Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca

Volumen 23 – Número 2

Universidad del Cauca ®
Vigilada Mineducación

ISSN 0124-308X
ISSN electrónico 2538-9971

Julio 2021

EDITOR

José Andrés Calvache MD, PhD
Universidad del Cauca
Colombia

COMITÉ EDITORIAL

Mario Delgado-Noguera MD, MSc, PhD
MD, MSc, PhDUniversidad del Cauca | Colombia

Leticia Barajas MD, PhD
Hospital Infantil de México Federico Gómez | México D.F.

Maria José Martínez Zapata MD, PhD
Centro Cochrane Iberoamericano | España

Iván Arroyave DDS, MPH, PhD
Universidad de Antioquia Colombia | Colombia

Herney Andrés García MD, MSc, EdD, PhD
Universidad del Valle | Colombia

Juan Carlos Sarria MD
University of Texas Medical Branch | EEUU

Angela Maria Merchan MD, MSc
Universidad del Cauca Colombia

Ginna Paola Cabra MD, MSc
Universidad del Cauca Colombia

Asistente editorial
Adrián Ernesto Arroyo
Universidad del Cauca

Diseño y Diagramación
Olga Nohelia Benavides Imbachí
Área de Desarrollo Editorial
Universidad del Cauca

Diseño de carátula
Olga Nohelia Benavides Imbachí
Área de Desarrollo Editorial
Universidad del Cauca

La revista está indexada y registrada en Dialnet, REDIB, Latindex, DOAJ, WorldCAT, NLM y Google Scholar.

Coordinación Editorial

Dirección Revista
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad del Cauca
Carrera 6 No. 14N-02 Popayán, Colombia
Teléfono (928) 234118
Email: rfsalud@unicauca.edu.co
http://www.revistas.unicauca.edu.co/index.php/rfcs
Twitter: @revfacsalud - Facebook: Revista Facultad Ciencias de la Salud

Dirección Para Canjes
Biblioteca Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad del Cauca
Carrera 6 No. 14N-02 Popayán, Colombia
Teléfono: (928) 234118
Email: bsalud@ucauca.edu.co

UNIVERSIDAD DEL CAUCA

Rector
JOSÉ LUIS DIAGO FRANCO

Vicerrector de Investigaciones
HÉCTOR SAMUEL VILLADA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Decano
ÉDGAR PARRA ROMERO

Secretaría General
AMALY TOBAR

Revista Facultad Ciencias de la Salud Universidad del Cauca

Vol 23 No. 2 / Julio 2021 ISSN 0124-308X

Indicaciones a los autores

La Revista Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca (RFCS) es el órgano oficial de esta Facultad encargado de publicar artículos de interés general en el campo de la Salud y Educación Médica. Tiene una periodicidad semestral y publica sus números en junio y diciembre.

Todos los artículos para la RFCS deben ser enviados a través de internet mediante correo electrónico. Todos los envíos y las comunicaciones editoriales deben ser dirigidas a: Revista de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca (RFCS): rfsalud@unicauca.edu.co.

Para iniciar el proceso editorial se solicita el cumplimiento estricto y revisión detallada de las siguientes indicaciones a los autores.

OBJETIVOS Y ALCANCE DE LA REVISTA

La RFCS es el órgano oficial de esta Facultad encargado de publicar artículos de interés general en el campo de la Salud y Educación Médica. Sus indicaciones y políticas se ajustan a los Requerimientos uniformes para manuscritos sometidos a Revistas Biomédicas, publicados por el Comité internacional de editores de revistas médicas (1).

POLÍTICA DE PLAGIO

Los trabajos que se remitan a la RFCS deben ser inéditos, es decir, ni el artículo ni parte de él pueden haber sido publicados o estar en proceso de publicación en otra revista. Estas restricciones no aplican a los resúmenes o informes publicados con motivo de reuniones científicas. La publicación posterior o la reproducción total o parcial de un artículo publicado en la RFCS requerirán la autorización del Comité Editorial. Los editores de la RFCS se reservan el derecho para la utilización de software especializado en la búsqueda e identificación de plagio en los artículos recibidos (www.crossref.org/crosscheck/).

TIPOS DE MANUSCRITOS

La RFCS recibe para evaluación editorial los siguientes tipos de artículos:

Artículo original: Corresponden a manuscritos que presentan, de manera detallada, los resultados originales de investigaciones finalizadas. Dentro de esta categoría se incluyen los clásicos estudios epidemiológicos, investigaciones de laboratorio y las revisiones sistemáticas de la literatura (con o sin meta-análisis). Los artículos originales deben tener máximo 4000 palabras y 5 tablas y/o figuras.

Artículo de revisión: Corresponden a manuscritos que presentan una revisión crítica de la literatura sobre un tema en particular. También se consideran actualizaciones de temas de ciencias básicas que apoyan a las ciencias de la salud. Son prioritarias aquellas revisiones que abordan temas de actualidad o que son motivo de controversias científicas. Los artículos de revisión deben tener máximo 5000 palabras, 5 tablas y/o figuras y contar con al menos 50 referencias. El resumen en este caso no debe ser estructurado, no debe superar las 200 palabras y brindar información clara de los objetivos y hallazgos.

Los artículos de revisión deben tener un formato estructurado con las siguientes secciones: introducción, desarrollo temático (que incluya subtítulos para orientar al lector), conclusiones y referencias bibliográficas. Se sugiere también incluir un apartado de metodología que dé cuenta de las fuentes de información revisadas.

De la Academia (Artículo corto): Es una sección donde se publican reflexiones no derivadas de investigación, sobre temas de educación médica, políticas educativas, métodos de investigación, bioestadística u otros temas de interés para la formación continuada en ciencias de la salud. Deben tener máximo 2000 palabras y 4 tablas y/o gráficas. El resumen en este caso no debe ser estructurado ni superar las 200 palabras.

Reporte de caso: Son artículos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial. El caso o los casos, deberán ser suficientemente relevantes como para plantear asuntos de interés clínico, diagnóstico, terapéutico o de investigación. Deben tener máximo 2000 palabras y 4 tablas y/o gráficas.

Carta al editor: Son comentarios u opiniones breves, de no más de 400 palabras y cinco referencias, sobre algún artículo publicado en la RFCS o sobre un tema de interés nacional o internacional para las ciencias de la salud.

PREPARACIÓN DEL ARTÍCULO

La presentación de los manuscritos a la RFCS debe seguir las normas Vancouver. El documento debe ser enviado en un documento .doc o .docx con tamaño carta, márgenes de 2.5 cm, a 1.5 espacios de interlineado, sin sangrías y con fuente Arial tamaño 12. Se recomienda a todos los autores una revisión juiciosa del texto de Robert Day: *Cómo escribir y publicar trabajos científicos* (2).

Los artículos remitidos a la RFCS deben llevar la siguiente estructura estándar:

- Página de presentación (página única)
- Resumen, *abstract*, palabras clave y *keywords* (página única)
- Introducción
- Metodología
- Resultados
- Discusión
- Contribución de los autores, conflictos de interés y fuentes de financiamiento
- Agradecimientos
- Referencias

Página de presentación

Corresponde a la página inicial del manuscrito. Ésta debe incluir el título del artículo y el título en inglés los cuales deben proporcionar una idea clara y concisa del contenido del manuscrito. En esta página además se deben consignar los nombres de los autores y las filiaciones de cada uno. Es necesario indicar los documentos de identificación de cada autor, su número de CvLAC-Colciencias, dado que el sistema Publindex tiene en cuenta esta información para la calificación de las Revistas Científicas, y su registro ORCID.

Todas las personas designadas como autores deberán calificar para ello. Se considera que cada autor debe haber participado suficientemente en el trabajo para asumir responsabilidad pública por su contenido. En la sección de Agradecimientos de estas indicaciones se detallan las características de un autor. El orden de aparición de los autores deberá ser acordado entre ellos. En la sección final denominada: "Contribución de los autores", se deberá detallar el aporte individual a la investigación y al manuscrito de cada autor.

La misma página inicial debe contener a un autor designado como "autor de correspondencia" del cual se requiere su dirección física, teléfono y/o fax y correo electrónico. Si se trata de manuscritos procedentes de la Universidad del Cauca esta persona deberá ser, cuando sea posible, un profesor miembro del equipo de autores.

Resumen y palabras clave

El resumen debe encontrarse en la segunda página del manuscrito. Este debe ser estructurado y contener los siguientes subtítulos: introducción, objetivo, métodos (que incluya tipo de estudio, diseño, población y medición), resultados y conclusiones. Debe tener máximo 400 palabras. Para los artículos de revisión y de la academia, el resumen no debe ser estructurado y tener un máximo de 200 palabras. Para los reportes de caso no debe superar las 200 palabras y debe tener las secciones: introducción, descripción breve del caso y conclusiones.

El resumen no debe incluir referencias y la sección de resultados debe contener datos de los principales hallazgos. La versión en inglés lleva las mismas indicaciones.

Cada artículo debe tener entre 3 y 5 palabras clave o *keywords*. Estas deben ser seleccionadas juiciosa y estrictamente desde los glosarios DeCS y MeSH para los idiomas español e inglés respectivamente.

Introducción

La sección de introducción no debe tener más de 250 palabras. La introducción debe proporcionar al lector información clara y concisa de los antecedentes del problema y el objetivo de la investigación. Debe contener la siguiente información: Antecedentes del problema, ¿qué se sabe y qué no se sabe al respecto? y, ¿cuál es el interés de la investigación o cual es la hipótesis en estudio?.

Esta sección debe siempre finalizar con el objetivo claro del estudio en el último párrafo escrito en tiempo verbal pasado.

Métodos

Esta sección debe proporcionar información clara de la metodología utilizada para realizar el estudio, concisa pero suficiente para replicar el estudio por otro equipo de investigación. Debe iniciar con el tipo de estudio y debe contener los siguientes apartados (que pueden o no ser subtítulos): tipo de estudio (diseño de investigación), aprobación ética del estudio, población, criterios de inclusión y exclusión, recolección de la información o conducción del estudio y finalizar con el análisis estadístico.

Todos los artículos originales, producto de investigaciones que se realicen con seres humanos, deben referir en la sección de métodos la aprobación de un comité de ética o de investigación en humanos y estar en acuerdo con la Declaración de Helsinki (3). Siguiendo sus recomendaciones, la RFCS solicita a sus autores hacer explícito que el estudio ha sido aprobado por un comité apropiado de ética para la investigación y hacer referencia al documento de aprobación (por ejemplo, aprobado mediante resolución No. 0001-2017). Adicionalmente, se solicita describir detalladamente el proceso de "consentimiento informado" utilizado en la investigación. Para los reportes de caso se requiere el consentimiento del paciente o su representante legal por escrito para el proceso editorial el cual debe ser anexado al envío a la RFCS.

Las investigaciones en animales deben incluir en el texto la citación de la aprobación de un comité de investigaciones en animales.

Si el artículo sometido a publicación es un ensayo clínico controlado, los autores deben adjuntar el número de inscripción del protocolo en un registro de ensayos controlados (como www.ClinicalTrials.gov) y, si existió, la referencia precisa de su publicación previa como protocolo.

Análisis estadístico

El análisis estadístico debe ser escrito con suficiente detalle para permitir al lector y a otros investigadores reproducir los análisis si tuviese acceso a los datos. Cuando sea posible, los hallazgos deben ser reportados como estimados con sus respectivas medidas de incertidumbre (por ejemplo, intervalos de confianza). Los intervalos de confianza proporcionan mayor información que un simple valor de p. El tamaño del estudio debe ser reportado en detalle y mencionar el desenlace o variable utilizada para la estimación del mismo.

Es recomendable que los autores busquen el apropiado apoyo estadístico antes de iniciar su estudio y así mejorar las posibilidades de responder apropiadamente su pregunta de investigación. Como guía, se recomienda revisar a Simpson SH (4) y para más detalles, Kirkwood BR (5) o Bland M (6).

Resultados

La sección de resultados debe estar centrada en lo que se encontró y los hallazgos y no incluir ningún detalle relacionado a discusión de los mismos. Debe ir en un orden relacionado a los objetivos del estudio. Debe contener los resultados positivos y negativos del estudio.

Todos los ensayos clínicos controlados y las revisiones sistemáticas de la literatura deben presentar un diagrama de flujo que detalle la conducción del estudio.

La descripción de los resultados debe ser concisa. Es recomendable presentar la sección de resultados en el orden en que fue descrita la de métodos. La información no debe repetirse en el texto y en las tablas, sin embargo, deben ser suficientes para interpretar las inferencias estadísticas realizadas.

Tablas y figuras

Los autores deben ser selectivos en el uso de figuras y tablas y determinar los datos se van a presentar en el artículo y cuales en tablas o figuras evitando repetir la información. Las figuras y tablas son útiles para presentar datos complejos o extensos en forma más comprensible. Cada tabla o figura deben estar acompañadas de un título y pueden o no tener una leyenda que las haga auto explicativas.

Tenga en cuenta el número de figuras y tablas máximo aceptado para artículos originales y otros artículos es de cinco.

No se recomienda el uso de múltiples figuras pequeñas presentadas como una figura debido a que pueden no ser claros en el momento de la impresión. Se recomienda que el autor se remita a ediciones anteriores de la revista y observe el estilo adecuado.

Preparación de tablas y figuras. Para la RFCS las tablas y cuadros se denominan "Tablas" y deben llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición en el texto (por ejemplo: Tabla 1). El título debe ir en su parte superior, inmediatamente después del número. Las notas, abreviaturas, símbolos y fuente (en caso de requerirse) deben referenciarse como notas al pie de tabla. Las tablas deben prepararse al interior del texto (y no como imágenes) para poder ser editadas de acuerdo a las necesidades del proceso editorial.

Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan "Figuras" y deben llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición en el texto (por ejemplo: Figura 1). Al final de las leyendas de microfotografías se deben indicar las técnicas, coloraciones y aumentos empleados. Las figuras deben estar incluidas en el manuscrito del artículo y deben tener una resolución mínima de 300 dpi.

Si una figura o tabla ha sido previamente publicada, debe venir acompañada del correspondiente permiso del editor para la reproducción y se debe dar crédito a la publicación original. Cuando se publiquen fotografías de personas, estas no deben ser identificables; en caso contrario deben venir acompañadas del correspondiente permiso para su publicación.

No se aconseja el empleo de abreviaturas, excepto para unidades de medida. En caso de utilizar abreviaturas o siglas, la primera vez que se mencionen en el texto deben ir precedidas por las palabras completas que las originan. Todas las mediciones deben ser expresadas con las unidades de medida del Sistema Internacional de Medidas.

Discusión

La discusión una parte importante del manuscrito donde se discute y confrontan los resultados del trabajo, pero no debe ser demasiado larga, tal vez un tercio de la longitud total del documento. Se sugiere que la discusión siga la siguiente estructura sin la necesidad de subtítulos:

- Principales hallazgos del estudio
- Confrontación con los estudios previos o similares
- Fortalezas y debilidades del estudio
- Implicaciones para la práctica
- Implicaciones para la investigación
- Conclusiones

Principales hallazgos del estudio. Se debe proporcionar una descripción concisa del estudio y, por lo tanto, no significa repetir todos los resultados con sus estadísticas. Por ejemplo: "la incidencia de infección viral encontrada en la población estudiada fue de 15% y es mayor a la reportada a nivel nacional".

Confrontación con los estudios previos o similares. Esta sección debe relacionarse directamente con lo mencionado en la introducción y calificarla en relación con los estudios previos del tema. Por ejemplo: mencionar cualquier incertidumbre importante en los métodos de medición. Se deben escribir razonamientos que pueden explicar diferencias importantes entre los datos del presente estudio, y los datos de estudios previos. Se debe evitar la especulación excesiva. Es razonable sugerir posibles explicaciones para los hallazgos y las diferencias con estudios anteriores, pero debe reconocerse las "partes faltantes" de tales razonamientos.

Fortalezas y debilidades del estudio: Se deben escribir las fortalezas del estudio encuánto a originalidad, diseño, implicaciones. Al mismo tiempo, es apropiado reconocer brevemente cualquier limitación de su estudio en este punto, por ejemplo, en cuanto a la población de pacientes, las limitaciones de las pruebas analíticas, los pacientes perdidos en el seguimiento. Se aconseja a los autores que sean honestos pero sucintos en esta sección.

Implicaciones para la práctica: En esta sección se deben mencionar los aportes que en términos prácticos aporta el trabajo. Por ejemplo: "el estudio permite reconocer los factores de riesgo presentes en esta población".

Implicaciones para la investigación. De forma concisa, busca identificar los estudios futuros que abordarían algunas de las explicaciones y limitaciones potenciales discutidas anteriormente.

Conclusiones: Aquí se expone la contribución al conocimiento del presente estudio. Un error común aquí es exagerar los resultados de un estudio. Puede ser apropiado dar las implicaciones de las conclusiones para la práctica clínica o de salud pública y las indicaciones para la investigación adicional en esta área de interés.

Contribución de los autores, conflictos de interés y fuentes de financiamiento

Cada manuscrito debe contener las actividades desarrolladas por cada miembro autor del mismo. Por ejemplo:

- Autor 1 (iniciales). Planificación del estudio, obtención de datos, interpretación de los resultados y redacción inicial del manuscrito.
- Autor 2 (iniciales). Planificación del estudio, obtención de datos, interpretación de los resultados y redacción final del manuscrito.
- Autor 3 (iniciales). Concepción del proyecto original, planificación del estudio, interpretación de los resultados y redacción y aprobación final del manuscrito.

Adicionalmente, cada manuscrito debe clarificar la existencia o no de conflictos de interés mediante un parágrafo explícito. Por ejemplo: "Los autores declaramos que no existe conflicto de interés para la publicación del presente artículo. Este artículo es producto del Semillero de Investigación " EpiSalud", del grupo de investigación Lactancia Materna y Alimentación complementaria de la Universidad del Cauca".

Finalmente, se debe clarificar todas las fuentes de financiamiento del proceso de investigación o de escritura del manuscrito con detalle a convocatorias (por ejemplo: "este proyecto fue financiado mediante convocatoria 005 de 2015 Vicerrectoría de Investigaciones, Universidad del Cauca").

Agradecimientos

La sección de agradecimientos se reserva para personas que participaron de procesos de investigación y que no cumplen con los requisitos de autoría detalladas en los Requerimientos uniformes para manuscritos sometidos a Revistas Biomédicas, publicados por el Comité internacional de editores de revistas médicas (1).

De forma breve, un autor debe cumplir estrictamente las siguientes cuatro siguientes condiciones:

1. Realizar una contribución sustancial a la concepción, diseño, adquisición de datos, análisis de los mismo o interpretación.
2. Escribir versiones de borrador del artículo o revisar críticamente los contenidos de las mismas.
3. Aprobar la versión final para ser publicada.
4. Estar de acuerdo con todos los aspectos reportados del trabajo en mención relacionados con la valide e integridad de la información.

Referencias

Las referencias bibliográficas deben aparecer en orden consecutivo a lo largo del cuerpo del documento. La autoreferenciación debe ser inferior al 20%; se espera que al menos el 40% de las referencias sean de artículos publicados en los últimos cinco años y sean mínimas las citaciones de trabajos de grado, documentos institucionales e informes locales. Se deben preferir las citaciones de los artículo provenientes de las revistas y no la citación de la página web. Los autores deberán tener en cuenta el siguiente formato: número arábigo, entre paréntesis, al final del planteamiento o concepto referenciado. Si se ubica al final de una oración, debe escribirse antes de l punto, por ejemplo: (1). Las referencias bibliográficas se deben escribir en hoja aparte, en estilo Vancouver, a doble espacio e

ir numeradas de acuerdo con el orden de aparición de las referencias en el texto. Se deben citar todos los autores cuando son seis o menos; si son siete o más, se deben citar los seis primeros y a continuación escribir "et al".

a. En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores; título completo del artículo, nombre de la revista abreviado según estilo del Index Medicus; año de publicación, volumen, páginas inicial y final. Ejemplo: Bancalari R, Díaz C, Martínez-Aguayo A, Aglony M, Zamorano J, Cerda V, et al. Prevalence of hypertension in school age children and its association with obesity. Rev Med Chil. 2011;139(7):872-9.
b. En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores, título del libro, edición, ciudad, casa editora, año, páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación sígase el ejemplo: Waters D. Estabilización de la Arteriosclerosis Coronaria. 3a. ed. Madrid: Editorial Paidos; 1994. p. 56-59.
c. En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo, título del capítulo, autores o editores del libro, título del libro, edición; ciudad, casa editora, año, páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Schiller N B. Clinical decision making in patients with endocarditis: the role of echocardiography. En Otto C.M., 2a ed. The practice of clinical echocardiography. Philadelphia. WB Saunders. 1997; 389-404.
d. En caso de publicaciones obtenidas en internet (www): citar autores, título del artículo y revista de origen tal como para su publicación en papel, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ejemplo: Nazer H J, Cifuentes O L. Congenital malformations in Latin America in the period 1995-2008. Rev Med Chil. 2011 Jan;139(1):72-8. Disponible en: www.pubmed.org (Consultado el 29 de septiembre de 2013).
e. Documento en Internet, seguir este ejemplo: International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Uniform requirements for manuscripts. http://www.icmje.org/ (Consultado el 29 de septiembre de 2013).

LISTAS DE CHEQUEO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

La red EQUATOR (*Enhancing the QUAlity and Transparency Of health Research)* ha desarrollado y difundido guías para garantizar la completitud y calidad de los reportes de la investigación biomédica. Diversas publicaciones a nivel mundial han adoptado las listas de chequeo de la red EQUATOR para mejorar la calidad de los reportes de la investigación. La adherencia y la completitud incrementan la aplicabilidad y reproducibilidad futura de los resultados reportados en artículos originales.

Las RFCS recomienda enfáticamente el uso de las listas de chequeo de la red EQUATOR para la revisión de los artículos originales antes de ser enviados al proceso editorial. Las listas de mayor utilidad de acuerdo al alcance y objetivos de la RFCS son:

Tipo de artículo	Declaración y lista de chequeo recomendada
Estudios observacionales (cohortes, casos y controles y de corte transversal)	Declaración STROBE (7,8)
Reportes de caso	Declaración CARE (9,10)
Revisiones sistemáticas de la literatura	Declaración PRISMA (11,12)
Estudios de pruebas diagnósticas	Declaración STARD (13,14)
Investigación Cualitativa	Declaración SRQR (15)
Ensayos clínicos controlados	Declaración CONSORT (16,17)

Todas las listas de chequeo pueden consultarse en la página web de la red EQUATOR en inglés y español (*Enhancing the QUAlity and Transparency Of health Research Network*) (http://www.equator-network.org/) (http://www.espanol.equator-network.org/).

RUTA DE PUBLICACIÓN

- El texto debe ser remitido al correo electrónico rfsalud@unicauca.edu.co, acompañado de una carta firmada por cada uno de los autores, en la que se exprese claramente que ha sido aprobado por todos y que el artículo en cuestión no ha sido publicado total ni parcialmente en otra revista y que no se encuentra actualmente en otro proceso editorial. Adicionalmente, la carta de entrega debe manifestar explícitamente que los autores

revisaron en detalle, acataron completamente las indicaciones de la RFCS y verificaron todas las secciones de su manuscrito como se describe en estas indicaciones al igual que la aplicación de las listas de chequeo recomendadas. Para ello, los autores deben utilizar el formato estándar: "carta de entrega de manuscritos" de la RFCS que se encuentra localizado en la página web de la RFCS.

