, PkCSM, Lazar and Prottox. 2019:65-71.
 29. Tripathi A, Misra KJJC. Molecular docking: A structure-based drug designing approach. 2017;5(2):1042-7.
 30. Wang X, Song K, Li L, Chen LJCTiMC. Structure-based drug design strategies and challenges. 2018;18(12):998-1006.