- El editor revisa si el documento cumple con las indicaciones de la RFCS. En caso contrario, informará a los autores, a través del correo electrónico, para que realicen los cambios necesarios. Si el texto cumple con las indicaciones, se inicia el proceso editorial y lo remite a dos pares evaluadores.
- Los pares evaluadores emiten un concepto de acuerdo con los criterios establecidos por la RFCS y determinan si se trata de un documento a) publicable, b) publicable con recomendaciones menores, c) publicable con recomendaciones mayores o d) no publicable/rechazado para publicación. Para el primer caso (a), se continúa con el paso número 5 y para el último (d), se notifica a los autores a través de correo electrónico.
- En el caso de un artículo que requiera modificaciones (b, c), será devuelto a los autores para que realicen los ajustes sugeridos y envíen la nueva versión al editor.
- El comité editorial realizará la corrección de estilo del documento y avalará su versión final para proceder a la publicación del mismo.

DERECHOS DE AUTOR

La RFCS no asume ninguna responsabilidad por las ideas expuestas por los autores ni se hace responsable de las indicaciones, esquemas terapéuticos o recomendaciones propuestas por los mismos.

La revista se reserva el derecho de realizar modificaciones en el texto, que no signifiquen cambio en el sentido del mismo, con el fin de mejorar la redacción del trabajo.

Los derechos de autor pertenecen a la Universidad del Cauca-Revista Facultad Ciencias de la Salud. Los artículos que aparezcan en la revista son de exclusiva responsabilidad del autor (es) y no necesariamente reflejan el pensamiento del Comité Editorial. Se prohíbe reproducir el material publicado en la Revista Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca sin previa autorización.

REFERENCIAS

1. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. Disponible en http://www.icmje.org/. Consultado 28/08/2017.
2. Robert A Day. Cómo escribir y publicar trabajos científicos. Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/como-escribir-escritos-cientificos.pdf. Consultado 28/08/2017.
3. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf Consultado 28/08/2017.
4. Simpson SH. Creating a Data Analysis Plan: What to Consider When Choosing Statistics for a Study. Can J Hosp Pharm. 2015 Jul-Aug; 68(4): 311–317.
5. Betty R. Kirkwood, Jonathan A. C. Sterne. Essential Medical Statistics. 2nd Revised edition. Wiley-Blackwell; 2003.
6. Bland M. An Introduction to Medical Statistics. 4th edition. Oup Oxford; 2015.
7. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies Disponible en http://www.equator-network.org/. Fecha de acceso 6 de diciembre de 2013.
8. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gřtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Lancet. 2007 Oct 20;370(9596):1453-7.
9. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. Disponible en http://www.equator-network.org/. Fecha de acceso 6 de diciembre de 2013.
10. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D; CARE Group. The CARE guidelines: consensus-based clinical case report guideline development. J Clin Epidemiol. 2014 Jan;67(1):46-51.

11. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponible en http://www.equator-network.org/. Fecha de acceso 6 de diciembre de 2013.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. BMJ 2009;339:b2535.
13. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Disponible en http://www.equator-network.org/. Fecha de acceso 6 de diciembre de 2013.
14. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE Gatsonis PP, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, et al. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Toward complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. British Medical Journal 2003;326:41-4.
15. O'Brien BC, Harris IB, Beckman TJ, Reed DA, Cook DA. Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations. Acad Med. 2014;89(9):1245-1251.
16. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Disponible en http://www.equator-network.org/. Fecha de acceso 6 de diciembre de 2013.
17. Kenneth F. Schulz, Douglas G. Altman, David Moher, CONSORT Group; CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials. Annals of Internal Medicine. 2010 Jun;152(11):726-732.

Revista Facultad Ciencias de la Salud Universidad del Cauca

Vol 23 No. 2 / Julio 2021

Contenido

Editorial

Pacientes y profesionales de la salud colombianos frente al final de la vida
Eduardo Diaz-Amado, Jose A. Calvache, Esther de Vries 12

Artículo de revisión

Papel de los estimulantes de eritropoyesis en la anemia neonatal
Mariana Roldan-Isaza, Mabel Dahiana Roldan-Tabares, Manuela Carvajal-Alzate, Natalia Morales-Quintero, Gabriela Coronado-Magalhaes, Lina María Martínez-Sanchez 17

Calidad de vida relacionada con la salud e intervenciones emergentes en EPOC: revisión de literatura
Roberto Rebolledo-Cobos, Julieta Vera-Brand, Cruz María Ahumada-Sánchez, Luisa Hernández-Flores, Aura Ruiz-Campillo 27

Criterios para el uso e investigación de medicamentos off-label frente al covid-19 en Latinoamérica
Yeison Harvey Carlosama-Rosero 39

Biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* como mecanismos de resistencia y tolerancia a antibióticos. Revisión narrativa
Andrés Felipe Bolívar-Vargas, María Inés Torres-Caycedo, Yaline Sánchez-Neira 47

Reporte de caso

Encefalopatía hiperamonémica por ácido valproico, sin elevación de transaminasas: Reporte de Caso
Isabel Eugenia Escobar-Toledo, Marie Claire Berrouet-Mejía 58

Artículo de reflexión

Los niños frente al conflicto social: una perspectiva desde la psiquiatría infantil
Claudia Patricia Guzmán 64

Reseña de libros

"Contagio, la evolución de las pandemias" de David Quammen
Mario Delgado Noguera 67

Agradecimientos

Agradecimientos a los evaluadores del año 2021 70

Editorial

Colombian patients and health care providers facing the end of life
Eduardo Diaz-Amado, Jose A. Calvache, Esther de Vries 12

Review article

Role of erythropoiesis stimulants in neonatal anemia
Mariana Roldan-Isaza, Mabel Dahiana Roldan-Tabares, Manuela Carvajal-Alzate, Natalia Morales-Quintero, Gabriela Coronado-Magalhaes, Lina María Martínez-Sanchez 17

Health-related quality of life and emerging interventions in COPD: literature review
Roberto Rebolledo-Cobos, Julieta Vera-Brand, Cruz María Ahumada-Sánchez, Luisa Hernández-Flores, Aura Ruiz-Campillo 27

Criteria for the use and investigation of off-label drugs against covid-19 in Latin America
Yeison Harvey Carlosama-Rosero 39

Biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* as mechanisms of resistance and tolerance to antibiotics. Narrative review
Andrés Felipe Bolívar-Vargas, María Inés Torres-Caycedo, Yaline Sánchez-Neira 47

Case report

Hyperammonemic encephalopathy due to valproic acid, without elevation of transaminases: Case Report
Isabel Eugenia Escobar-Toledo, Marie Claire Berrouet-Mejía 58

Reflection article

Children facing social conflict: a perspective from child psychiatry
Claudia Patricia Guzmán 64

Book Review

"Spillover" from David Quammen
Mario Delgado Noguera 67

Acknowledgement

Thanks to the reviewers of the year 2021 70

Revista Facultad Ciencias de la Salud Universidad del Cauca

Vol 23 No. 2 / Julio 2021

Editorial

Pacientes y profesionales de la salud colombianos frente al final de la vida

Colombian patients and health care providers facing the end of life

Eduardo Diaz-Amado[1], Jose A. Calvache[2], Esther de Vries[3]

El final de la vida, la muerte y el morir siempre han sido temas de reflexión en diferentes épocas y culturas. En el mundo contemporáneo, estas reflexiones se han transformado de la mano de la tecnología y la atención médica altamente sofisticada (1). Cada día, más personas mueren en los hospitales, rodeadas de dispositivos de alta tecnología; al mismo tiempo, las personas están más solas y expropiadas de sí mismas que nunca, situaciones exacerbadas por la pandemia Covid-19. Esto ha dado como resultado en el surgimiento de discursos que enfatizan la importancia de brindar la oportunidad de tener un proceso de morir único, personal y trascendental, con la dignidad, solemnidad y respeto que realmente se merece.

En 1997, la Corte Constitucional de Colombia despenalizó la eutanasia en determinadas condiciones, pero 24 años después aún no se ha promulgado legislación, lo que genera inseguridad jurídica para todos los actores involucrados y se mantienen debates públicos y profesionales (2). Sin embargo, el debate público a través de redes sociales y medios de comunicación es una espada de dos filos. Por un lado, permite el empoderamiento de la ciudadanía en este tema, pero por el otro, a veces termina por privilegiar lo escandaloso y dramático, lo que no deja suficiente espacio para la reflexión serena y juiciosa.

1 Pontificia Universidad Javeriana Bogotá, Instituto de Bioética, Bogotá DC, Colombia
2 Universidad del Cauca, Departamento de Anestesiología, Popayán, Colombia.
3 Pontificia Universidad Javeriana Bogotá, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Bogotá DC, Colombia.

Cómo citar este artículo: Diaz-Amado E, Calvache JA, de Vries E. Pacientes y profesionales de la salud colombianos frente al final de la vida. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2021;23(2): 12-16. https://doi.org/10.47373/rfcs.2021.v232.2061

Con el fin de garantizar a los ciudadanos la posibilidad de decidir sobre la vida y la muerte como individuos, el enfoque legal de Colombia apunta a garantizar los derechos fundamentales de las personas, incluido el respeto a la autonomía, la dignidad humana, lo que incluye el concepto de muerte digna. Sin embargo, el ejercicio de estos derechos requiere instituciones sólidas y ciudadanos empoderados. Actualmente, los pacientes son muy vulnerables dentro del sistema de salud y además todavía hay un gran desconocimiento sobre sus derechos. En Colombia, requerimos con urgencia un apropiado desempeño del sistema de salud frente a la enfermedad avanzada, un compromiso férreo de los profesionales de la salud para ofrecer lo que los pacientes necesitan y a lo cual tienen derecho, y una sólida formación en comunicación de todos los actores (3).

En este contexto, algunos grupos de investigación del país hemos trabajado en poner estos temas en discusión activa por parte de profesionales, pacientes y por la sociedad en general. Hace cerca de tres años, el proyecto "Decisiones médicas al final de la vida de pacientes oncológicos en Colombia" se encuentra en curso en tres instituciones colombianas: El Hospital Universitario San Ignacio e Instituto Nacional de Cancerología (INC) en Bogotá, y el Hospital Universitario San José de Popayán. A continuación, comentamos algunos de sus resultados obtenidos mediante metodologías cualitativas y contrastamos sus hallazgos con literatura nacional e internacional (4,5).

Por una parte, entrevistamos a pacientes colombianos con cáncer en estadíos muy avanzados de la enfermedad y a profesionales de la salud colombianos para investigar los deseos, opiniones y experiencias en las solicitudes para acelerar el final de la vida. Existe una real necesidad de mejorar la comunicación y "formalizar" las preferencias de los pacientes que son conscientes de sus diagnósticos y pronóstico de vida. Algunos pacientes expresaron su interés en obtener ayuda para llegar a la eutanasia. Dijeron que querrían buscar estas opciones cuando el estado de la enfermedad comprometiera significativamente su calidad de vida, pero expresaron dificultades para acceder a las formalidades de los procedimientos y mencionaron que necesitaban más información desde los profesionales de la salud. Cabe aclarar, que los profesionales también expresaron de forma amplia su necesidad de más información acerca de los procedimientos y reglamentación actual al respecto.

A pesar de la despenalización de la eutanasia y el estatus de morir con dignidad como un derecho fundamental en Colombia, nuestras entrevistas muestran que los pacientes y médicos continúan ignorando o desconociendo sus derechos y deberes frente a la enfermedad avanzada o eludiendo hablar francamente del final de la vida. La muerte continúa siendo un tema del que se habla muy poco. Los pacientes con enfermedades avanzadas a menudo carecen de acceso apropiado a cuidados paliativos y sufren la incapacidad de los profesionales para discutir estos temas de manera adecuada. De la misma forma, los cuidadores y familiares evitan discutir temas relacionados relegándolos únicamente para el final.

Morrison et al, en un estudio clásico sobre las barreras que dificultan la comunicación médico-paciente al final de la vida, describe que los médicos evitan hablar sobre el final de la vida con los pacientes por alguna de las siguientes razones: miedo a causar dolor; falta de conocimiento sobre las directivas anticipadas (o avanzadas) y falta de formación para dar malas noticias; tener una visión de la muerte como un enemigo por derrotar; contar con opiniones encontradas con el paciente o la familia; y alguna preocupación por asuntos médico-legales relacionados (6). Hay evidencia adicional que muestra que, en los Estados Unidos, ni los médicos ni los pacientes se sienten preparados para discutir temas relacionados con el final de la vida, y retrasan la toma de decisiones hasta que la muerte

se convierte en una crisis médica aguda (7); esta situación es muy similar a la que hemos documentado en la actualidad colombiana.

Existe una limitada comunicación con respecto a los deseos y preferencias al final de la vida, entendidas como directivas anticipadas de atención, entre pacientes, médicos y cuidadores (8); "Los médicos no están capacitados para discutir la muerte con sus pacientes; tienden a ser ambiguos y abstractos y utilizan un vocabulario frío y técnico" (9). Cuando los pacientes y los profesionales de la salud evitan las conversaciones sobre los objetivos reales de la atención en estos escenarios, la proximidad repentina de la muerte puede hacer que las decisiones se tomen a partir del miedo y la confusión. Sin embargo, cuando se informa a los pacientes y sus familias, y se exploran sus valores durante la trayectoria de la enfermedad, el paciente está facultado para tomar decisiones informadas cuando se acerca la muerte (10).

Otros de nuestros resultados muestran que -frente a la enfermedad avanzada- los médicos y profesionales de la salud rara vez mencionan la palabra "eutanasia". Sin embargo, varios de los pacientes entrevistados piensan activamente o consideran concretamente esta intervención -u otras formas de acelerar- el momento de su muerte. Las razones para tomar esta decisión son el pobre control de sus síntomas (principalmente el dolor severo) y el temor a sufrir un deterioro en su estado general. Los profesionales dejan claro que algunos pacientes pueden considerar la eutanasia por falta de apoyo social o porque "no quieren ser una carga". Muchos sienten que los pacientes consideran la eutanasia o el suicidio debido a un subóptimo acceso a los cuidados paliativos y al pobre tratamiento de sus síntomas (4). de acuerdo con los resultados de nuestras entrevistas, esto es en algunas ocasiones cierto. De todas formas, el desconocimiento sigue jugando un rol predominante; un estudio colombiano reciente entre estudiantes universitarios mostró que muy pocos saben qué es la eutanasia y muchos confunden la eutanasia con sedación o cuidados paliativos (11).

Una parte difícil de la enfermedad avanzada -durante el final de la vida-, es aceptar la realidad; muchos pacientes con frecuencia la niegan o simplemente evitan verla. De forma adicional, algunos pacientes buscan hablar, los familiares evitan iniciar las conversaciones negando la posibilidad real de la muerte, pero también la de enfrentar las decisiones. En este contexto, la fe religiosa determina cómo los pacientes afrontan la situación y prevén su futuro. Las condiciones socioeconómicas también determinan el tipo de esperanzas y temores de las personas que enfrentan la muerte. A mayor pobreza, más resignación y aceptación de una enfermedad avanzada. Esta situación aumenta los miedos y la ansiedad por lo que les pasará a sus hijos y familiares que se quedarán atrás una vez que mueran. La capacidad de las personas para ejercer su autonomía y exigir una mejor atención está relacionada con un alto nivel socioeconómico y educativo.

Durante los últimos treinta años, la literatura sobre bioética y las noticias sobre morir con dignidad y eutanasia se han centrado principalmente en cómo se han abordado estos temas en países desarrollados de ingresos altos. Los titulares suelen mencionar los antecedentes, los fundamentos y decisiones tomadas en los Países Bajos, Bélgica, Canadá, Australia y Oregón en los Estados Unidos. En los Países Bajos, la eutanasia había sido una práctica aceptada al menos desde 1993, pero solo se legalizó en 2002. Otros países europeos siguieron esta tendencia, el último España, que legalizó la eutanasia en junio de 2021. A Colombia rara vez se la menciona en la literatura, aunque despenalizó la eutanasia en 1997 por motivos constitucionales (2) y retiró el criterio de terminalidad en julio de 2021 (12,13).

Una sociedad liberal debe garantizar a las personas la posibilidad de decidir sobre su vida o muerte como individuos. Colombia apostó por un enfoque legal, garantizando los derechos fundamentales de las personas, incluido el respeto a la autonomía, la dignidad humana y la muerte digna. Sin embargo, el ejercicio de estos derechos requiere instituciones sólidas y ciudadanos empoderados. En este sentido, hay mucho por mejorar. Las entrevistas a los pacientes muestran lo vulnerables que son dentro del sistema de salud, además de la falta de conocimiento sobre sus derechos. Un buen desempeño del sistema de salud, un compromiso férreo de los profesionales de la salud para ofrecer lo que los pacientes necesitan y tienen derecho, y la formación en comunicación en esta materia es fundamental para hacer de la "muerte digna" un evento más natural en Colombia.

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio de América Latina que incorpora las motivaciones y opiniones tanto de pacientes como de profesionales de la salud sobre la aceleración activa del final de la vida. A pesar de que la población del estudio era relativamente pequeña y se limitaba a tres instituciones participantes, creemos que la variedad de entornos, puntos de vista y opiniones proporcionan información útil sobre estos procesos. La eutanasia y otras formas de acelerar activamente el final de la vida siempre serán un tema complejo, multifacético y debatido. Conocer las experiencias de quienes están involucrados en estas discusiones es fundamental para tener un debate productivo en lugar de polarizado. No es una situación de sí o no; se trata de ideas y valores sobre la vida y la muerte y la mente abierta para ver que vivimos en una sociedad plural donde cada uno está llamado a decidir cómo vivir y morir. Vale la pena insistir en la necesidad de, más que centrarse solo en enfoques racionales y lógicos, incluir emociones y sentimientos en el debate. La empatía con quienes sufren es un elemento necesario para entender las decisiones al final de la vida. Afortunadamente, hablar de muerte digna en Colombia parece hoy más relevante y necesario que nunca.

REFERENCIAS

1. Ariés P. Morir en occidente: desde la Edad Media hasta nuestros días. 5th ed. Hidalgo A, editor. Buenos Aires; 2007. 270 p
2. Gaviria Uribe A, Ruiz Gómez F, Dávila Guerrero C, Burgos Bernal G, Escobar Morales G, Osorio Saldarriaga E, et al. Protocolo Para la aplicación del procedimiento de eutanasia en Colombia. Bogotá; 2015. [https://www.minsalud.gov.co]. Consultado 10 Nov 2021
3. De Vries E, Leal Arenas FA, van der Heide A, Gempeler Rueda FE, Murillo R, Morales O, et al. Medical decisions concerning the end of life for cancer patients in three Colombian hospitals – a survey study. BMC Palliat Care 2021;20. https://doi.org/10.1186/s12904-021-00853-9.
4. Luna-Meza A, Godoy-Casasbuenas N, Calvache JA, Díaz-Amado E, Gempeler Rueda FE, Morales O, Leal F, Gómez-Restrepo C, de Vries E. Decision making in the end-of-life care of patients who are terminally ill with cancer - a qualitative descriptive study with a phenomenological approach from the experience of healthcare workers. BMC Palliat Care. 2021 May 28;20(1):76. https://doi.org/10.1186/s12904-021-00768-5
5. Medina Rico MA. Deseos al final de vida en pacientes con cáncer no curable: un abordaje desde la perspectiva del paciente. Bogota: Pontificia Universidad Javeriana; 2021. http://hdl.handle.net/10554/53557. Consultado 10 Nov 2021
6. Morrison MF. Obstacles to doctor-patient communication at the end of life. In: Steinberg MD, Youngner SJ, editors. End-of-Life Decisions: A Psychosocial Perspective. Washington D.C.: American Psychiatric Press; 1998. p. 109–36

7. Dying in America: Improving Quality and Honoring Individual Preferences Near the End of Life. Mil Med. 2015;180(4):365–7. https://doi.org/10.7205/MILMED-D-15-00005
8. Calvache JA, Moreno S, Prue G, Reid J, Ahmedzai SH, Arango-Gutierrez A, et al. Knowledge of end-of-life wishes by physicians and family caregivers in cancer patients. BMC Palliat Care. 2021;20(1):140. https://doi.org/10.1186/s12904-021-00823-1
9. Gempeler Rueda FE. Derecho a morir dignamente. Univ Med. 2015;56(2):178–85. https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/16356/13136
10. Hetzler PT, Dugdale LS. How Do Medicalization and Rescue Fantasy Prevent Healthy Dying? AMA J ethics. 2018;20(8):E766-773
11. De Vries E, Velásquez M, Espejo A, Navarrete F, Robledo S, Salazar M, et al. Conocimientos acerca de la eutanasia en estudiantes universitarios en dos instituciones de educación superior en Colombia. Univ Med. 2021;62. https://doi.org/10.11144/javeriana.umed62-1.euta
12. Comunicado 27. Sentencia C-233/21. La corte garantiza el derecho a una muerte diagna por lesiones corporales o enfermedades graves e incurables. [Internet]. 2021. Available from: https://www.corteconstitucional.gov.co/comunicados/Comunicado 27 - Julio 22 de 2021.pdf
13. Ñuscue AJ, Figueroa KL. Morir Dignamente. 1a ed. Popayán: Editorial Universidad del Cauca; 2020

Revista Facultad Ciencias de la Salud Universidad del Cauca

Vol 23 No. 2 / Julio 2021

Artículo de revisión

Papel de los estimulantes de eritropoyesis en la anemia neonatal

Role of erythropoiesis stimulants in neonatal anemia

Mariana Roldan-Isaza[1], Mabel Dahiana Roldan-Tabares[1], Manuela Carvajal-Alzate[1], Natalia Morales-Quintero[1], Gabriela Coronado-Magalhaes[1], Lina María Martínez-Sanchez[2]

RESUMEN

La anemia es una patología comúnmente encontrada en la población neonatal; es secundaria a una serie de factores de riesgo fisiológicos y no fisiológicos que contribuyen a su desarrollo. Entre sus variantes se encuentra la enfermedad hemolítica del feto y el recién

ABSTRACT

Anemia is a pathology commonly found in the neonatal population, due to a series of physiological and non-physiological risk factors that contribute to the development of the disease. Among the variants is hemolytic disease of the fetus and newborn, which

Historial del artículo:
Fecha de recepción: 26/10/2020
Fecha de aprobación: 15/04/2021

1 Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Estudiante de Medicina. Medellín, Colombia.

2 Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Mariana Roldan Isaza. Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78BN - 72 A 109, Medellín, Colombia. Teléfono: +57(4) 4488388. Correo electrónico: mariana.roldan@upb.edu.co

Como citar este artículo: Roldan-Isaza M, Roldan-Tabares MD, Carvajal-Alzate M, Morales-Quintero N, Coronado-Magalhaes G, Martínez-Sanchez LM. Papel de los estimulantes de eritropoyesis en la anemia neonatal. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2021;23(2):17-26. https://doi.org/10.47373/rfcs.2021.v232.1672

nacido, la cual es considerada la causa más frecuente de anemia en dicha población. Se realizó la revisión bibliográfica en las bases de datos Medline, Science Direct y Lilacs hasta agosto de 2020. En la búsqueda y selección de los artículos se usaron los términos MeSH: anemia neonatal, eritroblastosis fetal y eritropoyetina. Para el tratamiento de dicha patología se dispone de la transfusión de glóbulos rojos y los agentes estimulantes de la eritropoyesis; el uso de eritropoyetina humana recombinante como parte del tratamiento ha sido ampliamente discutido y controvertido, no obstante, hay estudios que demuestran que su uso reduce la necesidad de transfusiones sanguíneas.

Palabras clave: *Anemia Neonatal; Eritroblastosis Fetal; Eritropoyetina; Recién Nacido; Isoinmunización Rh.*

is considered the most frequent cause of anemia in this population. The bibliographic review was carried out in databases such as Medline, Science Direct and Lilacs until august 2020. The search and selection of the articles was done through the presence of the following MeSH terms: Anemia, Neonatal; Erythroblastosis, Fetal; Erythropoietin. Treatment of anemia includes transfusion of red blood cells and erythropoiesis-stimulating agents; the use of recombinant human erythropoietin as part of treatment has been widely discussed and controversial. However, there are studies that show that its use reduces the need for blood transfusions.

Key words: *Anemia, Neonatal; Erythroblastosis, Fetal; Erythropoietin; Infant, Newborn, Rh Isoimmunization.*

INTRODUCCIÓN

Anemia neonatal es un problema comúnmente encontrado en recién nacidos en unidades de cuidados intensivos neonatales (1). Esta puede ser definida como la disminución de la concentración de hemoglobina o del hematocrito por debajo de dos desviaciones estándar con respecto a la media correspondiente a su edad y sexo (1,2); también puede ser definida como una media de hemoglobina 16.9 ± 1.6 g/dL en recién nacido a término y de 15.9 ± 2.4 g/dL en pretérminos (3).

En el periodo neonatal las principales causas de anemia se pueden atribuir a pérdidas sanguíneas, hemólisis y menor producción de glóbulos rojos, siendo la hemólisis la principal causa (4). Entre las generadas por pérdidas sanguíneas se encuentran placenta previa, transfusión fetomaterna, hemorragia intracraneal o cefalohematoma, o causas iatrogénicas tales como extracciones múltiples de muestras de sangre para estudios (5). Las causas hemolíticas originan anemias de tipo regenerativas, se presentan por causas intrínsecas y extrínsecas, conocidas como anemias hemolíticas corpusculares y extra corpusculares, respectivamente (6).

La anemia hemolítica secundaria a incompatibilidad de grupo sanguíneo materno fetal o también conocida como aloinmunización de glóbulos rojos maternos, es la más frecuente en este grupo poblacional (7). Se produce por una reacción inmunitaria en la madre que conlleva a la formación de anticuerpos contra los antígenos de los glóbulos rojos fetales, permitiendo así su hemólisis, se reporta que 35 por cada 10.000 nacidos vivos están en riesgo de desarrollar enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido (EHFRN) debido a la aloinmunización (8,9).

Otra causa común de anemia en esta población es la prematuridad, el muy bajo peso al nacer (menor a 1500 gr) y el de peso extremadamente bajo al nacer (menor de 1000 gr). Esto se debe a que posterior al nacimiento, los niveles de hemoglobina sufren un descenso fisiológico, siendo más precoz y marcado en los neonatos pretérmino que en los a término (10). Esta reducción se presenta principalmente debido a una falta de respuesta por parte de la eritropoyetina (EPO) frente a la anemia generada, aunque también contribuye las extracciones de sangre repetidas, la reducción de la vida media del eritrocito y el crecimiento rápido del neonato (11).

Algunas de las manifestaciones clínicas en los neonatos con anemia son la palidez de piel y mucosas, e ictericia. Cuando la anemia es aguda aparecen signos de hipovolemia y choque tales como taquicardia, taquipnea, hipotensión, mala perfusión y acidosis metabólica. En las anemias hemorrágicas crónicas, predomina la palidez con poca o nula sintomatología respiratoria y hemodinámica. Las anemias hemolíticas se caracterizan por presentar ictericia, palidez y hepatoesplenomegalia; pueden generar complicaciones a corto y largo plazo como falla cardiaca, edema, ascitis, alteración en el desarrollo cerebral debido a la acumulación de bilirrubina libre no conjugada y liposoluble en el tejido nervioso, entre otras, incluso la muerte neonatal (6,12).

El tratamiento de la anemia en el neonato incluye la transfusión de glóbulos rojos y el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis; la primera siendo una de las estrategias más efectivas para una rápida reposición de volumen eritrocitario, pero que tiene algunos riesgos tales como la sensibilización inmunológica e infecciones virales (10), incluso un aumento en la frecuencia de administración, puede estar asociado con displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro (11).

La administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis llega como una adecuada estrategia en estudio para el tratamiento de estos pacientes (13) y ha tomado gran importancia en los recién nacidos pretérmino. Esta revisión narrativa presenta los aspectos generales de la anemia neonatal enfocado en el papel de los agentes estimulantes de eritropoyesis como tratamiento de esta entidad. Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos Medline, Science Direct y Lilacs hasta agosto de 2020. La búsqueda y selección de los artículos se realizó usando los términos MeSH: Anemia, Neonatal; Erythroblastosis, Fetal; Erythropoietin.

EPIDEMIOLOGÍA

Para el año 2010 la anemia representó aproximadamente 64.8 millones de años de vida con discapacidad y el 9% de la carga global total de discapacidad para todas las condiciones. La anemia repercute de forma negativa en los nacimientos prematuros, bajo peso al nacer, retraso en el desarrollo y mortalidad perinatal (14).

Dentro de las entidades que promueven la hemolisis de los glóbulos rojos, se encuentra la EHRN, la cual se presenta con mayor frecuencia en personas blancas con un 15%, seguido de personas hispanas con un 8% (15). Antes de implementarse la inmunoprofilaxis como tratamiento preventivo de la EHFRN, la incidencia era del 16% y la mortalidad atribuida a esta patología se presentaba en más de un 50% de los recién nacidos. Actualmente, su incidencia es del 2% con una mortalidad asociada del 16% (16,17).

La causa más frecuente de EHFRN está dada por anticuerpos Rh, cuya incidencia en la población caucásica está por debajo del 0.2%, debido al uso de la inmunoglobulina anti-D en maternas con Rh negativo como estrategia profiláctica. Sin embargo, en algunos países en desarrollo, los programas para la detección de maternas con riesgo de desarrollar aloinmunización y el uso de tratamiento profiláctico no están bien establecidos, por lo cual la EHFRN sigue siendo una causa importante de morbimortalidad en el neonato (18).

A pesar de una buena inmunoprofilaxis, 1 a 2 de cada 1000 maternas van a desarrollar anticuerpos anti-D (16). La mortalidad en pacientes con EHFRN depende de la severidad de la enfermedad en el neonato, las afectaciones leves a moderadas tienen una baja mortalidad y son las presentaciones más frecuentes en el 50% de los pacientes. Si la afectación es severa la mortalidad puede ser de un 30% (17).

Las causas de anemia hipoplásica en el recién nacido son múltiples, dentro de este grupo la entidad más frecuente es la anemia fisiológica del recién nacido. Esta se presenta en prematuros y recién nacidos con un peso menor a los 1500 gr; su incidencia se relaciona con la prematurez y el bajo peso al nacer (10). Otra de las entidades de anemia hipoplásica son las secundarias a infecciones; dentro de este grupo se encuentra la infección congénita por rubéola, cuya incidencia ha disminuido desde la vacunación (19). Por último, está la anemia aplásica congénita, entidad poco común que afecta a los recién nacidos, su incidencia varía de acuerdo con la región geográfica (20).

Actualmente se estima que 38.000 neonatos prematuros reciben al año más de 300.000 transfusiones para el tratamiento de anemia. Desde los años noventa se incorporó la administración de eritropoyetina recombinante humana (rHu-EPO) en el tratamiento de anemia en los prematuros. Esta molécula ha reducido favorablemente la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos y el volumen de estas. Otros autores concluyeron que los neonatos muy prematuros y con estado clínico grave son propensos a más extracciones de muestras sanguíneas y, por lo tanto, requieren más transfusiones; pero al aplicar rHu-EPO, se redujo en un 40% la necesidad de estas, teniendo un mayor impacto en prematuros con peso entre 1000 y 1249 gr (10).

En Colombia, en niños menores de 2 años hay una prevalencia de anemia por déficit de hierro de aproximadamente 53.2% siendo las zonas rurales las más afectadas (21). Por otro lado, en la anemia falciforme, se estimó una cifra anual de nacidos vivos con rasgo drepanocítico (heterocigótico) de aproximadamente 20.000 niños versus 500 niños nacidos siendo homocigotos para la HbS. Hasta el momento no se encuentran cifras oficiales que definan una real frecuencia de la anemia neonatal en Colombia (22).

FISIOPATOLOGÍA

Durante el periodo neonatal el recién nacido debe realizar la transición entre la vida uterina a la vida extrauterina mediante múltiples fenómenos de adaptación fisiológica

con el fin de alcanzar la independencia de la madre necesaria para una vida extrauterina sana. Estos fenómenos de adaptación producen alteraciones en los parámetros hematológicos normales desde el momento del nacimiento y durante toda la etapa neonatal, planteando retos en su diagnóstico y tratamiento (23,24).

Existen diversos parámetros hematológicos de laboratorio que se presentan en la anemia del recién nacido tales como el número de glóbulos rojos, el hematocrito o la concentración de hemoglobina > 2 desviaciones estándar por debajo de la media específica para la edad correspondiente para cada paciente (25).

La hemólisis patológica que se presenta en el periodo neonatal por la destrucción prematura y acelerada de los glóbulos rojos sigue siendo la principal causa de anemias regenerativas en el período neonatal. Como origen de esta hiper hemólisis pueden existir causas extrínsecas a los glóbulos rojos, conocidas como anemias hemolíticas extracorpusculares que a su vez pueden ser de origen inmunológico (incompatibilidad ABO o Rh), infeccioso (paludismo, rubéola, toxoplasmosis) o mecánico (hemangioma, síndrome hemolítico urémico) o bien causas intrínsecas clasificadas como anemias hemolíticas corpusculares (enfermedades de la membrana eritrocítica o hemoglobinopatías) (6).

Las anemias hemolíticas extracorpusculares son las más frecuentes en el recién nacido y algunas veces pueden necesitar tratamiento urgente (26); entre ellas está las causas inmunológicas como la incompatibilidad ABO que se da en recién nacidos de madre de grupo sanguíneo O con anticuerpos anti-A y anti-B que destruyen los hematíes portadores de los neonatos de grupos A o B. Otra de las causas inmunológicas es la isoinmunización Rh D. Desde la gestación las pacientes con el grupo sanguíneo Rh negativo (Rh d) que de alguna forma estuvieron expuestas o en contacto con el grupo sanguíneo Rh positivo (Rh D) corren riesgo de desarrollar anticuerpos anti-D (Anti-Rhd) por la sensibilización de los glóbulos rojos maternos cuando estos se exponen a antígenos eritrocitarios durante el embarazo, es decir un feto Rh D-positivo o antígenos no propios derivados de alguna transfusión que se haya realizado durante la vida (27,28).

La anemia por pérdida de sangre a su vez se divide en: antes o durante el parto o en el periodo neonatal (1). Las hemorragias antes o durante el parto es la hemorragia fetal que generalmente se dan por fisiopatológicas tales como la transfusión fetomaterna, fetoplacentaria y la etiología feto-fetal en donde en un embarazo gemelar la placenta es monocorial y con anastomosis arteriovenosas que produce la transfusión de feto a otro y iatrógenica (5). Las que ocurren durante el parto, pueden darse por diversas causas como la hemorragia placentaria por mecanismos como la placenta previa o el desprendimiento de placenta; la hemorragia del cordón umbilical por vasos aberrantes, la inserción velamentosa o el hematoma del cordón (29).

Por otro lado, la anemia hemorrágica en el periodo neonatal puede presentarse como consecuencia de una coagulopatía adquirida debido a la deficiencia de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) (5). También puede darse debido a una hemorragia intracraneal que ocurre en la prematuridad, en el segundo gemelo, en los partos podálicos o partos precipitados y en hipoxia (5,30). Otras causas de sangrado neonatal son dadas por mecanismos como un cefalohematoma masivo, la hemorragia subgaleal o el caput hemorrágico; por sangrados retroperitoneales provenientes del riñón o la glándula suprarrenal, por ruptura esplénica o hepática; por sangrado gastrointestinal, cuyos desencadenantes típicamente son la enterocolitis necrosante (30-32). También pueden ocurrir sangrados neonatales por iatrogenia (1).

En cuanto a la anemia hipoplásica se describe que puede ser fisiológica en los recién nacidos a término alrededor de la sexta o doceava semana de vida, y en el caso de los recién nacidos prematuros a partir de la cuarta hasta la décima semana (5). Otras etiologías de la anemia hipoplásica en el recién nacido son la anemia aplásica congénita (anemia de Blackfand-Diamond, anemia de Fanconi, diseritropoyética, Estren-Damesheck, aplásica idiopática) y la anemia aplásica secundaria (leucemia congénita, infecciones como rubéola, parvovirus B19, AlbersSchonberg, Benjamin, anemia postransfusión ya sea extrauterina o intrauterina por isoinmunización) (5).

ADMINISTRACIÓN TEMPRANA DE AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS

Desde finales de la década de 1980, el gen de la eritropoyetina (EPO) humana fue clonado y la eritropoyetina humana recombinante (rHu-EPO) y otros agentes estimulantes de la eritropoyesis estuvieron disponibles, como agentes para la farmacoterapia (33,34). El tratamiento con rHu-EPO ha abierto una nueva perspectiva en el tratamiento de la anemia en recién nacidos aun cuando su indicación, dosis y momento de inicio no se encuentran claramente establecidos (35).

En diferentes estudios se ha visto que los recién nacidos que reciben dosis adecuadas y oportunas de EPO (o darbepoetina) requieren menos transfusiones y a su vez reduce la exposición a más donantes (11). También se reducen sus efectos adversos como las reacciones transfusionales agudas (en las primeras 24 horas posteriores a la transfusión) o tardías (entre 4 y 14 días post-transfusión). La más frecuente es la reacción febril inducida por citoquinas, la isoinmunizacion contra el antígeno HLA y otras menos frecuentes como la incompatibilidad ABO, la injuria pulmonar aguda y la infección bacteriana (36,37).

El porcentaje de glóbulos rojos circulantes disminuye después del nacimiento en todos los lactantes, particularmente en los recién nacidos prematuros a consecuencia de una baja respuesta a la anemia. Los niveles plasmáticos de EPO son bajos, lo que justifica fisiopatológicamente el uso de agentes estimulantes de la EPO para prevenir o tratar la anemia (10,38).

La EPO es una hormona glucoprotéica, producida y regulada principalmente a nivel renal, que ayuda en la regulación de la eritropoyesis; esta se une al receptor de la EPO que se encuentra en las células progenitoras eritroides dentro de la médula ósea, provocando la producción de eritrocitos (39). Además de estimular la eritropoyesis, inhibe la apoptosis en células vasculares y neuronas y regula la angiogénesis; su expresión depende de la presión arterial de oxígeno y está regulada por la hipoxia (40,41). El uso de eritropoyetina humana recombinante (rHu-EPO) como parte del tratamiento de la anemia del prematuro ha sido ampliamente discutido y controvertido, ya que la administración precoz de esta no reduce el número de transfusiones recibidas (5,41,42); sin embargo, hay estudios que demuestran una disminución en la necesidad de transfusiones sanguíneas (13,43,44).

Las indicaciones actuales para la administración de EPO se limitan a neonatos prematuros con un peso al nacer entre 1000 gr a 1250 gr, acompañado de algún otro factor de riesgo para requerir transfusión, necesidad de ventilación con presión positiva continua durante más de 48 horas o extracciones sanguíneas en las primeras 48 horas (34,40). A menor edad gestacional y peso al nacimiento, mayor es la necesidad de reposición rápida de hematíes, siendo los principales factores predictivos relacionados con la necesidad de transfusión e inicio de tratamiento con rHu-EPO (10).

Existen dos formas de administración de los estimulantes de la eritropoyesis: temprana, antes de 8 días de edad cronológica, y la tardía entre los 8 y 28 días de vida. Cada uno de estos ha sido asociado a algunos beneficios, sobre todo en pretérminos y con bajo peso al nacer (menor de 2500 gr) (11,38). Con la administración temprana se ha encontrado una reducción del uso de transfusiones de glóbulos rojos, el volumen recibido de estas células y la exposición a nuevos donantes; sin diferencias en la retinopatía del prematuro (ROP) y la mortalidad con la administración temprana de estos estimulantes, pero con disminución significativa de la incidencia de hemorragia intraventricular (HIV), leucomalacia periventricular (LPV) y enterocolitis necrozante (ECN) (11).

Con la administración tardía de los estimulantes también se encontró una reducción en el uso de transfusiones de glóbulos rojos, pero no en el total del volumen administrado de glóbulos rojos; a diferencia de la administración temprana, se vio un incremento del riesgo de ROP sin diferencias en relación con mortalidad y ECN (38).

El tratamiento de la anemia incluye transfusión de glóbulos rojos y el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis. La transfusión tiene un efecto inmediato en la corrección de la anemia del prematuro, principalmente en un paciente que requiere una reposición rápida del volumen eritrocitario en los primeros días de vida. Sin embargo, existen riesgos como la sensibilización inmunológica y la transmisión de infecciones virales (10). Por esta razón el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis se ha convertido en un blanco importante de estudio, volviendo urgente la necesidad de enfocar las guías de tratamiento en el uso de estos y de esta manera disminuir los riesgos existentes al recibir una transfusión sanguínea (13).

Existen distintos tipos de eritropoyetina; la primera desarrollada como tratamiento fue la eritropoyetina recombinante conocida como epoetina alfa y beta creada en 1977 y tiene la misma estructura que la eritropoyetina natural del organismo, luego en el 2002 aparece la darpoetina alfa un análogo hiperglicosilado de la EPO que estimula la eritropoyesis por el mismo mecanismo que la hormona endógena, con una vida media superior a la epoetina alfa y beta.

La darpoetina actualmente es la más descrita en los estudios como tratamiento de anemia en neonatos con hallazgos de reducción en el número de transfusiones requeridas (11); esta tiene la ventaja con respecto a la EPO que se puede administrar con menor frecuencia debido a que es un estimulante de larga duración. En el 2007 surge la metoxi-polietilenglicol epoetina beta que activa constantemente el receptor de la eritropoyetina aumentando así la semivida (39).

La darbepoietina alfa tiene una vida media prolongada permitiendo el uso de una sola dosis a la semana en contraste con la rHu-EPO que requiere tres dosis por semana. En un estudio realizado por Ohls et al. donde se evaluó la efectividad de la rHu-EPO y darbepoetina alfa en recién nacidos pretérmino, se encontró que tanto los pacientes que utilizaban rhEPO como darbepoietina requerían menos transfusiones. Ambos medicamentos se pueden considerar equiparables a la hora de escoger uno u otro para el tratamiento de la anemia; sin embargo, la darbepoietina requiere menos dosis que la rhEPO (13).

Un estudio para determinar el efecto de rHu-EPO en la prevención de anemia tardía en neonatos con isoinmunización Rh que habían sido transfundidos in utero, usó protocolos de tratamiento de rHU-EPO administrada a los neonatos a dosis de 200 U/Kg/día y 400 U/Kg/día. En estos estudios no evidenció diferencias en el efecto de la rHu-EPO en ambos grupos indicando que no es necesario el incremento de la dosis para prevenir la anemia tardía; además, se observó una reducción en la necesidad de terapia de transfusión con plasma fresco congelado y ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios (43). Esto último contrasta con otros estudios donde la terapia de rHu-EPO parece aumentar el riesgo de desarrollo y deterioro de la ROP (45).

En la última década, se ha estudiado el beneficio que puede tener la rhEPO y darbepoetina en la neuroprotección neonatal (46). Este es un tema que requiere más estudios.

FACTORES DE RIESGO

En los neonatos nacidos a término, es común que ocurra una anemia fisiológica durante los primeros días o semanas de la vida postnatal, secundaria a la caída de la hemoglobina que dura aproximadamente hasta la semana 10 donde empieza a subir nuevamente de forma gradual (47). Sin embargo, en los prematuros y en aquellos con bajo peso al nacer, esta anemia fisiológica tiene unos valores significativamente más bajos en comparación con en los nacidos a término (47,24). Otras condiciones patológicas que son clínicamente importantes en esta patología en los recién nacidos prematuros incluyen hemorragias, infecciones, ingesta inadecuada de nutrientes y enfermedades cardiorrespiratorias (48).

Otro factor de riesgo es el manejo de los vasos placentarios en el momento del nacimiento, puesto que estos contienen entre 1/3 y 1/4 del volumen sanguíneo del neonato. El volumen sanguíneo que es transferido del cordón umbilical al recién nacido es directamente proporcional al tiempo que se mantenga unido al cordón una vez se da el nacimiento; por lo tanto, una sujeción corta al cordón umbilical (teniendo en cuenta que en un minuto se realiza la mitad de la transfusión placentaria) es un factor de riesgo para anemia en el neonato (49).

El tipo de nacimiento también se ha relacionado con hematocrito más bajo en el período neonatal inmediato. Durante el nacimiento, las arterias umbilicales se contraen para mantener el aporte sanguíneo, sin embargo, la vena umbilical se mantiene dilatada y es la posición del neonato respecto a la placenta lo que mantiene el flujo de la madre a este. Cuando el recién nacido se encuentra por encima de la placenta (como ocurre, por ejemplo, en una cesárea) hay un flujo retrógrado hacia la madre, lo cual es un factor de riesgo para anemia (49). Lubetzky et al, compararon el hematocrito en recién nacidos a término sanos, que nacieron en cesárea electiva versus los nacidos por parto vaginal y encontraron que el hematocrito fue significativamente inferior en los neonatos nacidos por cesárea (50,51).

Por otro lado, algunos factores como antecedentes de sangrado vaginal, placenta previa, compresión del cordón umbilical, cesárea y desprendimiento prematuro de la placenta, influyen negativamente en el volumen sanguíneo del neonato, convirtiéndose en factores de riesgo para el desarrollo de anemia en el recién nacido (52). Otro factor de riesgo es el embarazo gemelar. Se ha reportado una prevalencia de anemia en uno de los recién nacidos hasta en un 4.7% de los embarazos gemelares, la cual aumenta hasta 15% cuando son monocoriónicos (53,54). En la Tabla 1 se resumen las causas y factores de riesgo para desarrollar anemia durante el periodo neonatal (24,55).

Además de los factores de riesgo fisiológicos, la pérdida de sangre que acompaña las pruebas de laboratorio frecuentes es un factor no fisiológico que contribuye al desarrollo de anemia durante el período neonatal (56).

COMPLICACIONES

La anemia neonatal aguda puede llevar a condiciones que amenazan la integridad y la vida del recién nacido debido a que en sus presentaciones de mayor severidad puede causar choque hipovolémico e hipoxia al nacer (56). Cuando hay una disminución en los niveles de hemoglobina, se genera un déficit en el transporte de oxígeno a los tejidos e hipoxia que aumenta la disfunción orgánica en el neonato y en consecuencia se produce insuficiencia cardiaca,

Tabla 1: Causas y factores de riesgo para anemia neonatal

Pérdida de sangre
Antes y durante el parto
• Hemorragia placentaria (placenta previa, desprendimiento de placenta)
• Hemorragia de cordón umbilical (vasos aberrantes, inserción velamentosa, hematoma de cordón)
• Hemorragia fetal: transfusión fetomaterna (8% de los embarazos, crónica o aguda), fetoplacentaria (cesárea con extracción del feto por encima del nivel de la placenta, tumoración placentaria, hematoma, nudos o prolapso oculto de cordón), feto fetal (placenta monocorial con anastomosis arteriovenosas), iatrógena
Período neonatal
• Enfermedad hemorrágica del recién nacido
• Intracraneal: en relación con prematuridad, segundo gemelo, parto de nalgas o parto rápido, hipoxia
• Cefalohematoma masivo, hemorragia subgaleal o caput hemorrágico
• Retroperitoneal: renal o suprarrenal
• Rotura hepática o esplénica
• Gastrointestinal: ulcus, enterocolitis necrosante, sonda nasogástrica (descartar deglución de sangre materna)
• Umbilical
• Anemia iatrógena (extracciones múltiples, sobre todo en el prematuro)
Aumento de la destrucción de hematíes
• Anemia hemolítica inmune (incompatibilidad grupo ABO y Rh, enfermedad autoinmune materna, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, inducida por fármacos como ácido valproico, penicilina)
• Alteraciones enzimáticas (déficit glucosa-6-fosfato DH, déficit de piruvatocinasa)
• Defectos en la membrana de los hematíes (esferocitosis, eliptocitosis)
• Hemoglobinopatías (síndromes talasémicos)
• Infecciones (sepsis bacterianas o víricas, infecciones congénitas [TORCH])
• Alteraciones mecánicas de hematíes (CID, hemangiomas)
• Carencia de vitamina E
• Metabolopatías (galactosemia, osteopetrosis)
Anemia hipoplásica
• Anemia hipoplásica fisiológica: en el RN a término (6-12 semanas de vida), en el RN prematuro (4-10 semanas de vida)
• Anemia aplásica congénita: anemia de Blackfand-Diamond, anemia de Fanconi, diseritropoyética, Estren-Damesheck, aplasia idiopática
• Anemia aplásica secundaria: leucemia congénita, infecciones (rubéola, parvovirus B19), AlbersSchonberg, Benjamin, anemia postransfusión (extrauterina o intrauterina por isoinmunización)

enfermedades inflamatorias, deterioro cognitivo, retardo motor y aumento de la mortalidad (57).

Entre las complicaciones de la anemia neonatal se encuentran la hemorragia intraventricular, la leucomalacia periventricular, la displasia broncopulmonar, la encefalopatía hipóxico-isquémica y la muerte (58,59). También es un factor de riesgo independiente para mortalidad y la probabilidad de recibir una transfusión de sangre en prematuros nacidos con <32 semanas de gestación (1,60). La anemia a largo plazo tiene el potencial de afectar el crecimiento cerebral tanto en prematuros como nacidos a término (1,61,62). En los neonatos prematuros, después de la prematurez extrema y la hemorragia intracraneana, la anemia es el factor que más incide en la morbilidad neurológica (62).

CONCLUSIONES

La anemia neonatal es una entidad que el profesional de la salud debe sospechar, diagnosticar, tratar para evitar las posibles complicaciones derivadas. El tratamiento de la anemia en el recién nacido incluye la transfusión de glóbulos rojos y el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis; sin embargo, la terapia transfusional puede traer consigo algunos desenlaces adversos, por lo que la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis solos o como terapia complementaria a la transfusión debe ser considerada. La rHu-EPO y darbepoetina pueden tener beneficios en la neuroprotección neonatal, aunque se requieren más estudios que respalden estos hallazgos.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores colaboraron en la búsqueda y revisión de artículos, redacción, edición y corrección del documento final.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No se declara ningún conflicto

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna

REFERENCIAS

1. Colombatti R, Sainati L, Travisanuto D. Anemia and transfusion in the neonate. Semin fetal neonat m. 2016;21(1): 2-9 Doi: 10.1016/j.siny.2015.12.001
2. Pavo García M. R, Muñoz Díaz M., Baro Fernández M. Anemia en la edad pediátrica. Form Act Pediatr Aten Prim. 2016;9(4):149-55
3. Mamoury, G., Hamedy, A., Akhlaghi, F. Cord Hemoglobin in Newborns in Correlation with Maternal Hemoglobin in Northeastern Iran. Iranian Journal of Medical Sciences, 2015; 28(4): 166-168
4. Peña A, Urrutia ML, Vera GH. Anemia neonatal por transfusión feto-materna: reporte de un caso. Rev Mex Pediatr. 2014;81(6):218-221
5. Bonastre-Blanco E, Thió-Lluch M, Monfort-Carretero L. Anemia neonatal. An. de Pediatria Contin. 2010; 8(2): 73-80. Doi: 10.1016/S1696-2818(10)70013-5
6. Da Costa L. Anémies hémolytiques du nouveau-né. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002-R-40, 011
7. Provan D, Baglin T, Dokal I. Vos J. Hematología pediátrica. En: Pérez G. Manual de hematología clínica. Vol 4. España: Elsevier. 2017; p. 559-634
8. Li L, Huang L, Luo G, Luo Y, Fang Q. Prenatal treatment of severe fetal hemolytic disease due to anti-M alloimmunization by serial intrauterine transfusions. Taiwan J Obstet Gynecol. 2017; 56(3):379-381. Doi:10.1016/j.tjog.2017.04.022
9. Markham KB, Rossi KQ, Nagaraja HN, O'Shaughnessy RW. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple maternal antibodies. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(1):68.e1-68.e5. Doi:10.1016/j.ajog.2015.01.049
10. López-Catzín JF, Bolado-García PB, Gamboa-López GJ, et al. Disminución de transfusiones en prematuros con anemia tratados con Eritropoyetina. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54(5):576-580
11. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 16;11(11):CD004863. Doi: 10.1002/14651858.CD004863.pub5
12. Delaney M, Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015; 2015:146-151. Doi:10.1182/asheducation-2015.1.146
13. Ohls RK, Christensen RD, Kamath-Rayne BD, Rosenberg A, Wiedmeier SE, Roohi M, et al. A Randomized, Masked, Placebo Controlled Study of Darbepoetin Alfa in Preterm Infants. PEDIATRICS 2013; 132(1): e119-e127

14. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. Ann N Y Acad Sci. 2019; 1450(1): 15–31. Doi:10.1111/nyas.14092
15. Ifeanyi OE. Hemolytic disease of the newborn: a review. Inter. J. of Pharmacotherapy 2015; 5(1): 1-10
16. Ree IMC, Smits-Wintjens VEHJ, Van der Bom JG, Van Klink JMM, Oepkes D, Lopriore E. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. Expert Rev Hematol 2017; 10(7): 607-616. Doi: 10.1080/17474086.2017.1331124
17. Esan AJ. Hemolytic Disorders of the Newborn, Current Methods of Diagnosis and Treatment: A Review Study. J Hematol Blood Transfus. 2016; 3: 1-18. Doi: 10.24966/HBTD-2999/100008
18. Li S, Mo C, Huang L, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to alloanti-M: three Chinese case reports and a review of the literature. Transfusion. 2019;59(1):385-395. Doi:10.1111/trf.15054
19. Mawson AR, Croft AM. Rubella Virus Infection, the Congenital Rubella Syndrome, and the Link to Autism. Int. J. Environ. Res. Public Health 2019: 16: 1-28. Doi:10.3390/ijerph16193543
20. Wang L, Liu H. Pathogenesis of aplastic anemia. Hematology. 2019;24(1):559-566. Doi:10.1080/16078454.2019.1642548
21. Lotero V. Anemia en niños Deficiencia de hierro. Fundación Valle de Lili. 2010;(165)
22. Acuña C, Cuero K, Espitia K, Rojas R, Torres R. Anemia drepanocítica y situación en Colombia: Revisión. Bio. 2018;1(3)
23. Lokeshwar MR, Dalal R, Manglani M, Shah N. Anemia in newborn. Indian J Pediatr. 1998;65(5):651-61. Doi: 10.1007/BF02731037
24. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. Semin Fetal Neonatal Med. 2008 Aug;13(4):239-47. Doi: 10.1016/j.siny.2008.02.009
25. Kett JC. Anemia in infancy. Pediatr Rev. 2012 Apr;33(4):186-7. Doi: 10.1542/pir.33-4-186
26. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. Un abordaje diagnóstico del paciente anémico. En: Hematología de la infancia y la niñez de Nathan y Oski, 6th, Nathan DG, Orkin SH, Ginsberg D, Look AT (Eds), WB Saunders, Filadelfia 2003. p.409
27. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. Pediatr Res. 2013;74 :86-100. Doi:10.1038/pr.2013.208
28. Hendrickson JE, Delaney M. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Modern Practice and Future Investigations. Transfus Med Rev. 2016;30(4):159-164. Doi: 10.1016/j.tmrv.2016.05.008
29. Fikac L. Neonatal Blood Loss Risks. Crit Care Nurs Q. 2019;42(2):202-204. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000255
30. Cavlovich FE. Subgaleal hemorrhage in the neonate. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 1995;24(5):397-404. Doi: 10.1111/j.1552-6909.1995.tb02496.x
31. Akin MA, Coban D, Doganay S, Durak Z, Kurtoglu S. Intrahepatic and adrenal hemorrhage as a rare cause of neonatal anemia. J Perinat Med. 2011; 39(3):353-4. Doi: 10.1515/jpm.2011.018
32. Saroha V, Josephson CD, Patel RM. Epidemiology of Necrotizing Enterocolitis: New Considerations Regarding the Influence of Red Blood Cell Transfusions and Anemia. Clin Perinatol. 2019 Mar;46(1):101-117. Doi: 10.1016/j.clp.2018.09.006
33. Carroll PD, Widness JA. Nonpharmacological, blood conservation techniques for preventing neonatal anemia–effective and promising strategies for reducing transfusion. Semin Perinatol. 2012;36(4):232-43. Doi: 10.1053/j.semperi.2012.04.003
34. Sijó A, Saurez G, Velázquez D, Méndez L, Alfonso A, Vargas. Eficacia y seguridad de la eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013;85(2):202-12
35. Juul SE, Vu PT, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, et al. Preterm Erythropoietin Neuroprotection Trial Consortium. Effect of High-Dose Erythropoietin on Blood Transfusions in Extremely Low Gestational Age Neonates: Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2020;174(10):933-943. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2271
36. Vu PT, Ohls RK, Mayock DE, German KR, Comstock BA, Heagerty PJ, Juul SE; PENUT Consortium. Transfusions and neurodevelopmental outcomes in extremely low gestation neonates enrolled in the PENUT Trial: a randomized clinical trial. Pediatr Res. 2021:1–8. Doi: 10.1038/s41390-020-01273-w
37. Heddle NM. Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. Curr Opin Hematol. 1999;6(6):420-6. Doi: 10.1097/00062752-199911000-00012
38. Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2(2):CD004868. Doi: 10.1002/14651858.CD004868.pub5

39. Cabrera García L, Ruiz Antorán B, Sancho López A. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. Inf Ter Sist Nac Salud 2009; 33:3-9
40. Figueras J. Eritropoyetina en neonatología. An Pediatr (Barc). 2010;73(6):301–04
41. Neelakantan S, Widness JA, Schmidt RL, Veng-Pedersen P. Erythropoietin pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis suggests higher doses in treating neonatal anemia. Pediatr Int. 2009;51(1):25-32. Doi: 10.1111/j.1442-200X.2008.02648.x
42. E. Álvarez E, Pérez JM Figueras J, Estrany C. Tratamiento con eritropoyetina para la anemia tardía tras enfermedad hemolítica del recién nacido. An Pediatr (Barc). 2010; 73(6):334–339
43. Zuppa AA, Alighieri G, Fracchiolla A, Catenazzi P, D'Antuono A, Riccardi R, Cavani M, Romagnoli1 C. Confronto tra due protocolli con Eritropoietina Umana Ricombinante (rHuEpo) nel trattamento dell'anemia tardiva nei neonati con Isoimmunizzazione Rh. Ped. Med. Chir. (Med. Surg. Ped.). 2012, 34: 186-191
44. El-Lahony DM, Saleh NY, Habib MS, Shehata MA, El-Hawy MA. The role of recombinant Human erythropoietin in neonatal anemia. Hematol Oncol Stem Cell 2019. Doi: 10.1016/j.hemonc.2019.08.004
45. Kandasamy Y, Kumar P, Hartley L. The effect of erythropoietin on the severity of retinopathy of prematurity. Eye (Lond). 2014; 28(7):814-8. Doi: 10.1038/eye.2014.95
46. Rangarajan V, Juul SE. Erythropoietin: Emerging Role of Erythropoietin in Neonatal Neuroprotection. Pediatric Neurology 51. 2014. 481- 488
47. Ree IMC, Lopriore E. Updates in Neonatal Hematology: Causes, Risk Factors, and Management of Anemia and Thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am. 2019;33(3):521-532. Doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.013
48. Widness JA. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity. Neoreviews. 2008; 9(11): e520. Doi:10.1542/neo.9-11-e520
49. Lokeshwar MR, Dalal R, Manglani M, Shah N. Anemia in newborn. Indian J Pediatr. 1998;65(5):651-661. Doi:10.1007/BF02731037
50. Lubetzky R, Ben-Shaceras S, Mimani F, Dollberg S. Mode of delivery and neonatal hematocrit. Am J Perinatol. 2000;17(3):163-65
51. Mesquita M, Iramain R, Troche Z. Anemia neonatal dentro de las 24 horas de vida: prevalencia y factores perinatales asociados. Pediatr. (Asunción). 2005;32(1):10-15
52. Letterio J, Pateva I, Petrosiute A, Ahuja S. Hematologic and Oncologic Problems in the Fetus and Neonate. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 2020; 79:1416-1475
53. Tutschek B, Hechexr L, Somville T, Bender H. Twin to twin transfusion syndrome complicated by spontaneous mid trimester uterine rupture. J Perinatal Med. 2004; 32(1):95-7
54. Johnsen S, Albrechtsen S, Pirhonen J. Twin to twin transfusion, treated with serial amniocenteses. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83(4):326-29
55. Cloherty J, Eichenwald E, Stark A, editores. Manual de cuidados neonatales. Barcelona: Masson; 2005
56. Zonnenberg IA, Vermeulen RJ, Rohaan MW, Van Weissenbruch MM, Groenendaal F, de Vries LS. Severe Neonatal Anaemia, MRI Findings and Neurodevelopmental Outcome. Neonatology. 2016; 109(4):282-288. Doi:10.1159/000443320
57. Rocha G, Pereira S, Antunes-Sarmento J, Flôr-de-Lima F, Soares H, Guimarães H. Early anemia and neonatal morbidity in extremely low birth-weight preterm infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019; 1-7. Doi:10.1080/14767058.2019.1689948
58. Stefanovic V. Fetomaternal hemorrhage complicated pregnancy: risks, identification, and management. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016; 28(2):86-94. Doi:10.1097/GCO.0000000000000248
59. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, et al. Severe neonatal anemia from fetomaternal hemorrhage: report from a multihospital health-care system. J Perinatol. 2013; 33(6):429-434. Doi:10.1038/jp.2012.142
60. Banerjee J, Asamoah FK, Singhvi D, Kwan AW, Morris JK, Aladangady N. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants. BMC Med. 2015; 13:16. Doi:10.1186/s12916-014-0247-6
61. Brugnara C, Platt OS. The erythrocyte and its disorders. (7th ed.) S.H. Orkin, D.G. Nathan, D. Ginsburg, A.T. Look, D.E. Fisher, S.E. Lux (Eds.), Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, vol. 1, Elsevier, Philadelphia. 2009: 36-66
62. Andersen CC, Collins CL. Poor circulation, early brain injury, and the potential role of red cell transfusion in premature newborns. Pediatrics. 2006;117(4):1464-1466. Doi:10.1542/peds.2005-3197
63. Sann C, Bourgeois J, Stephen A, Putet G. Outcome of 249 premature infants less than 29 weeks gestational age. Arch Pediatr. 2001; 8(3):250-58

Revista Facultad Ciencias de la Salud Universidad del Cauca

Vol 23 No. 2 / Julio 2021

Artículo de revisión

Calidad de vida relacionada con la salud e intervenciones emergentes en EPOC: revisión de literatura

Health-related quality of life and emerging interventions in COPD: literature review

Roberto Rebolledo-Cobos[1], Julieta Vera-Brand[2], Cruz María Ahumada-Sánchez[3], Luisa Hernández-Flores[3], Aura Ruiz-Campillo[3]

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica engloba un conjunto de trastornos con amplias implicaciones sociales y económicas, su incidencia mundial seguirá aumentando. El deterioro físico subsecuente trae consigo la reducción de la capacidad funcional del individuo. Por ende, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienden a reducir su calidad de vida

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease refers to a group of disorders with broad social and economic implications, its worldwide incidence will continue to increase. The subsequent physical deterioration brings with it the reduction of the functional capacity of the individual. Therefore, chronic obstructive pulmonary disease patients tend to reduce their health-related quality

Historial del artículo:
Fecha de recepción: 20/01/2021
Fecha de aprobación: 25/05/2021

1 Universidad Metropolitana, Programa de Fisioterapia. Barranquilla, Colombia.
2 Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud. Barranquilla, Colombia.
3 Universidad Simón Bolívar, Especialización en Adaptación y Rehabilitación Cardiopulmonar y Vascular. Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Julieta Vera Brand. Dirección: Cra. 54 # 64 - 223 Barranquilla, Colombia. Teléfono: +57 3116572870. Correo Electrónico: esp.arcpv@unisimonbolivar.edu.co

Como citar este artículo: Rebolledo-Cobos R, Vera-Brand J, Ahumada-Sánchez CM, Hernández-Flores LF, Ruiz-Campillo AV. Calidad de vida relacionada con la salud e intervenciones emergentes en EPOC: revisión de literatura. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2021;23(2):27-38. https://doi.org/10.47373/rfcs.2021.v232.1835

relacionada con la salud y consigo, una reducción de la expectativa de vida. La presente revisión tuvo los objetivos de explorar, analizar y exponer evidencia científica más conspicua que asocia la clínica de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la calidad de vida relacionada con la salud y las repercusiones en esta dimensión de intervenciones emergentes con un perfil no farmacológico. Se realizó una búsqueda de la literatura científica empleando las bases de datos PEDro, PubMed, Scielo, Scopus y Ovid. Los principales hallazgos muestran que el tratamiento del paciente con esta enfermedad no se limita a la farmacoterapia y tratamientos paliativos secundarios, sino que también trasciende en la identificación e intervención de factores que afectan la calidad de vida relacionada con la salud. Alternativas como la educación y coaching en salud parecen lograr reducir el impacto de la enfermedad en diversas esferas del individuo. La telemedicina y telerehabilitación también se convierte en una herramienta con influencia positiva en la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Palabras claves (DeCS): *Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; Calidad de Vida; Calidad de Vida Relacionada con la Salud; Disnea; Autocuidado; Telemedicina.*

of life and with it, a reduction in life expectancy. The present review had the objectives of exploring, analyzing, and presenting more conspicuous scientific evidence that associates the symptoms of chronic obstructive pulmonary disease patients, health-related quality of life and the repercussions in this dimension of emerging interventions with a non-pharmacological profile. A search of the scientific literature was carried out using the PEDro, PubMed, Scielo, Scopus and Ovid databases. The main findings show that the treatment of patients with this disease is not limited to pharmacotherapy and secondary palliative treatments, but also transcends the identification and intervention of factors that affect health-related quality of life. Alternatives such as health education and coaching seem to reduce the impact of the disease in various spheres of the individual. Telemedicine and telerehabilitation also become a tool with a positive influence on the health-related quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords (MeSH): *Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Quality of Life; Health-related Quality of Life; Dyspnea; Self Care; Telemedicine.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), más allá de una única enfermedad, es un concepto que engloba a los trastornos crónicos que se caracterizan por una limitación persistente del flujo aéreo, debido a anomalías de la vías respiratorias o alveolares causadas generalmente por una exposición importante y prolongada a partículas o gases nocivos (1). *Global Burden of Disease Study* en 2015 planteó que para el 2030 la EPOC será la tercera causa de mortalidad en el mundo, solo superada por las enfermedades cardiovasculares (ECV) y el cáncer (2).

Las guías *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), han definido a la obstrucción del flujo de aire como la principal característica clínica de este conjunto de enfermedades, mostrando a través de la espirometría una relación entre el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC) por debajo de 0.7 después de la broncodilatación (3).

Gracias a estos criterios diagnósticos, el estudio *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD) mostró que, a nivel mundial, entre el 10-20% de la población mayor de 40 años, tiene una espirometría que cumple con los criterios de EPOC (4). Sin embargo, se estima que al menos un 80% de estos individuos no han sido diagnosticados correctamente (5). Hallazgos más recientes muestran una prevalencia de EPOC entre 7-19% de la población adulta, siendo más frecuente en hombres (9%) que en mujeres (6%) (6).

El Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO), mostró que en Latinoamérica la prevalencia de EPOC se encuentra entre el 6.2% al 19.6% en individuos mayores de 40 años; al menos el 89% se encuentran sin diagnóstico y un 63% son diagnosticados de forma incorrecta. Se ha estimado que solo una cuarta parte de los enfermos reciben tratamiento (7,8). En Colombia, a mediados del 2005, el Estudio de Prevalencia de la EPOC en Colombia – PREPOCOL, mostró que aproximadamente el 8.9% de los individuos mayores

de 40 años presentaban la condición, siendo Medellín con un 13.5% la ciudad con mayor prevalencia, seguida de Cali y Bogotá con un 8.5% cada una, Bucaramanga con 7.9%, cerrando Barranquilla con 6.2% (8). Luego en 2019, Gil-Rojas et al., expusieron en su estudio epidemiológico que al menos 752020 colombianos reciben atención medica por diagnóstico de EPOC (9).

La EPOC tiene un impacto económico sustancial para los países, las personas con este tipo de trastorno gastan gran parte de sus ingresos en tratamientos, además de manifestar incapacidades laborales de manera frecuente. De acuerdo con el centro de control de Enfermedades en Estados Unidos, el costo atribuible al sistema de salud por tener EPOC fue de $32.1 billones en 2010 con un incremento en el 2020 a $49.0 billones de dólares, generando aproximadamente 16.4 millones de dólares por días perdidos en el trabajo (10). La morbilidad y el impacto económico son lo suficientemente altos para considerar la EPOC como un problema de salud pública latente (11).

Desde una perspectiva integral, el impacto de la EPOC no solo se limita al sistema de salud pública y la economía de las naciones, sino que logra un impacto negativo sobre diversas dimensiones socioafectivas en los individuos que la padecen. Desde la interacción y participación social, hasta la independencia física y capacidad funcional son impactadas negativamente (12). Estos últimos parámetros, normalmente van de la mano con la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), una macro-dimensión individual que referencia a las influencias del estado de salud actual, los cuidados sanitarios y la promoción de la salud sobre la capacidad del individuo, para lograr y mantener un nivel global de funcionamiento que le permita realizar efectivamente las actividades de la vida diaria, aquellas que representan la base fundamental del estado general de bienestar (13).

Concibiendo entonces a la CVRS como el resultado de la interacción de múltiples factores fisiológicos y psicológicos, se ha descrito que su alteración en el paciente con EPOC es el resultado, en gran parte, de severidad de los síntomas, el impacto en la esfera emocional, así como de las limitaciones y restricciones físicas que desenvuelve crónicamente la enfermedad (14). Esta premisa, ha sido descrita por la evidente disminución en capacidad funcional y la alta prevalencia de restricciones físicas en individuos con EPOC en comparación a individuos sin este trastorno (15). En este sentido, los pacientes con EPOC suelen presentar una mala CVRS que arrastra progresivamente al individuo hasta la restricción parcial o total en la participación social, contribuyendo a un mayor deterioro físico y mental, creando un círculo vicioso que atenta contra la expectativa de vida del individuo (16).

La plausible y muy probable perdida de la autonomía e independencia funcional de los pacientes con EPOC (17,18), ha motivado mundialmente a muchos profesionales a explorar los factores que determinan la CVRS. Algunos estudios han logrado trascender de la simple descripción del notable impacto negativo del trastorno y han logrado exponer los efectos de intervenciones no farmacológicas que promueven beneficios en diferentes dimensiones de la vida de los pacientes (12,16). Considerando el deterioro de la CVRS como un marcador de la expectativa de vida de las personas, la exploración teórica y la orientación práctica de intervenciones como el coaching en salud y la telemedicina, son potencialmente relevantes para los profesionales que abordan permanentemente pacientes con esta condición.

Al inicio de una nueva década y afrontando la pandemia mundial de COVID-19, sintetizar los hallazgos teóricos de los últimos años aporta substancialmente en fundamentación y conceptualización teórica, en la que el profesional de salud basa la interpretación de indicadores de salud, direcciona las intervenciones preventivas, de rehabilitación y telemedicina. De esta manera, la práctica profesional puede estar influenciada por evidencias clínicas relevantes que apuntan a dimensiones más allá de lo netamente biológico. Debido al gran problema de salud que genera la EPOC y todos los argumentos anteriormente descritos, esta revisión narrativa de literatura trata de explorar, analizar y exponer evidencia científica que asocia las manifestaciones clínicas de los pacientes con EPOC, la CVRS y las repercusiones en esta dimensión de intervenciones emergentes con un perfil no farmacológico.

Para esta revisión narrativa, se realizó una búsqueda de la literatura científica en el periodo comprendido entre mayo y julio de 2020, empleando las bases de datos PEDro, PubMed, Scielo, Scopus y Ovid. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “chronic obstructive pulmonary disease”, “COPD”, y “occupational COPD” asociando con los términos: “health-related quality of life”, “quality of life”, “functional capacity” y “physical independence”. La búsqueda incluyó todos los artículos desde 2011 hasta 2020 en lengua española e inglesa.

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

En un trabajo conjunto por los autores y con el objetivo de seleccionar los diferentes estudios, fueron considerados estudios clínicos de diversos diseños de investigación y revisiones de expertos reconocidos en el tema; se excluyeron aquellos que se sustentaban con argumentos teóricos basados en opiniones y las publicaciones duplicadas. La selección se llevó a cabo a través de tres filtros: 1. Se preseleccionaron artículos por título, descartando las publicaciones que evidentemente no se relacionaban con el objetivo del estudio; 2. Posteriormente se procedió a realizar una lectura del resumen, seleccionando los estudios relacionados directamente con el interés central del presente trabajo; 3. Luego fueron recuperados los textos completos de los artículos potenciales donde se realizó la lectura y análisis de cada estudio para constatar su veracidad y objetividad. Finalmente, para la elaboración de cada componente de la presente revisión, fueron incluidas las publicaciones con mayor relevancia, aquellas que para los autores garantizaban la contextualización teórica más pertinente a la idea principal del estudio y argumentaban sus hallazgos con pruebas clínicas válidas internacionalmente (Figura 1).

DESARROLLO TEMÁTICO

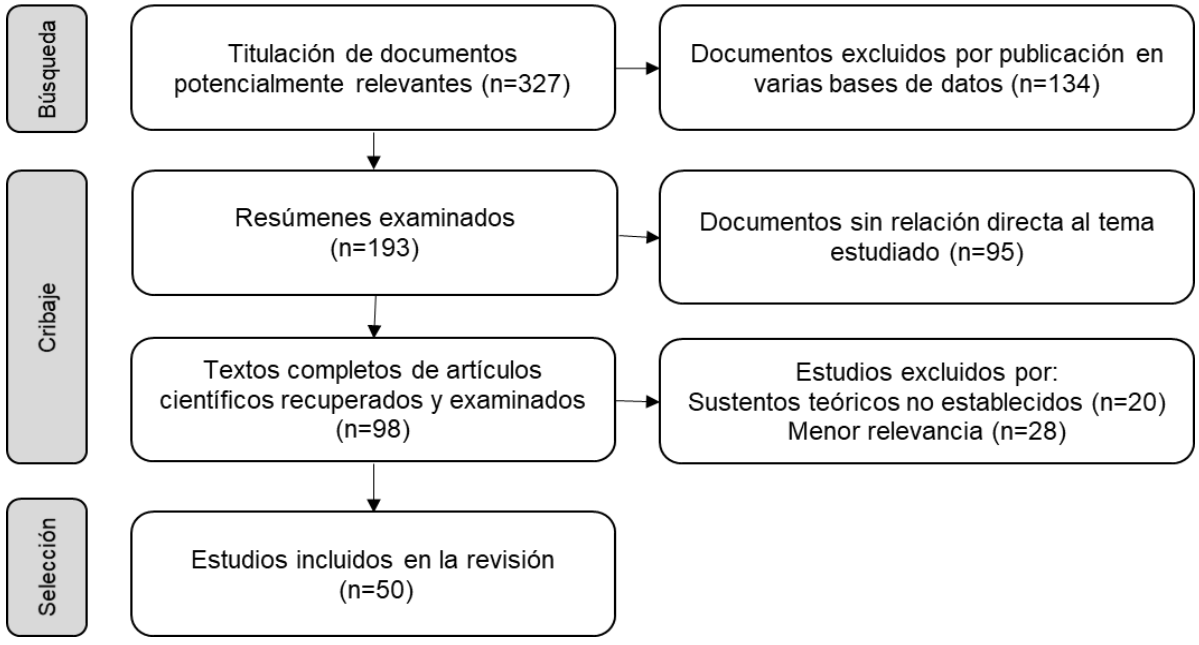
Se incluyeron 50 artículos con los cuales los autores exponemos una síntesis de hallazgos que resaltan el impacto de medidas de intervención no farmacológicas sobre los indicadores de CVRS, direccionadas especialmente hacia la telemedicina y el coaching en salud. Estas son dos alternativas de gran interés en el contexto de la pandemia COVID-19 que se afronta al momento de construir el manuscrito.

EPOC: conceptualización y fisiopatología

De acuerdo con la GOLD; la EPOC se define como una enfermedad prevenible y tratable, con algunos efectos extrapulmonares significativos, que pueden contribuir a la gravedad en algunos pacientes (19). La *American Thoracic Society* (ATS) y el *American College of Chest Physicians*, la definieron como una enfermedad de etiología diversa, caracterizada por un persistente enlentecimiento al flujo aéreo durante la espiración forzada (20).

La EPOC se presenta como la aparición de obstrucción crónica y una poca reversibilidad al flujo aéreo; diferentes estudios han confirmado que existen grupos de pacientes

Figura 1. Diagrama de flujo que representa la estrategia de búsqueda y selección de artículos académicos en los que se basa la presente revisión. Fuente: elaboración original.



que presentan ciertas características, como la presencia de enfisema, siendo estos los pacientes con un descenso en su índice de masa corporal (IMC) y mayor prevalencia de síntomas como la disnea. Otro grupo de individuos presenta ruidos patológicos y una abundante producción de secreciones, con menor frecuencia de exacerbaciones, siendo la bronquitis crónica el diagnóstico primario (21).

En la EPOC, el epitelio bronquial está constantemente irritado e inflamado. Esto hace que esta capa se vuelva gruesa y aumente excesivamente la producción de mucosidad (22), lo cual dificulta el flujo del aire y reduce las posibilidades de un efectivo intercambio gaseoso, siendo el desbalance entre proteasas y antiproteasas a nivel pulmonar el principal factor patogénico (23).

Normalmente, a nivel bronquial se concentran neutrófilos y macrófagos que liberan enzimas proteolíticas contra las noxas inhaladas pero que también son capaces de destruir la elastina pulmonar; esta acción de las enzimas es normalmente contrarrestada por antiproteasas producidas por el organismo (24). Estudios en fumadores y en individuos expuestos al humo, han demostrado que el cigarrillo provoca a nivel de los bronquiolos respiratorios, una acumulación masiva de neutrófilos y macrófagos, que liberarían proteasas en cantidades que sobrepasan la capacidad inhibitoria normal de las antiproteasas, con la consiguiente destrucción tisular (25).

Algunos factores individuales pueden acrecentar el riesgo de sobrellevar la EPOC; se ha descrito que el factor genético predominado por el déficit en la producción de alfa-1 anti-tripsina se asocia con la incidencia de EPOC (26), así como también la alteración en la función del receptor de la interleucina 6 (IL6) y estados permanentes de estrés oxidativo (27).

Manifestaciones clínicas de la EPOC: implicaciones funcionales y en la CVRS

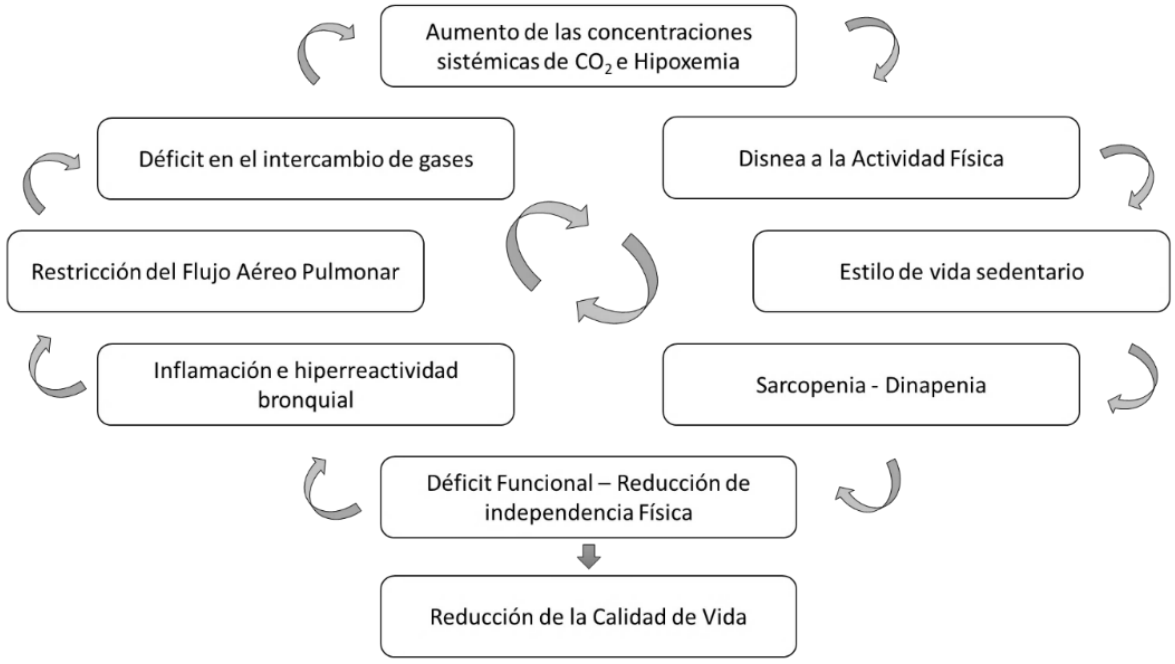
Es frecuente encontrar tos persistente, aumento de la producción de esputo y disnea en los pacientes con EPOC. La exposición al humo de tabaco o material particulado tiende a empeorar la sintomatología (19). Tras la sospecha diagnostica de la patología, esta debe confirmarse por medio de un examen de espirometría forzada (3). De esta forma, se objetiva una alteración ventilatoria obstructiva, definida por un cociente FEV_1/FVC menor a 0.70 tras la prueba broncodilatadora (28). Esta prueba es imprescindible para precisar el diagnóstico de EPOC y nos ayudará a la valoración de la severidad representada en la limitación al flujo aéreo (1,3). Es recomendable realizar la prueba de espirometría de cribado en las personas que tengan una edad mayor a los 40 años, que presenten un historial de tabaquismo y que dentro de la sintomatología indique la presencia de EPOC (28).

A medida que esta afección progresa, genera una serie de repercusiones en múltiples sistemas que logran comprometer la masa y fuerza muscular (sarcopenia), el bombeo de sangre (hipertensión pulmonar, cardiopatías, etc.), el metabolismo energético (diabetes mellitus tipo 2) y el sistema de defensa antioxidante (estrés oxidativo). Estos fenómenos en conjunto impactan negativamente en la salud física, a su vez en la calidad de vida (CV) y en la expectativa de vida de quienes padecen la EPOC y por ello, los indicadores de salud se deben monitorear permanentemente (25).

La reacción inflamatoria de la vía aérea en la EPOC se caracteriza por responder a incitaciones externas, por eso es bien considerado el esfuerzo físico como uno de los principales desencadenantes agudos de síntomas para un paciente con EPOC; esto puede ocurrir desde la realización de actividades cotidianas que demanden esfuerzos moderados, como subir por las escaleras, caminar o cargar objetos de masa considerable y transportarlos por una distancia corta. Muchos pacientes con este trastorno acostumbran a realizar poca actividad física, de esta manera evitan la agudización de síntomas como la disnea, promoviendo la adopción de estilos de vida que empobrecen aún más su salud física (29,30). De esta forma, el efecto deletéreo de la afección sobre el sistema respiratorio y cardiovascular cursa a través de un círculo vicioso que debe ser intervenido (Figura 2), situación que debe ser especialmente tratada y revertida en adultos mayores diagnosticados (30,31).

El tratamiento del paciente es una combinación de educación acerca de la cesación del tabaquismo y un apropiado tratamiento farmacológico (broncodilatores e antiinflamatorios), además de la inclusión de ejercicio físico y una alimentación adecuada en el estilo de vida del paciente (32). Así mismo, se debe considerar la magnitud de las implicaciones psicológicas, funcionales y sociales que se puedan presentar en el paciente, debido a que su condición de salud puede acarrear un impacto negativo en la CV, siendo necesario el diagnóstico sobre las dimensiones que pueden acelerar la progresión de la EPOC (33).

Figura 2. Representación esquemática del círculo vicioso que inciden en dimensiones fisiológicas, funcionales y psicoafectivas del paciente con EPOC. Fuente: elaboración original.



Calidad de vida relacionada con la salud: parámetro indispensable en pacientes con EPOC

La CV puede definirse como la valoración personal de un individuo de su situación en la vida, dentro de su contexto cultural, socioeconómico y de las condiciones en que vive, sus objetivos, propósitos, expectativas, valores e intereses; en el área de la salud, una buena CV debe suponer un aumento en la expectativa de vida con el consecuente aumento en el desarrollo de posibles enfermedades crónicas (34). La OMS define la CVRS como: "La percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno" (35).

La EPOC es una enfermedad lenta y crónica que influye directamente en el deterioro no solo del sistema respiratorio, como fue descrito anteriormente, sino que logra también impactar negativamente y acelerar la disfunción de múltiples órganos y sistemas del cuerpo, disminuyendo las posibilidades del individuo de realizar con normalidad las actividades de la vida diaria (AVD) y con el tiempo, reduciendo la independencia física del paciente y afectando la integridad emocional (36). Por esto es tan importante la atención profesional a estas personas, para lograr impactar en la progresión de la enfermedad y aumentar la esperanza de vida.

El impacto que la EPOC genera en diversas esferas de la vida de los pacientes motiva la evaluación de la CVRS, un indicador indispensable en el abordaje y manejo integral del paciente con EPOC. Este parámetro permite comprender el estado de salud en que se encuentra un paciente, como influye la enfermedad en el diario vivir de la persona, así como el impacto de la severidad de la enfermedad y su tratamiento sobre su bienestar y su funcionalidad en diversas dimensiones, desde lo físico y emocional hasta lo familiar y social (37).

Existen cuestionarios específicos para valorar la CVRS en pacientes con EPOC como el *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Este instrumento autoadministrado, diseñado específicamente para enfermedades de la vía aérea, está compuesto por 50 ítems a partir de los que se calcula una puntuación total y de tres subescalas: síntomas (afectación causada por los síntomas respiratorios), actividad (actividades físicas que causan o

están limitadas por la disnea) e impacto (efectos sociales o fisiológicos de la enfermedad). La puntuación del SGRQ oscila entre 0 y 100, donde 0 indica el mejor estado de salud y 100 el peor. A través del tratamiento y abordaje e integral del paciente con EPOC, un cambio de puntuación de 4 puntos o más, se considera que es un cambio significativo en el estado de salud del paciente y los incrementos de puntuación indican un empeoramiento en el estado de salud (34,38). La guía GOLD también recomienda la implementación de otros instrumentos más cortos que permiten realizar seguimientos y controles integrales de parámetros relacionados directamente con la CVRS, estos instrumentos son la escala de disnea modificada del *Medical Research Council* (mMRC) y el *COPD Assessment Test* (CAT) (34,39).

Otro parámetro indispensable para el seguimiento y control del paciente con EPOC, es el índice BODE (*Body mass index, Obstruction, Dyspnea - Exercise*), el cual incluye cuatro variables claves que representan la severidad del trastorno, la magnitud del deterioro físico y el nivel de funcionalidad, los parámetros que se consideran son: IMC, grado de obstrucción medido con el VEF_1, grado de disnea medido con la escala del *Medical Research Council* (MRC) y capacidad de ejercicio medida con el test de caminata de los seis minutos (TC6M) (40). Éste índice también es empleado para evaluar la progresión del trastorno, así como para pronosticar el riesgo de hospitalización o muerte (34).

Intervenciones con impacto de la CVRS en el EPOC

Vivir con EPOC es un proceso complejo de por vida, debido a los fenómenos fisiopatológicos y comportamentales descritos con anterioridad. Las personas con EPOC experimentan una disminución importante en CVRS (41-45). Factores como la concientización de las implicaciones físicas de la patología y la implementación de medidas de autocuidado, se han destacado cada vez más como importantes, para mejorar la CVRS en personas con EPOC. El concepto de autocuidado es multidimensional y puede definirse como "la capacidad del individuo para manejar los síntomas, el tratamiento, las consecuencias físicas y psicosociales y los cambios de estilo de vida inherentes a vivir con una enfermedad crónica (41). Este parámetro puede proporcionar un nivel de autogestión suficientemente eficaz, para controlar la propia condición de salud y de efectuar las respuestas cognitivas, conductuales y emocionales necesarias para impactar positivamente en la CV.

La relación entre la percepción de la enfermedad, el afrontamiento, la CV y la autogestión se describe en el "modelo de autorregulación de sentido común" (MSC). El MSC proporciona un marco para las percepciones de los pacientes, centrándose en cómo se forman las emociones y pensamientos sobre una enfermedad, permitiendo el direccionamiento de estrategias de afrontamiento y acciones para modular el impacto de la enfermedad en la CVRS. Tomar conciencia frente la enfermedad y direccionar las intervenciones personales con base al conocimiento de las implicaciones físicas de la misma, ha mostrado ayudar a los pacientes con EPOC a reducir el impacto del trastorno en diversas esferas de la vida, como la capacidad funcional y la CVRS (42). Un objetivo principal del tratamiento de la EPOC debe ser mejorar la CVRS; sin embargo, a pesar de su importancia, las creencias y opiniones de los pacientes sobre sus síntomas y enfermedades rara vez son discutidas en las consultas (43-45).

Como se ha explorado, el adecuado manejo de las motivaciones y estados de ánimos en los pacientes con EPOC ha demostrado ser un cofactor importante en el mejoramiento y mantenimiento de buena CVRS. El concepto de resiliencia en los pacientes con EPOC ha sido un importante ítem que influencia directamente la CVRS, especialmente al evaluar parámetros relacionados con la forma como los sujetos manejan su salud y bienestar. Recientes hallazgos relacionan altos niveles de resiliencia con mejor CVRS en pacientes con esta condición (44).

Las intervenciones basadas en la capacitación para el autocuidado, motivación y coaching en salud se basan en una simple, segura, de bajo costo y factible metodología de aplicación; no obstante, en entornos sociales como en los de países en vía de desarrollo, se necesitan más estudios con diseños aleatorios que combinen elementos de efectividad clínica e investigación de implementación para confirmar, implementar y difundir posibles guías y protocolos que logren a mediano plazo, impactar en la CVRS de los pacientes con EPOC (Tabla 1).

Tabla 1. Hallazgos de intervenciones sobre factores motivacionales asociados al mejoramiento de la CVRS en pacientes con EPOC.

Autor	Año	Población	Instrumentos	Estrategia	Hallazgo
Bringsvor et al (41).	2019	225 pacientes con EPOC atendidos en Haukeland University Hospital, en Bergen, Noruega. Media de edad: 69±8.4 años.	SGRQ	Autocuidado	Los pacientes con mejores conductas de autocuidado, menor disnea y prevalencia de comorbilidades presentaban mejores resultados en CVRS.
Tiemensma et al (42).	2016	100 pacientes con EPOC de la ciudad de Maastricht, Holanda. Media de edad: 69±9.	B-IPQ Encuestas originales de CV	Educación en salud	Asociación positiva entre CVRS en pacientes que conocen y afrontan de manera proactiva la enfermedad.
Weldam et al (43).	2014	90 pacientes con EPOC que asisten a controles de salud en el Hospital de Utrecht, Holanda. Media de edad: 68±7.	Clinical COPD Questionnaire	Orientación y motivación anímica – Coaching en salud	Las percepciones individuales de la enfermedad y los síntomas son los principales factores que afectan la CVRS. Asociación positiva entre CVRS en pacientes que conocen y afrontan de manera proactiva la enfermedad.
Cannon et al (44).	2018	159 pacientes con EPOC residentes de la ciudad de Queensland, Australia. Media de edad: 67±5.	Connor-Davidson Resilience Scale	Orientación y motivación anímica – Coaching en salud	El aumento de la resiliencia y CVRS fue observado en pacientes luego que, al momento del alta, se alentaron y se evaluaron las capacidades individuales de manejo de la enfermedad.
Benzo et al. (45).	2016	215 pacientes hospitalizados con EPOC, residentes del estado de Minnesota, Estados Unidos. Media de edad. 68.1±9.	Chronic Respiratory Disease Questionnaire	Orientación y motivación anímica – Coaching en salud	Disminución importante de la re-hospitaización y mejoramiento de la CVRS en pacientes intervenidos de forma motivacional.

SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; B-IPQ: Brief Illness Perception Questionnaire Fuente: elaboración original.

Otras estrategias que están siendo ampliamente utilizadas y recomendadas a nivel internacional son las estrategias de telemonitorización (TM), incluyendo la telemedicina y telerehabilitación, debido a que poseen el potencial de aliviar algunas de las cargas que la EPOC impone a la CVRS de los pacientes; no solo al proporcionar una intervención de salud integral de forma rápida en la fase temprana del deterioro de la condición del paciente, sino que puede lograr prevenir las hospitalizaciones y reducir costos y tiempos dedicados al transporte del paciente (Tabla 2) (46). Sin embargo, la TM como medida de sustitución a la atención habitual, ha mostrado no mejorar significativamente la CVRS en entornos donde los pacientes tienen acceso a atención médica con estándares de atención altos y servicios médicos bien establecidos (47-50).

Tabla 2. Hallazgos de intervenciones basadas en telemedicina asociados a cambios de la CVRS en pacientes con EPOC.

Autor	Año	Población	Instrumento	Estrategia	Hallazgo
Tupper et al (46).	2018	281 pacientes con EPOC que recurren a los 4 principales hospitales de Copenhague, Noruega. Media de edad: 69±8 años.	CAT	Telemonitoreo Telemedicina Telerehabilitación	Las estrategias mediadas por tecnología a distancia fueron influyentes en la mejora de la CVRS en comparación a intervenciones tradicionales.
Vianello et al (47).	2016	334 pacientes con EPOC que asisten a controles en la región de Veneto, Italia. Media de edad: 75±6 años.	CAT SF36 MRC Dyspnea Score	Telemonitoreo Telemedicina Telerehabilitación	Las estrategias mediadas por tecnología a distancia no fueron influyentes en la CVRS en individuos con acceso a buenos servicios de salud.
Stamenova et al (48).	2020	122 pacientes con EPOC residentes en la ciudad de Toronto, Canadá. Media de edad: 72±9 años.	SGRQ Bristol COPD Knowledge Questionnaire	Telemonitoreo Telemedicina Telerehabilitación	Las estrategias mediadas por tecnología a distancia no fueron influyentes en la CVRS en los individuos estudiados.
Aboumatar et al (49).	2019	240 pacientes con EPOC residentes de la ciudad de Baltimore, Maryland, Estados Unidos. Media de edad: 63±9 años.	SGRQ	Telemonitoreo	Las estrategias mediadas por tecnología a distancia luego de la hospitalización no fueron influyentes en la CVRS en los individuos estudiados.
Ringbćk et al (50).	2015	281 pacientes con EPOC residentes en Copenhagen, Noruega. Media de edad: 69±9 años.	MRC dyspnea score Chronic Respiratory Disease Questionnaire	Telemonitoreo Telemedicina	Las estrategias mediadas por tecnología a distancia no fueron influyentes en la CVRS ni en la re-hospitaización en los individuos estudiados.

CAT: COPD Assessment Test; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire. Fuente: elaboración original.

CONCLUSIONES

La EPOC impacta negativamente en la CVRS de los pacientes que la padecen, debido a las múltiples implicaciones físicas, funcionales y psicológicas que genera; existe una clara relación entre la enfermedad, sus síntomas y el deterioro físico que acarrea consecuencias que dificultan a los pacientes vivir en plenitud, reduciendo la expectativa de vida; la medición de la CVRS es un parámetro fundamental en el diagnóstico, manejo, tratamiento y pronóstico del paciente con EPOC, siendo indispensable su medición en los casos con síntomas más severos. También concluimos que las intervenciones basadas en la motivación, educación y coaching en salud han demostrado ser efectivas en el mejoramiento de la CVRS, así como la capacitación en estrategias de autocuidado. Sin embargo, estrategias como el seguimiento y control a través de la telemedicina aún están en discusión y no se han encontrado impactos positivos en la CVRS.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

RRC. Concepción del proyecto original, interpretación de hallazgos, redacción final del manuscrito y correcciones.

JVB. Concepción del proyecto original, planificación, obtención de información y redacción inicial del manuscrito.

CHS. Obtención de información, cribaje y selección de estudios.

LHF. Obtención de información, cribaje y selección de estudios.

ARC. Interpretación de hallazgos y redacción final del manuscrito.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaramos que no existe conflicto de interés para la publicación del presente artículo. Este artículo es producto del trabajo realizado por el programa de especialización en Rehabilitación Cardiopulmonar y Vascular, de la Universidad Simón Bolívar de la ciudad de Barranquilla, Colombia.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Para la realización del presente trabajo de investigación se contó con el apoyo económico de la Universidad Simón Bolívar.

REFERENCIAS

1. Halpin D, Celli B, Criner G, Frith P, López M, Salvi S, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2019; 23(11):1131-41. Doi: 10.5588/ijtld.19.0397
2. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir Med. 2017;5(9):691-706. Doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X
3. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, Bartolome R, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. Eur Respir J. 2019;53(5):1900164. Doi: 10.1183/13993003.00164-2019
4. Buist A, McBurnie M, Vollmer W, Gillespie S, Burney P, Mannino D, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet. 2007; 370:741-50. Doi: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4
5. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren L, Gnatiuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. Chest. 2015; 148(4):971-85. Doi: 10.1378/chest.14-2535
6. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou M, Markozannes G, Altman P, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence:a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 10(13):1507-14. Doi: 10.2147/COPD.S146390
7. Perez-Padilla R, Menezes A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Latin America. Ann Glob Health. 2019; 85(1):7. Doi: 10.5334/aogh.2418
8. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). Chest. 2008; 3(2):343-9. Doi: 10.1378/chest.07-1361
9. Gil Rojas Y, Torres Duque CA, Figueredo M del C, Hernández F, Castañeda Cardona C, Lasalvia P, Rosselli D. Estimación de la prevalencia de EPOC en Colombia a partir del Registro Individual de Prestaciones de Servicios de Salud (RIPS). Rev Colomb Neumol. 2019; 31(1)
10. Patel J, Coutinho A, Lunacsek O, Dalal A. COPD affects worker productivity and health care costs. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13(1):2301-11. Doi: 10.2147/COPD.S163795
11. Chapel J, Ritchey M, Zhang D, Wang G. Prevalence and Medical Costs of Chronic Diseases Among Adult Medicaid Beneficiaries. Am J Prev Med. 2017; 53(6S2): S143-54. Doi: 10.1016/j.amepre.2017.07.019
12. Vinaccia S, Quiceno J. Calidad de Vida Relacionada con la Salud y Factores Psicológicos: Un Estudio desde la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica – EPOC. Terapia Psicológica. 2011; 29(1):65-75. Doi: http://dx.Doi.org/10.4067/S0718-48082011000100007
13. Cappa V, Marcon A, Di Gennaro G, Chamitava L, Cazzoletti L, Bombieri C, et al. Health-related quality of life varies in different respiratory disorders: a multi-case control population-based study. BMC Pulm Med. 2019;19(1):32. Doi: 10.1186/s12890-019-0796-8
14. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;10(2):CD003793. Doi: 10.1002/14651858.CD003793.pub3
15. McDonald CF. ACP Journal Club. Review: Pulmonary rehabilitation improves health-related QoL and exercise capacity more than usual care in COPD. Ann Intern Med. 2015;162(12): JC4. Doi: 10.7326/ACPJC-2015-162-12-004
16. Meshe O, Claydon L, Bungay H, Andrew S. The relationship between physical activity and health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease following pulmonary rehabilitation. Disabil Rehabil. 2017;39(8):746-56. Doi: 10.3109/09638288.2016.1161842
17. Hettle R, Wouters H, Ayres J, Gani Y, Kelly S, Lion M, et al. Cost-Utility Analysis of Tiotropium Versus Usual Care In Patients With Copd In The Uk And Belgium. Respir Med. 2012; 106(12):1722-33. Doi: 10.1016/j.rmed.2012.09.006

18. García Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, García Sagredo P, Morales L, Montserrat Carmona M, Et Al. Comorbidity In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease In Family Practice: A Cross Sectional Study. Bmc Family Practice. 2013; 14:11. Doi: 10.1186/1471-2296-14-11
19. Mittal R, Chhabra SK. GOLD Classification of COPD: Discordance in Criteria for Symptoms and Exacerbation Risk Assessment. COPD. 2017; 14(1):1-6. Doi: 10.1080/15412555.2016.1230844
20. Sidhaye V, Nishida K, Martinez F. Precision medicine in COPD: where are we and where do we need to go?. Eur Respir Rev. 2018;27(149):180022. Doi: 10.1183/16000617.0022-2018
21. Gonçalves I, Guimarães M, van Zeller M, Menezes F, Moita J, Simão P. Clinical and molecular markers in COPD. Pulmonology. 2018; 24(4):250-259. Doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.02.005
22. Crisafulli E, Pisi R, Aiello M, Vigna M, Tzani P, Torres A, et al. Prevalence of Small-Airway Dysfunction among COPD Patients with Different GOLD Stages and Its Role in the Impact of Disease. Respiration. 2017; 93(1):32-41. Doi: 10.1159/000452479
23. Singh D, Long G, Cançado JED, Higham A. Small airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: insights and implications for the clinician. Curr Opin Pulm Med. 2020; 26(2):162-168. Doi: 10.1097/MCP.0000000000000637
24. Higham A, Quinn A, Cançado J, Singh D. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. Respir Res. 2019; 20(1):49. Doi: https://Doi.org/10.1186/s12931-019-1017-y
25. Martin C, Frija J, Burgel P. Dysfunctional lung anatomy and small airways degeneration in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013; 8:7-13. Doi: 10.2147/COPD.S28290
26. Balbi B, Sangiorgi C, Gnemmi I, Ferrarotti I, Vallese D, Paracchini E, et al. Bacterial load and inflammatory response in sputum of alpha-1 antitrypsin deficiency patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019; 14:1879-93. Doi: 10.2147/COPD.S207203
27. Bradford E, Jacobson S, Varasteh J, Comellas AP, Woodruff P, O'Neal W, et al. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD. Respir Res. 2017; 18(1):180. Doi: 10.1186/s12931-017-0662-2
28. Riley C, Sciurba F. Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. JAMA. 2019; 321(8):786-797. Doi: 10.1001/jama.2019.0131
29. Dubé BP, Vermeulen F, Laveneziana P. Exertional Dyspnoea in Chronic Respiratory Diseases: From Physiology to Clinical Application. Arch Bronconeumol. 2017; 53(2):62-70. Doi: 10.1016/j.arbr.2016.11.003
30. Rebolledo-Cobos R, Teixeira B, Correa C. Asthma, physical exercise and oxidative stress: a review of literature. Fisioterapia. 2014;36(1):40-8. Doi:10.1016/j.ft.2013.06.002
31. Ijiri N, Kanazawa H, Yoshikawa T, Hirata K. Application of a new parameter in the 6-minute walk test for manifold analysis of exercise capacity in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014; 9:1235-40. Doi: 10.2147/COPD.S71383
32. Leung J, Sin D. Asthma-COPD overlap syndrome: pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. BMJ. 2017; 358: j3772. Doi: 10.1136/bmj.j3772
33. Vermylen J, Szmuilowicz E, Kalhan R. Palliative care in COPD: an unmet area for quality improvement. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015; 10:1543-51. Doi: 10.2147/COPD.S74641
34. Waters A. How do you assess quality of life? Vet Rec. 2018; 183(22):671. Doi: 10.1136/vr.k5169.
35. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? Pharmacoeconomics. 2016; 34(7):645-9. Doi: 10.1007/s40273-016-0389-9
36. Brien S, Stuart B, Dickens A, Kendrick T, Jordan R, Adab P, et al. Independent determinants of disease-related quality of life in COPD - scope for nonpharmacologic interventions?. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13:247-56. Doi: 10.2147/COPD.S152955
37. Esquinas C, Ramon M, Nuñez A, Molina J, Quintano J, Roman-Rodríguez M, et al. Correlation between disease severity factors and EQ-5D utilities in chronic obstructive pulmonary disease. Qual Life Res. 2020; 29(3):607-17. Doi: 10.1007/s11136-019-02340-4
38. Calzetta L, Matera M, Braido F, Contoli M, Corsico A, Di Marco F, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: A meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther. 2017; 45:148-58. Doi: 10.1016/j.pupt.2017.06.002
39. Rugbjerg M, Iepsen U, Jřrgensen K, Lange P. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD with mild symptoms: a systematic review with meta-analyses. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015; 10:791-801. Doi: 10.2147/COPD.S78607
40. Bellou V, Belbasis L, Konstantinidis A, Tzoulaki I, Evangelou E. Prognostic models for outcome prediction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and critical appraisal. BMJ. 2019; 367:l5358. Doi: https://Doi.org/10.1136/bmj.l5358
41. Bringsvor H, Langeland E, Oftedal B, Skaug K, Assmus J, Bentsen S. Self-management and health related quality of life in persons with chronic obstructive pulmonary disease. Qual Life Res. 2019; 28(11):2889-99. Doi: 10.1007/s11136-019-02231-8

42. Tiemensma J, Gaab E, Voorhaar M, Asijee G, Kaptein A. Illness perceptions and coping determine quality of life in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11:2001-7. Doi: 10.2147/COPD.S109227
43. Weldam S, Lammers J, Heijmans M, Schuurmans M. Perceived quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients: a cross-sectional study in primary care on the role of illness perceptions. BMC Fam Pract. 2014; 15:140. Doi: 10.1186/1471-2296-15-140
44. Cannon D, Sriram K, Liew A, Sun J. Resilience Factors Important in Health-Related Quality of Life of Subjects With COPD. Respir Care. 2018; 63(10):1281-92. Doi: 10.4187/respcare.05935
45. Benzo R, Vickers K, Novotny P, Tucker S, Hoult J, Neuenfeldt P, et al. Health Coaching and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rehospitalization. A Randomized Study. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 194(6):672-80. Doi: 10.1164/rccm.201512-2503OC
46. Tupper O, Gregersen T, Ringbaek T, Brřndum E, Frausing E, Green A, et al. Effect of tele-health care on quality of life in patients with severe COPD:a randomized clinical trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13:2657. Doi: 10.2147/COPD.S164121
47. Vianello A, Fusello M, Gubian L, Rinaldo C, Dario C, Concas A, et al.Home telemonitoring for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. BMC Pulm Med. 2016; 16(1):157. Doi: 10.1186/s12890-016-0321-2
48. Stamenova V, Liang K, Yang R, Engel K, van Lieshout F, Lalingo E, et al. Technology-Enabled Self-Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease With or Without Asynchronous Remote Monitoring: Randomized Controlled Trial. J Med Internet Res. 2020; 22(7):e18598. Doi: 10.2196/18598
49. Aboumatar H, Naqibuddin M, Chung S, Chaudhry H, Kim S, Saunders J, et al. Effect of a Hospital-Initiated Program Combining Transitional Care and Long-term Self-management Support on Outcomes of Patients Hospitalized With Chronic Obstructive Pulmonary Disease:A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019; 322(14):1371-80. Doi: 10.1001/jama.2019.11982
50. Ringbćk T, Green A, Laursen L, Frausing E, Brřndum E, Ulrik C. Effect of tele health care on exacerbations and hospital admissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease:a randomized clinical trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015; 10:1801-8. Doi: 10.2147/COPD.S85596

Revista Facultad Ciencias de la Salud Universidad del Cauca

Vol 23 No. 2 / Julio 2021

Artículo de revisión

Criterios para el uso e investigación de medicamentos *off-label* frente al covid-19 en Latinoamérica

Criteria for the use and investigation of off-label drugs against covid-19 in Latin America

Yeison Harvey Carlosama-Rosero[1]

RESUMEN

La pandemia por COVID-19 representa una de los retos más importantes en materia de salud pública. La ausencia de evidencia científica sólida y la severidad del cuadro clínico han justificado el uso compasivo de medicamentos off-label. No obstante, el uso indiscriminado de estos medicamentos, sin un fundamento sólido por parte de los médicos puede

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic represents one of the most important challenges in public health's history. Severity of the clinical picture and lack of supporting scientific evidence have led to compassionate use of off-label medications. Indiscriminate use of these medications, however, can be harmful for patients. The Latin American medical and scientific community is called upon to

Historial del artículo:
Fecha de recepción: 26/01/2021
Fecha de aprobación: 18/05/2021

1 Universidad Cooperativa de Colombia. Facultad de Medicina. Grupo Interdisciplinario de Investigación en Salud y Enfermedad. Pasto, Colombia.

Correspondencia: Yeison Carlosama Rosero. Dirección: Universidad Cooperativa de Colombia. Calle 18 # 47-150 Torobajo. Pasto. Colombia. Teléfono: 3216730843. Correo electrónico: yeharca@hotmail.com

Como citar este artículo: Carlosama-Rosero Y. Criterios para el uso e investigación de medicamentos off-label frente al covid-19 en latino américa. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2021;23(2):39-46. https://doi.org/10.47373/rfcs.2021.v232.1778

representar un peligro para la salud de los pacientes. Por otra parte, la comunidad médica y científica de Latinoamérica está llamada a evaluar hipótesis de investigación que mitiguen el impacto de la pandemia en nuestras poblaciones.

Tomando como ejemplo pedagógico el uso de la ivermectina, se proponen criterios como la plausibilidad biológica, la evidencia metodológica y estadísticamente aceptable, una respuesta clínica favorable, un perfil farmacológico seguro, la factibilidad y el interés altruista como sustento para el empleo de medicamentos off-label durante la pandemia. Estos criterios posibilitarían un uso racional de medicamentos y priorizar en el contexto de una investigación las opciones terapéuticas posiblemente más efectivas.

Palabras clave: *Pedagogía, ivermectina, COVID-19, educación médica, off-label.*

evaluate research hypotheses of treatments that could mitigate the impact of the pandemic on our populations.

Taking the use of ivermectin as an example, various criteria such as biological plausibility, methodological and statistically acceptable evidence, a favorable clinical response, a safe pharmacological profile, feasibility, and altruistic interest are proposed to support the use of off-label treatments during the pandemic. These criteria would allow a more rational use of medications and prioritize research on potentially effective therapeutic options.

Keywords: *Pedagogic, COVID-19, medical education, off-label.*

INTRODUCCIÓN

La comunidad científica mundial ha volcado su interés en un tratamiento que permita curar a pacientes con COVID-19 o cuando menos mitigar su impacto. Sin embargo, hasta el momento pocos de los medicamentos en estudio muestran una evidencia científica sólida y las mejores esperanzas están depositadas en el desarrollo de una vacuna o en la información derivada de ensayos internacionales como el SOLIDARITY, INSERM y DisCoVeRy (1–3).

La severidad del cuadro clínico en algunos pacientes y la falta de evidencia científica han motivado a la comunidad médica mundial a emplear medicamentos fuera de indicación (*off-label*) con fines compasivos y con la finalidad de evitar un desenlace fatal (4). No obstante, el uso de estos medicamentos sin un criterio médico y científico puede no solo ser inefectivo sino también perjudicial, tal como parece haber ocurrido (según la información disponible hasta el momento) con la cloroquina y la hidroxicloroquina. En este sentido, los ensayos clínicos en proceso de revisión por pares así como el artículo publicado en la revista Lancet por Mandeep et al. muestran un panorama desalentador para estos medicamentos (5,6). En particular, este estudio recoge información de más de 96.000 pacientes y emplea elementos metodológicos robustos que permiten confiar en la validez de sus conclusiones. Entre las conclusiones se citan un incremento significativo de la mortalidad y la aparición de arritmias cardiacas en pacientes tratados con cloroquina o hidroxicloroquina.

En distintos medios de comunicación -en particular a través redes sociales-, se ha promocionado por parte de algunos médicos el empleo de múltiples terapias *off-label*, en su mayoría, sin el suficiente soporte científico y sustentadas en criterios subjetivos, basados esencialmente en observaciones anecdóticas en algunos pacientes. En el escenario de una pandemia como la actual donde la desinformación, el temor y el criterio poco estructurado han sido una constante, el empleo irracional de dichas terapias puede representar un peligro adicional para la salud de la población (7).

Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud publicó el 15 de octubre de 2020 los resultados del ensayo Solidarity, un estudio internacional que evaluó el efecto de cuatro tratamientos (remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e interferón) concluyendo que los medicamentos en mención tienen poco o ningún efecto sobre la mortalidad, estancia hospitalaria o requerimiento de ventilación mecánica (8). Estos hallazgos sugieren que se deben explorar otras alternativas terapéuticas frente al COVID-19. Tradicionalmente, el uso de medicamentos se ha fundamentado en la mejor evidencia disponible, la cual a su vez deriva de estudios metodológicamente robustos donde se evalúa la efectividad y el perfil de seguridad del medicamento. Por esta razón, los niveles de evidencia causal son un referente innegable a la hora de decidir el uso de un medicamento (9).

Aun en el contexto de una pandemia se necesita evidencia científica sólida derivada preferiblemente de ensayos clínicos

aleatorizados bien diseñados y con validez externa. No obstante, en una situación donde la salud y la vida de miles de personas está en riesgo, esperar los resultados de los ensayos clínicos puede parecer una estrategia que responda de manera satisfactoria a la dinámica de la pandemia. En este escenario, parece razonable explorar alternativas para el uso de medicamentos *off-label* a la vez que se ponen en marcha protocolos de investigación que generan evidencia de buena calidad. Esta exploración debe estar muy bien fundamentada en criterios razonablemente aceptables y sin exponer a un riesgo injustificado a los pacientes.

El papel de los investigadores y de las sociedades médicas de Latinoamérica no debe limitarse a esperar los resultados de investigaciones desarrolladas en Europa, Asia o Estados Unidos, donde las condiciones económicas y el acceso a los servicios de salud son distintos. Dados los limitados recursos para la investigación, es necesario priorizar las alternativas farmacológicas probablemente más efectivas, viables y seguras de desarrollar en nuestros contextos. Se ha sugerido que dicha priorización para el empleo de medicamentos *off-label* frente al COVID-19 se realice bajo estricta vigilancia médica, idealmente en el marco de protocolos de investigación juiciosos y bien regulados, y fundamentada en criterios bien definidos. Se proponen como criterios a considerar la plausibilidad biológica, existencia de evidencia metodológica y estadística aceptable, evidencia de una respuesta clínica favorable, un perfil farmacológico seguro, factibilidad e interés altruista. Estos aspectos se discutirán tomando como ejemplo didáctico algunos referentes bibliográficos relacionados con el uso de la ivermectina, medicamento de uso bastante controversial durante la pandemia y cuya calidad de evidencia frente al COVID por el momento es cuanto menos cuestionable e insuficiente.

PLAUSIBILIDAD BIOLÓGICA

Este criterio implica que el medicamento o la terapia propuesta sea biológicamente activa frente al SARS-CoV-2, por lo tanto, debe existir una base racional que permita sustentar su uso a través de fundamentos biomédicos conocidos.

En el caso de la ivermectina, distintos estudios preclínicos han demostrado actividad biológica frente a algunos virus como el Chikungunya, Alfa virus, Virus de la Encefalitis Equina Venezolana y distintos tipos de dengue (10,11). Además, existe evidencia preclínica de su efectividad contra SARS-CoV-2. En el estudio de Caly y colaboradores se demostró que la adición de una sola dosis de ivermectina a cultivos Vero-hSlam redujo en 5000 veces el RNA viral después de 48 horas (12).

El conocimiento adquirido de la pandemia del SARS y MERS, ocasionadas por agentes microbiológicos que comparten notables similitudes con el SARS-CoV-2 (13) permiten plantear un posible efecto biológico de la ivermectina a través de un bloqueo de la replicación nuclear del virus y de la estimulación de la respuesta inmunológica del paciente. En este sentido, después de ingresar a la célula, las partículas virales se transfieren al núcleo a través de un heterodímero llamado importina (IMP) $\alpha/\beta 1$. Se ha planteado que la ivermectina impide la formación del heterodímero al unirse a la importina y bloqueando la translocación nuclear del virus (14).

Por otra parte, se ha demostrado en algunas infecciones por SARS coronavirus una respuesta tardía frente al interferón bloqueando respuestas inmunes como la diferenciación de linfocitos citotóxicos, activación de células dendríticas y natural killer, expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y producción de inmunoglobulina E (15,16). La respuesta tardía al interferón se explica por un bloqueo de la vía de transcripción STAT-1 a través de una proteína viral llamada ORF-6. Esta proteína, secuestra la importina y las carioferinas en el aparato de Golgi o el retículo endoplásmico. Al estar secuestradas en las organelas celulares, las carioferinas no se translocan al núcleo y no activan genes respondedores frente al interferón (14). Se ha propuesto que la unión de la ivermectina con las importinas bloquea el secuestro en las organelas y facilita la transcripción nuclear de carioferinas que activan genes respondedores frente al interferón.

En resumen, la ivermectina tendría un efecto antiviral al bloquear la replicación nuclear del virus y al estimular la respuesta inmunológica a través del interferón, razón por la cual se puede concluir que existe una explicación plausible que ampara su potencial efectividad -al menos a nivel biológico- frente a la enfermedad.

EVIDENCIA METODOLÓGICA Y ESTADÍSTICAMENTE ACEPTABLE

En este criterio se propone que el medicamento o la terapia propuesta tenga o haya demostrado efectividad a través de estudios con un diseño metodológico aceptable. Evidentemente, los estudios más robustos desde el punto de vista científico son los ensayos clínicos aleatorizados con cegamiento. No obstante, el diseño y ejecución de estos tipos de estudios es bastante complejo, demandan una inversión importante de tiempo y en la actualidad gran parte de los ensayos clínicos se encuentran en fase de reclutamiento o ejecución por lo cual sus resultados no estarán disponibles en el corto plazo. En estas condiciones,

deberán analizarse cuidadosamente los resultados de otros diseños epidemiológicos. En orden de jerarquía causal deberán ponderarse primero los estudios analíticos que emplean un grupo control para establecer una medida de riesgo (Cohortes, seguidos por los estudios de casos y controles) y en última instancia los estudios descriptivos y series de casos (17). Los estudios analíticos se consideran más robustos dado que permiten hacer una comparación entre dos grupos presumiblemente muy similares excepto en relación a una variable de interés que se quiere evaluar. Estos estudios posibilitan establecer diferencias en la aparición de eventos entre los grupos, así como cuantificar la magnitud de tales diferencias (18). Para el caso de la terapia farmacológica esas diferencias pueden traducirse en un efecto clínicamente medible a través de pruebas estadísticas que permitan corroborar una hipótesis con cierto grado de certeza y anulando el potencial papel del azar (19).

En el caso de la Ivermectina resalta una publicación de la investigación de Rajter y colaboradores (20). Esta publicación corresponde a un estudio analítico observacional basado en registro clínicos que incluyó una población de 280 pacientes de cuatro centros hospitalarios de los Estados Unidos. En este estudio se evaluó el efecto del tratamiento con ivermectina versus tratamiento sin ivermectina. En el grupo que recibió ivermectina se incluyeron pacientes que recibieron al menos una dosis de ivermectina de 200 ug/Kg además del tratamiento convencional, documentándose una reducción significativa de la mortalidad (15% versus 25.2%, OR 0.52, IC 95% 0.29-0.96, p=0.03). Las diferencias en mortalidad continuaron siendo significativas en pacientes con compromiso pulmonar severo (38.8% vs 80.7%, OR 0.15, IC 95% 0.05- 0.47, p=0.001). De igual manera, después del ajuste de posibles variables confusoras a través de un análisis multivariado, las diferencias en la mortalidad fueron significativas (OR 0.27, IC 95% 0.09-0.80, p=0.03) (20). En la metodología del artículo se menciona adicionalmente un análisis secundario mediante un pareamiento por puntaje de propensiones (*propensity score*) corroborando los hallazgos del análisis multivariado.

Como se ve en el ejemplo, se trata de un estudio de seguimiento donde se obtienen medidas de asociación, intervalos de confianza que no atraviesan la hipótesis nula, valores de p menores a 0.05 y donde además se han utilizado herramientas estadísticas como la regresión multivariada o el *propensity score* para limitar la posibilidad de confusión y brindar mayor solidez a los resultados del estudio. Resultados de este estudio han sido ampliamente contrastados con muchos otros de pobre calidad metodológica y éticamente cuestionados.

RESPUESTA CLÍNICAMENTE FAVORABLE

Frecuentemente y en particular en el ámbito médico, existe la costumbre de hacer una valoración bastante simplista de las medidas de asociación catalogando su relevancia en virtud del valor de "p". Así, casi de manera inmediata un valor de $p< 0.05$ se postula como la conclusión más relevante de un manuscrito sin considerar las implicaciones y la información por demás bastante ilustrativa que ofrecen la interpretación de los intervalos de confianza. Se sugiere que dicha interpretación se haga en virtud de un efecto o respuesta clínicamente favorable. Por ejemplo, y para resaltar el impacto de las medidas de asociación más notorias del estudio de Rajter, retomemos la reducción de la mortalidad (15% versus 25.2%, con un OR 0.52, IC 95% 0.29-0.96, p=0.03). Sin embargo, el estudio es observacional analítico y es mejor esperar resultados en ensayos clínicos controlados para tomar una mejor decisión frente a los pacientes.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que el valor de p, a pesar de su sobrevalorada popularidad tiene importantes limitaciones puesto que, no brinda información relacionada con la magnitud o dirección de diferencias evaluadas, razón por la cual su interpretación deberá siempre analizarse en el marco de los intervalos de confianza.

PERFIL FARMACOLÓGICO SEGURO

Este criterio supone que el medicamento a emplear no esté contraindicado y no represente un riesgo significativo para la salud del paciente. En este punto se debe ponderar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio manteniendo como criterio orientador la premisa Primun non nocere. El empleo de medicamentos *off-label* podría parecer una alternativa práctica dado que su perfil de seguridad ya ha sido probado en otras condiciones médicas, pero el empleo de un nuevo fármaco debe atravesar por distintas fases preclínicas y clínicas para demostrar que se trata de un medicamento seguro y este proceso puede tardar varios años.

La ivermectina es uno de los pocos ejemplos en la farmacología donde se ha demostrado un perfil de seguridad bastante amplio. Se trata de un medicamento derivado de las avermectinas, aisladas de la fermentación del *Streptomyces avermectinius* y compuesta de una mezcla que contiene 80-90% de 22.23-dihidroavermectina B1a y 10-20% de 22.23-dihidroavermectina B1b (21).

Se han descrito algunas reacciones adversas en tratamientos contra filariasis y no se recomienda emplearlo en niños

menores de 2 años o con menos de 15 kilos de peso dado que puede atravesar la barrera hematoencefálica todavía inmadura en esta edad (21). De manera excepcional se ha documentado cuadros de disfunción neurológica, ataxia y coma presuntamente relacionadas con mutaciones en una proteína transportadora denominada mdr-1 (22). No obstante, en general la ivermectina es un medicamento bien tolerado dado que se concentra esencialmente en el tejido adiposo y tiene muy poca afinidad por el Sistema Nervioso Central lo cual le brinda un perfil de seguridad bastante amplio (23).

El uso global del medicamento durante más de 40 años para el tratamiento de parasitosis como la oncocercosis y la filariasis (24,25) con mínimas reacciones adversas, hacen del medicamento una opción bastante segura en comparación a otras alternativas *off-label* frente al COVID. El empleo masivo de la ivermectina en programas internacionales en África y Latinoamérica demuestra la seguridad del medicamento (21).

Algunos autores han planteado dudas acerca de la dosis efectiva de ivermectina frente al SARS-CoV-2 (26,27). Esencialmente se ha planteado que para lograr un efecto farmacológico similar al del estudio in vitro realizado por Caly y colaboradores (12), serían necesarias dosis excesivamente elevadas que pudiesen ser tóxicas (28). Sin embargo, tal como lo menciona el autor al responder a estas inquietudes, inclusive dosis pequeñas de ivermectina tendrían la posibilidad de modulares procesos inmunológicos frente al SARS-CoV-2 y reducir, aunque sea de manera discreta la carga viral. Estos efectos le darían al paciente la posibilidad de controlar y responder mejor frente a la infección viral (28). En el mismo sentido, los hallazgos documentados por Rajter y colaboradores muestran que una dosis de 200 microgramos/kilo -dosis considerada segura- parece ser efectiva desde el punto de vista clínico, brindando respaldo a la respuesta dada por Caly frente a estas preocupaciones (28).

FACTIBILIDAD E INTERÉS ALTRUISTA

El listado de terapias en estudio contra el COVID es bastante amplio e incluye medicamentos de uso relativamente común como la ivermectina, cloroquina, la azitromicina, los corticosteroides y otros de uso inusual, no disponibles o muy costosos como el tocilizumab, remdesivir, interferon, siltuximab, favipiravir, ácido lipoico o plasma convaleciente por poner solo algunos ejemplos (29–32).

Naturalmente, entre los medicamentos disponibles es necesario considerar la factibilidad del uso masivo en el contexto de una pandemia. A este respecto cabe igualmente un análisis de los costos de los tratamientos y si los sistemas de salud y los gobiernos son capaces de asegurar el acceso de toda la población a las terapias. Del mismo modo, resulta conveniente incluir en este análisis los intereses económicos del sector farmacéutico, de organizaciones científicas y de algunos gobiernos por privilegiar la investigación de terapias específicas sin ponderar el criterio científico y el valor altruista de la investigación. En este sentido, resultan inquietantes por ejemplo, los costos de un posible tratamiento con remdesivir, que pueden superar los 3100 dólares, así como los movimientos bursátiles de algunas compañías farmacéuticas (33,34). Desafortunadamente, en la historia de la medicina son múltiples los ejemplos donde se han antepuesto los intereses económicos sobre el interés de ayudar a los pacientes. La débil investigación e inversión en terapias contra enfermedades olvidadas de Latinoamérica y de África, las cuales afectan a miles de personas pero que no representan ganancias monetarias, contrastan diametralmente con las investigaciones y la inversión en tratamientos para enfermedades huérfanas de pacientes Europeos o de Estados Unidos mucho más rentables económicamente (35).

La disponibilidad de la ivermectina, su bajo costo y el genuino interés de servir que debe caracterizar al médico y al investigador, son elementos que harían de este medicamento una alternativa, en particular en países de América Latina. Al igual que en otras terapias, se esperan ensayos clínicos bien realizados, conducidos éticamente y robustos para tomar decisiones apropiadas y bien informadas.

CONCLUSIONES

Antes que proponer una terapia específica, el objetivo de este manuscrito es poner en consideración de la comunidad médica y científica una serie de criterios a la hora de ponderar una hipótesis de investigación y el empleo de un medicamento *off-label* frente al COVID-19. Aspectos como la plausibilidad biológica, evidencia metodológicamente aceptable, evidencia de un efecto clínicamente importante, un perfil farmacológico seguro, factibilidad e interés altruista deben respaldar la puesta en marcha de protocolos de investigación y el uso compasivo de terapias *off-label*. Aunque a la luz de los criterios mencionados la ivermectina pareciera una buena alternativa frente al COVID, su efectividad debe evaluarse en un ambiente hospitalario, o de forma ambulatoria con acompañamiento y vigilancia médica, preferiblemente con protocolos de investigación para uso de medicamentos *off-label* o en el contexto de

ensayos clínicos bien diseñados. En este sentido, debe resaltarse que, hasta el momento, parte de la información relacionada con la ivermectina frente a la COVID proviene de estudios con riesgo de sesgos y el nivel de evidencia clínico es muy bajo. Mas recientemente, varios estudios de ivermectina han sido cuestionados y retractados por cuestiones éticas mayores durante su conducción.

Como las investigaciones terapéuticas en la actual pandemia avanzan a buen ritmo, hallazgos de recientes investigaciones que incluyen ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado que la ivermectina carece de un verdadero efecto frente a la Covid-19. El estudio de López y colaboradores mostró por ejemplo que la ivermectina no mejora significativamente el tiempo de resolución de los síntomas comparados con placebo (36). Del mismo modo, una revisión sistemática recientemente publicada en la revista *Clinical Infectious Disease* que recoge la información de 10 ensayos clínicos y más de 1000 pacientes, mostró que la ivermectina no redujo la mortalidad o el tiempo de aclaramiento viral cuando se compara con el placebo o el cuidado médico estándar (37).

Por esta razón, se enfatiza que el objeto de este manuscrito no es el de promover una terapia específica frente a la enfermedad, sino el de evaluar distintos criterios a la hora de priorizar un medicamento *off-label* para uso compasivo o para el desarrollo de protocolos de investigación que generen evidencia robusta.

Se invita a la comunidad científica y médica especialmente de Latinoamérica a evaluar la efectividad de los medicamentos analizando de manera crítica la relación riesgo/beneficio, la literatura médica disponible y considerando los criterios arriba descritos. Se debe alentar igualmente el uso de este tipo de terapias en el contexto de protocolos de investigación bien diseñados. Solo de esta manera se puede generar evidencia de buena calidad fortaleciendo además la confianza en el método científico como una herramienta válida y útil para resolver los problemas de salud.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

El autor se encargó de la concepción de la idea, diseño del manuscrito, análisis de la información, redacción del artículo, correcciones y aprobación final del manuscrito.

CONFLICTOS DE INTERÉS

el autor del manuscrito declara no tener ningún conflicto de interés alguno

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna

REFERENCIAS

1. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. Science 2020; 367:1412–3. Doi: 10.1126/science.367.6485.1412
2. WHO, UN Foundation and partners launch first-of-its-kind COVID-19 Solidarity Response Fund [Internet]. World Healt Organization. 2020 [Citado: mayo 06, 2020]. Disponible en: https://www.who.int/news/item/13-03-2020-who-un-foundation-and-partners-launch-first-of-its-kind-covid-19-solidarity-response-fund
3. Launch of a European clinical trial against COVID-19 [Internet]. Institut national de la santé et de la recherche médicale. 2020. [Citado: mayo 06, 2021]. Disponible en: https://presse.inserm.fr/en/launch-of-a-european-clinical-trial-against-covid-19/38737/
4. Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. JAMA. 2020; 323(19):1897-8. doi:10.1001/jama.2020.4742
5. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews [Internet]. Pan American Health Organization. 2020. [Citado: mayo 08, 2020]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52025/PAHOIMSCovid19200008_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet. 2020: S0140-6736(20)31180-6. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6
7. Paumgartten FJR, Oliveira ACAX de, Paumgartten FJR, Oliveira ACAX de. Off label, compassionate and irrational use of medicines in Covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues. Ciênc Amp Saúde Coletiva. 2020; 25(9):3413–9. https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.16792020

8. WHO COVID-19 Solidarity Therapeutics Trial [Internet]. World Healt Organization. 2020. [Citado: octubre 27, 2020]. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments
9. Manterola DC, Zavando MD. Cómo interpretar los "Niveles de Evidencia" en los diferentes escenarios clínicos. Rev Chil Cir. 2009; 61:582–95. https://doi.org/10.4067/S0718-40262009000600017
10. Tay MYF, Fraser JE, Chan WKK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. Antiviral Res. 2013; 99:301-6. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.002
11. Varghese FS, Kaukinen P, Gläsker S, Bespalov M, Hanski L, Wennerberg K, et al. Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. Antiviral Res. 2016; 126:117-24. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.12.012
12. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020; 178:104787. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787
13. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related?. Clin Microbiol Infect. 2020; 26:729–34. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026
14. Frieman M, Yount B, Heise M, Kopecky-Bromberg SA, Palese P, Baric RS. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus ORF6 Antagonizes STAT1 Function by Sequestering Nuclear Import Factors on the Rough Endoplasmic Reticulum/Golgi Membrane. J Virol. 2007; 81:9812-24. https://doi.org/10.1128/JVI.01012-07
15. Billiau A. Interferon-gamma: biology and role in pathogenesis. Adv Immunol. 1996; 62:61–130. https://doi.org/10.1016/s0065-2776(08)60428-9
16. Kindler E, Thiel V. SARS-CoV and IFN: Too Little, Too Late. Cell Host Microbe. 2016; 19:139–41. https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.012
17. Hernández-Avila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Diseño de estudios epidemiológicos. Salud Pública México. 2000; 42:144–54. https://doi.org/10.1590/S0036-36342000000200010
18. Veiga de Cabo J, Fuente Díez E de la, Zimmermann Verdejo M. Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. Med Segur Trab. 2008; 54:81-8
19. Silva-Aycaguer LC. Las pruebas de significación estadística: seis décadas de fuegos artificiales. Rev Fac Nac Salud Pública. 2016; 34 (3):372-9. https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v34n3a11
20. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. Chest Journal. 2020; 159(1):85-92. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009
21. Ch JV. Ivermectina: Sus Múltiples Usos, Seguridad y Toxicidad. Educación Médica Continua. 2010; 26(4):358-368
22. Chandler RE. Serious Neurological Adverse Events after Ivermectin-Do They Occur beyond the Indication of Onchocerciasis?. Am J Trop Med Hyg. 2018; 98(2):382-8. https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0042
23. Lespine A, Dupuy J, Alvinerie M, Comera C, Nagy T, Krajcsi P, et al. Interaction of macrocyclic lactones with the multidrug transporters: the bases of the pharmacokinetics of lipid-like drugs. Curr Drug Metab. 2009; 10:272–88. https://doi.org/10.2174/138920009787846297
24. Kyelem D, Biswas G, Bockarie MJ, Bradley MH, El-Setouhy M, Fischer PU, et al. Determinants of success in national programs to eliminate lymphatic filariasis: a perspective identifying essential elements and research needs. Am J Trop Med Hyg. 2008; 79:480-4
25. Osei-Atweneboana MY, Eng JK, Boakye DA, Gyapong JO, Prichard RK. Prevalence and intensity of Onchocerca volvulus infection and efficacy of ivermectin in endemic communities in Ghana: a two-phase epidemiological study. The Lancet. 2007; 369(9578):2021-9. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60942-8
26. Momekov G, Momekova D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. MedRxiv. 2020.04.11.20061804. https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061804
27. Schmith VD, Zhou J, Lohmer LR. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. Clin Pharmacol Ther. 2020; 108(4):762-765. https://doi.org/10.1002/cpt.1889
28. Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. Antiviral Res. 2020; 178:104805. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104805
29. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. Open Forum Infect Dis. 2020; 7(4):ofaa105. https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105

30. Zhong M, Sun A, Xiao T, Yao G, Sang L, Zheng X, et al. A Randomized, Single-blind, Group sequential, Active-controlled Study to evaluate the clinical efficacy and safety of α-Lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019(COVID-19). MedRxiv. 2020:04.15.20066266. https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066266
31. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. MedRxiv. 2020: 04.01.20048561. https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20048561
32. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020; 323(18):1824-36. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019
33. Ahmed S, Johnson K. Operaciones bursátiles en Gilead por fármaco contra COVID-19 podrían llamar atención de reguladores [Internet]. Reuters. 2020. [Citado: noviembre 02, 2021]. Disponible en: https://www.reuters.com/article/salud-coronavirus-gilead-idLTAKBN2382VS
34. Lupkin S. Remdesivir Priced At More Than $3100 For A Course Of Treatment [Internet]. National Public Radio. 2020. [Citado: octubre 27, 2020). Disponible en: https://www.npr.org/sections/health-shots/2020/06/29/884648842/remdesivir-priced-at-more-than-3-100-for-a-course-of-treatment
35. Marina AM, Jaime KJ, Consuelo MB, Francisco LN, Manuel MNJ. Las enfermedades "olvidadas" de América Latina y el Caribe: un problema de salud pública global. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. 2012; 43(1):33-41
36. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19 A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(14):1426-1435. https://doi.org/10.1001/jama.2021.3071
37. Roman YM, Burela PA, Pasupuleti V, Piscoya A, Vidal JE, Hernandez AV. Ivermectin for the Treatment of Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Infect Dis. 2021. https://doi.org/10.1093/cid/ciab591

Revista Facultad Ciencias de la Salud Universidad del Cauca

Vol 23 No. 2 / Julio 2021

Artículo de revisión

Biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* como mecanismos de resistencia y tolerancia a antibióticos. Revisión narrativa

Biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* as mechanisms of resistance and tolerance to antibiotics. Narrative review

Andrés Felipe Bolívar-Vargas[1], María Inés Torres-Caycedo[1], Yaline Sánchez-Neira[1]

RESUMEN

La tolerancia antimicrobiana mediada por biofilms es un problema grave, principalmente en infecciones asociadas a la atención en salud. Esta mediada por diferentes mecanismos que expresa el biofilm como: la matriz de exopolisacaridos, alteraciones del microambiente, bacterias persistentes, señal de quorum sensing, porinas, bombas de eflujo, expresión de genes, vesículas de membrana, ADN extracelular y enzimas. El objetivo de esta revisión fue identificar los mecanismos y efectos del

ABSTRACT

Antimicrobial tolerance mediated by biofilms is a serious problem, mainly in infections associated with health care. It is mediated by different mechanisms expressed by the biofilm such as: the exopolysaccharide matrix, microenvironment alterations, persistent bacteria, quorum sensing signal, porins, efflux pumps, gene expression, membrane vesicles, extracellular DNA and enzymes. The objective of this review was to identify the mechanisms and effects of the Pseudomonas aeruginosa

Historial del artículo:
Fecha de recepción: 07/12/2020
Fecha de aprobación: 14/03/2021

1 Universidad de Boyacá, Facultad de Ciencias de la Salud, Bacteriología y laboratorio clínico, Tunja, Colombia

Correspondencia: Andrés Felipe Bolívar Vargas. Dirección: Carrera 2 Este No.64-169. Teléfono: 3042085434. Correo Electrónico: afbolivar@uniboyaca.edu.co

Como citar este artículo: Bolívar-Vargas AF, Torres-Caycedo MI, Sánchez-Neira Y. Biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* como mecanismos de resistencia y tolerancia a antibióticos. Revisión narrativa. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2021;23(2):47-57. https://doi.org/10.47373/rfcs.2021.v232.1780

biofilm de Pseudomonas aeruginosa en la resistencia a los antibióticos. Se realizó una revisión de la literatura sobre los principales mecanismos de tolerancia en antibióticos mediada por biofilms. Los biofilms aumentan la tolerancia de las bacterias gramnegativas a los diferentes tipos de antibióticos. Tras su exposición a cantidades mínimas del mismo se genera la expresión de diferentes genes que expresan mecanismos que disminuyen la penetración y destrucción de los antibióticos. Aún no están bien definidos todos los factores que generan este tipo de tolerancia.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa, Biofilm, Farmacorresistencia Bacteriana.*

biofilm on antibiotic resistance. A literature review was carried out on the main mechanisms of tolerance in antibiotics mediated by biofilms. Biofilms increase the tolerance of gram-negative bacteria to different types of antibiotics. After exposure to minimal amounts of it, the expression of different genes that express mechanisms that decrease the penetration and destruction of antibiotics is generated. All the factors that generate this type of tolerance are not well defined yet.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa, Biofilm, Farmacorresistencia Bacteriana.*

INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno ubicuo oportunista con forma de bastón (0.5-1 μm de diámetro y 1.5-5 μm de largo) que cuenta con un flagelo polar que le brinda motilidad (1). Son bacterias consideradas muy prevalentes en infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) ya que cuentan con una alta adaptación al cambio repetido del microambiente, disponibilidad de nutrientes, mecanismos de resistencia y capacidades para formar biofilms (2). Los biofilms son agregados bacterianos que se encuentran recubiertos por una matriz compuesta de exopolisacaridos, proteínas, enzimas y ácidos nucleicos, lo cual facilita su anclaje a superficies vivas e inertes como catéteres urinarios, marcapasos, tubos endotraqueales, catéteres endovenosos y prótesis valvulares (2,3).

Se estima que el 65% de las infecciones bacterianas se debe a la formación del biofilm y a sus mecanismos de tolerancia a los antibióticos, lo cual representa un problema en el ámbito sanitario (2). Además, la formación de biofilms conduce a infecciones recurrentes, crónicas y al retardo en la cicatrización de las heridas (3,4).

Los antibióticos utilizados para el tratamiento de infecciones causadas por este patógeno tienen como objetivos farmacológicos estructuras importantes de la bacteria como la pared celular, la síntesis de proteínas, el metabolismo bacteriano y los procesos de transcripción de ADN y ARN. Debido a la formación de biofilms y al uso prolongado de antibióticos, se presenta una adaptación y expresión de mecanismos de tolerancia por parte del microorganismo, lo cual conduce al fracaso terapéutico. Los mecanismos de resistencia mediados por ADN han cobrado una relevancia reciente dado que están implicados en la resistencia del microrganismo en biofilms. La unión a plásmidos, principalmente en *P. aeruginosa* por su alto contenido de ácido desoxirribonucleico, puede generar a través del tiempo una adaptación evolutiva (5,6). Si estos mecanismos se perpetúan, se puede esperar el desarrollo de cepas altamente resistentes.

El objetivo de la presente revisión narrativa es describir los mecanismos y efectos del biofilm de *Pseudomonas aeruginosa* en la resistencia y tolerancia a los antibióticos.

Se realizó una búsqueda amplia sobre los principales mecanismos de tolerancia a antibióticos producidos por los biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* en bases de datos como Proquest, Science Direct, Scielo, Pubmed y Google Schoolar. Para ello, se utilizaron las palabras clave en inglés y español "*Pseudomonas aeruginosa* biofilms" AND "antibiotic tolerance"; "biofilms" AND "diseases"; "antimicrobial tolerance" AND "Biofilms", "infections associated with health care" AND "biofilm formation". Se localizaron un total de 70 artículos, de los cuales se tuvieron en cuenta estudios comprendidos entre los años 2015 al 2020, aquellos que incluyeran mecanismo de resistencia a partir de la formación de biofilms de *Pseudomonas aeruginosa*, infecciones frecuentes a causa de los biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* y se excluyeron aquellos artículos que no contenían información acerca de los mecanismos de resistencia mediada por biofilms, infecciones bacterianas mediadas por biofilms en otras especies bacterianas patogenicidad de las infecciones mediadas por biofilms de otras especies. Finalmente se seleccionaron 52 artículos publicados en los últimos cinco años con los que se construyó una matriz que contiene el nombre del autor, año, título del artículo, resumen y conclusiones, con el fin de evaluar y comparar la información relevante.

INFECCIONES FRECUENTES CAUSADAS POR BIOFILMS DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Los biofilms de Pseudomonas aeruginosa, tienen una tolerancia extrema a los antibióticos en infecciones asociadas a atención en salud como neumonía. Adicionalmente, se asocian a enfermedades como fibrosis quística, heridas crónicas, otitis media, sinusitis crónica, infecciones músculo esqueléticas, infecciones del tracto urinario, endocarditis, prostatitis y queratitis; estas infecciones afectan a millones de personas cada año con una alta mortalidad asociada (7). En Europa se registran datos de resistencia asociada de 8.9% para infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Esto ha llevado a catalogar la resistencia como un problema epidemiológico. En España, para el año 2017, fue reportado el 10.9% de multirresistencias por este mismo microorganismo según el informe emitido por el "Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades" (7). De la misma forma, en Estados Unidos uno de los principales agentes microbianos causantes de infecciones a nivel hospitalario es *Pseudomonas aeruginosa*, con reportes cercanos al 7.1%; por su parte, en el año 2013 en México, el sistema de Vigilancia epidemiológica hospitalaria del Instituto Mexicano del Seguro Social registró una incidencia del 19.9%.

En Colombia, el reporte de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) durante los periodos de 2012 a 2017, documentó que, de 3932 aislamientos de bacilos gramnegativos, 1758 correspondían a *Pseudomonas spp*. Según el centro para el control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos (8,9), la *Pseudomonas spp* se presenta como "un patógeno de amenaza grave" y de acuerdo a la "Infectious diseases society of America" está catalogado dentro de los seis patógenos de máxima prioridad y resistencia a medicamentos (10-12).

La inserción de dispositivos médicos se ha vuelto indispensables para la medicina moderna, dentro de los cuales se encuentran: catéteres urinarios, catéteres vasculares, implantes ortopédicos, válvulas cardiacas y tubos endotraqueales (ETT). Estos dispositivos pueden recubrirse de una capa acondicionadora que pueden apoyar la adhesión bacteriana (13-15). Los ETT con frecuencia son implantados en pacientes con ventilación asistida y como consecuencia aumenta el riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior, oclusión del dispositivo e infecciones de la herida. Una parte del biofilm se puede desprender y acceder a las vías respiratorias bajas a través del flujo de gas del ventilador, la aspiración o al momento de la inserción del ETT, con la subsecuente inoculación de bacterias orofaríngeas (16-18). Además, en los catéteres urinarios pueden migrar utilizando la superficie externa del catéter e introducirse directamente en la vejiga y gracias a los componentes acondicionadoras de la orina y proteínas del huésped generan un microambiente apropiado para su formación (19,20).

FORMACIÓN DEL BIOFILM

La formación del biofilm se divide en cuatro etapas generales: adhesión, agregación, maduración y disgregación. En cuanto a la etapa de adhesión, las bacterias son atraídas al sustrato y se unen a la superficie por medio de diferentes tipos de fuerzas fisicoquímicas en las cuales se encuentra las fuerzas de Van Der Waals, fuerzas electrostáticas e hidrofóbicas (21). Algunas estructuras de estas bacterias como los flagelos y fimbrillas contribuyen a que esta unión sea más estable e irreversible, de esta forma les permite unirse a catéteres intravasculares, válvulas cardiacas o prótesis valvulares como se observa en la Figura 1.a (22).

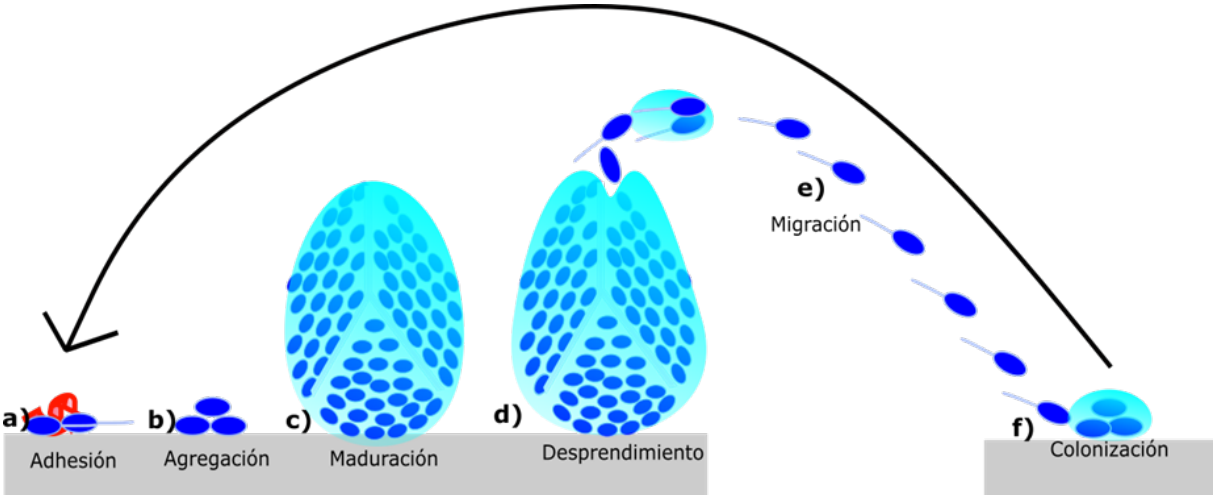
Existen dos tipos de biofilms que generan las *Pseudomonas aeruginosa*, uno plano o inicial, el cual está caracterizado por presentar una confluencia uniforme de las bacterias en la superficie, y otro estructurado o maduro, el cual está compuesto por agregados bacterianos separados por canales (23-25).

Durante la etapa de agregación las células adheridas comienzan a dividirse y a producir matriz de exopolisacaridos (EPS) (Figura 1.b) (24). Posteriormente, el biofilm madura y hay una excesiva producción de proteínas, alginato, polisacáridos Pel, Psl (locis de genes que codifican EPS) y liberación del ADN extracelular. Este proceso le concede rigidez a la matriz de EPS, participa en la transferencia de genes de resistencia y el crecimiento del biofilm; además, en esta etapa la estructura tiene una arquitectura compleja con poros y canales los cuales trasportan desechos, agua y moléculas de quorum sensing (QS) (Figura1.c) (26).

Después, ocurre un aumento de manera exponencial de bacterias en el interior del biofilm y un aumento de los metabolitos, estos inducen la producción de enzimas (DNA-asa, proteasas y fosfodiesterasa) que degradan la matriz extracelular y ayudan al desprendimiento de bacterias. Estas migran y forman grupos celulares que se adaptan a un nuevo entorno y colonizan a partir de la producción de sustancias de polímeros extracelulares (EPS), que permiten finalmente la formación del biofilm (Figura 1.d) (27).

La formación del biofilm está compuesta por 6 etapas. En la primera etapa (adhesión), las bacterias se unen por diferentes mecanismos al sustrato irreversiblemente, seguidamente ocurre la etapa de agregación en donde

Figura 1. Esquema del proceso de formación del biofilm a partir de las etapas de a. adhesión, b. agregación, c. maduración, d. desprendimiento, e migración y f. colonización. Fuente: Autores.



las bacterias unidas se replican y comienzan a producir la matriz de EPS. Después en la etapa de maduración el biofilm ya está completamente desarrollado con canales para para el transporte de agua, nutrientes y las señales de quorum sensing; finalmente el biofilm comienza a desprenderse para migrar y colonizar otras superficies nuevas.

Dentro de las principales infecciones de origen bacteriano, se resalta aquellas causadas por bacterias formadoras de biofilm, las cuales representan alrededor de un 80% de las complicaciones en eventos de tipo crónico debido a los factores de virulencia y adaptación a diferentes entornos que hace que el impacto de las infecciones asociadas a la atención en salud se vea reflejado en aumentos de morbilidad y mortalidad a través de tiempo.

El proceso de regulación del Biofilm es complejo e implica varios sistemas de señalización entrelazados, un componente importante en la regulación es el C-di-GMP el cual está involucrado en el cambio móvil a sésil de la *Pseudomonas aeruginosa*. Además, está involucrada la producción de polisacáridos dentro de ellos se encuentra el polímero de alginato formado por "ácido gulurónico" y "ácido manurónico", que confiere dentro del proceso de formación del biofilm la retención no solo de agua si no de nutrientes y estabilidad. Por otro lado la biosíntesis de los polisacáridos Psl yPel quienes intervienen en las primeras etapas de formación del biofilm (11,26).

Otro sistema de regulación es la ´5-difosfato-´3-difosfato (ppGpp), la cual es regulada por las enzimas sintetasa monofuncional RelA y la sintetasa hidrolasa bifuncional Spot. En ciertas condiciones de estrés como la inanición de carbono, fosfato, aminoácidos, pH extremo y falta de osmolaridad, se inicia el proceso de síntesis de ppGpp el cual activa o inhibe la transcripción de genes para poder superar estas condiciones (28).

FACTORES QUE FAVORECEN LA TOLERANCIA ANTIMICROBIANA

Matriz de exopolisacaridos (EPS)

La matriz de EPS es uno de los componentes más complejos del biofilm y gracias a su composición y arquitectura le confiere cierta tolerancia al evitar la penetración del antibiótico al interior de la matriz extracelular (Figura 2.a) (29).

Los EPS funcionan como una barrera física la cual está conformada por moléculas aniónicas y catiónicas como glicoproteínas, glucolípidos y proteínas que impiden o retardan la absorción, transporte de antibióticos y acumulan hasta un 25% de su peso dentro de la matriz. Alrededor del 80% de su estructura se debe a la incorporación de agua lo que hace siempre este hidratada (30). Debido a la disminución de la absorción, el antibiótico llega en cantidades subinhibitorias al interior del biofilm e induce estrés a las bacterias provocando una expresión de los mecanismos de resistencia (30).

Alteración del microambiente

En la parte interna del biofilm las concentraciones de oxígeno son demasiado bajas; debido a esta condición, las bacterias reducen sus actividades metabólicas y tiempo de replicación, lo cual produce una tolerancia a los antibióticos como los aminoglucosidos al bloquear sus rutas metabólicas (Figura 2.b) (29,30).

Formación de células microbianas persistentes y de crecimiento lento

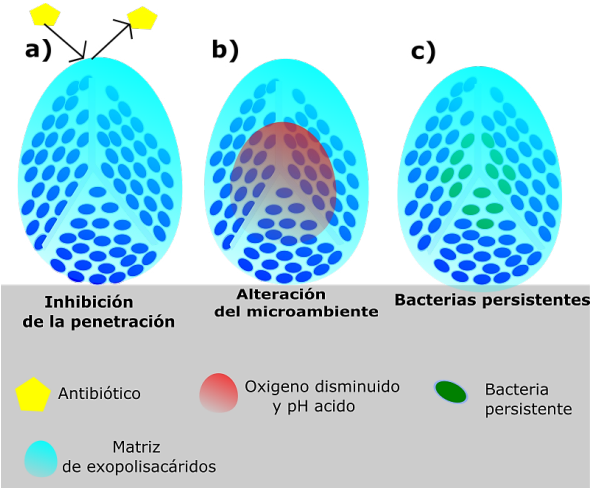
Los biofilms contienen subpoblaciones bacterianas caracterizadas por una amplia variedad de actividad metabólica. Principalmente, aquellas bacterias que se encuentran en la periferia, presentan cambios morfológicos que impiden la acción de los antibióticos en su sitio diana (30), mientras que las que se encuentran ubicadas en la parte interna del biofilm no tienen crecimiento y tienen una baja actividad fisiológica. Esto se debe al consumo de oxígeno y nutrientes por parte las micro-colonias que se encuentran en la periferia (Figura 2.c) (31,32). Debido a su inactividad fisiológica, estas bacterias generan una baja síntesis de proteínas que afecta la eficiencia de antibióticos como el cloranfenicol y la tetraciclina, la baja síntesis de ADN afecta el efecto de las quinolinas y la baja síntesis de peptidoglicano afecta el efecto de los betalactámicos (33).

Elaboración propia con base: Peña S. Biopelículas microbianas y su impacto en áreas médicas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 2018. Dentro de los factores que favorecen la tolerancia antimicrobiana, se encuentra la inhibición de la penetración en donde gracias a la matriz de EPS el antibiótico no logra penetrar el biofilm. También puede ocurrir la alteración del microambiente en donde -debido al bajo oxígeno en algunas partes del biofilm- las bacterias reducen su actividad metabólica. Por último, debido a la constante exposición a antibiótico se generan bacterias resistentes dentro del biofilm a algunos antibióticos.

MECANISMOS DE RESISTENCIA MEDIADOS POR BIOFILM

La efecto de los antibióticos ante enfermedades causadas por *Pseudomonas aeruginosa* puede verse afectada debido a una resistencia o tolerancia por parte de este microorganismo (34). La resistencia puede ocurrir de forma natural o puede ser causada por mutaciones genéticas debido a la constante exposición a antibióticos. Por otra parte, la

Figura 2. Esquema sobre los factores que favorecen del desarrollo de tolerancia antimicrobiana: a. inhibición de la penetración, b. alteración del microambiente, c. bacterias persistentes. Fuente: Autores.



tolerancia se genera por una variación fenotípica transitoria que produce una supervivencia de estos microrganismos a concentraciones altas de antibióticos (9,35).

Pseudomonas aeruginosa al crecer en estado de biofilm incrementa la tolerancia a los antibióticos hasta mil veces más que cuando crecen en su forma libre (36) y se asocia principalmente a los siguientes mecanismos: señal de quorum sensing (Q.S), porinas, bombas de eflujo, expresión de genes, vesículas de membrana, ADN extracelular y enzimas.

Quorum sensing

El quorum sensing es un mecanismo de comunicación intercelular que permite a las bacterias dentro del biofilm adaptarse a los cambios microambientales. Esta dado por moléculas llamadas autoinductores, las cuales se difunden a través de la membrana bacteriana y activan receptores de membrana que desencadenan la expresión y regulación de los genes diana, que permiten localizar la densidad de las bacterias colonizantes (21,37).

El mecanismo que las bacterias utilizan para comunicarse entre sí se produce a partir de la secreción y elaboración de "moléculas de señalización", mediante las cuales se adaptan y coordinan de manera unificada. Están conformadas por tres sistemas: dos sistemas basados en acil homoserina lactona (el sistema Las y el sistema Rh1) y un sistema basado en quinolonas llamado en inglés Pseudomonas

quinolone signal (PQS). Los Rh1 regulan la producción de ramnolípidos y el PQS regula la generación del ADN extracelular componente de la matriz, el GacA/GacS regulan la expresión de exopolisacáridos de Pel y Psl (10,13).

Cuando los antibióticos logran penetrar la matriz de EPS y destruyen las matriz de la periferia, las subpoblaciones resistentes a este antibiótico migran a la parte superior del biofilm y emplean la señal de quorum sensing para iniciar su replicación y de esta forma le concede tolerancia al biofilm sobre el antibiótico (9).

Porinas

La restricción del acceso de antibióticos mediado por porinas es uno de los mecanismos más comunes de la resistencia que actúa evitando el ingreso del antimicrobiano. Mediante esta proteína se puede disminuir la afinidad y transporte del antibiótico en cepas bacterianas que presenten mutaciones en la porina OprD. Estas porinas determinan la permeabilidad de la membrana externa por medio de canales que permiten la difusión de moléculas hidrofílicas y el transporte del agua; su modificación afecta la entrada del antibiótico a su sitio de acción. Dentro de las principales porinas que generan tolerancia al biofilm se encuentran la porina OprF y la porina OprD (38).

Porina OprD

La porina OprD es una porina de membrana de P. aeruginosa y su función principal es la captación de aminoácidos a través de la membrana externa, además es capaz de permitir la entrada de carbapenémicos. La regulación negativa de OprD le proporciona una tolerancia fundamental contra carbapenémicos especialmente contra Imipenem (39,40).

Esta regulación negativa está dada principalmente por los sistemas de transducción de señales de dos componentes TCS, los sistemas reguladores CzcR-CzcS y CopR-CopS. Los TCS consisten principalmente en el sistema de transducción de señales CzcR-CzcS.

El sistema CzcR es activado gracias a la unión de metales (zinc, cadmio, cobalto o cobre) al sensor de histidina quinasa que se encuentra en la membrana de la bacteria; la histidina se dimeriza y fosforila generando una activación de sistema CzcR, que posteriormente va a desencadenar un descenso de la transcripción de gen oprD lo cual genera una disminución de la expresión de la porina OprD en la membrana de los microorganismo dentro del biofilm (39,41).

Bombas de expulsión

Los conjuntos de bombas de eflujo participan en la supervivencia del biofilm en ambientes extremos y frente a los antibióticos. Estas bombas de eflujo ejercen una tolerancia tanto intrínseca como adquirida a los diferentes antibióticos. Una sobreproducción de estas bombas ejercen un fenotipo de tolerancia combinado con la modificación de sitios diana y la inactivación de los antibióticos (29).

Las bombas de eflujo tienen la capacidad de bombear los antibióticos fuera de las bacterias por medio de un proceso que requiere energía y depende del potencial de membrana y ATP. *Pseudomonas aeruginosa*, puede inducir bombas cuando son expuestas al estrés. Dentro de ellas se encuentra la bomba mexXY-OprM inducida por estrés oxidativo que confiere resistencia a aminoglucosidos, MeEF.OprN inducina por estrés nitrosativo generando resistencia frente a fluoroquinolonas y MexcD-OprJ por daño en la membrana que ocasiona resistencia contra los betalactámicos. Estos tipos de estrés en el biofilm inducen la producción de bombas de eflujo que contribuyen a la tolerancia del biofilm (21).

Expresión de genes

La adaptación genética es necesaria dentro del biofilm para reducir la susceptibilidad y adoptar el fenotipo para protegerse de los distintos cambios del ambiente y la exposición a los antibióticos (42,43). P. aeruginosa en la región externa de un biofilm bloquea el funcionamiento de los antibióticos a través de la expresión de genes específicos que la protegen de los mismo; este es un tipo de respuesta adaptativa que se expresa constitutivamente e incluso antes de la exposición del antibiótico (44,45).

La molécula mensajera c-di-GMP se encuentra elevada en las bacterias dentro del biofilm; cuando está en su forma planctónica genera una mayor tolerancia al biofilm. El regulador del locus de resistencia del biofilm BrlR es un activador transcripcional similar a Mer en la tolerancia específica del biofilm de P. aeruginosa. Además, es un activador transcripcional de las bombas de salida por los operones mexAB-orpM y mexEF-opr. La actividad del regulador transcripcional BrlR se estimula mediante la unión a la molécula c-di-GMP (46).

Uno de los genes más importantes en la tolerancia del biofilm es el gen ndvB ya que es el encargado de sintetizar

la glucosiltrasnferasa NdvB que unida a la membrana produce los glucanos cíclicos los cuales se encuentran en el periplasma y la matriz extracelular de las biopelículas. Los glucanos cíclicos interactúan directamente con los aminoglucósidos (kanamicina, tobramicina) y evitan la ruptura de la membrana interna (47,48).

Vesículas de membrana

Las vesículas que se encargan de transportar los nutrientes al interior del biofilm participan como un mecanismo de tolerancia. Su interior está conformado por proteínas que se unen a los fármacos los inactivan y los expulsan del biofilm. Además, también transportan betalactamasas que destruyen a algunos tipos de antibióticos.

Las vesículas que se encargan de transportar los nutrientes al interior del biofilm participan como un mecanismo de tolerancia. Su interior está conformado por proteínas que se unen a los fármacos los inactivan y los expulsan del biofilm. Además, también transportan betalactamasas que destruyen a algunos tipos de antibióticos.

ADN extracelular

El ADN extracelular cumple funciones importantes en el desarrollo y estabilidad de las biopelículas. Ayuda a la adhesión a la superficie modulando la interacción de carga e hidrofobicidad, además asegura la alineación adecuada dentro del biofilm lo cual facilita la expansión del mismo y proporciona una trasferencia horizontal de genes a las bacterias del biofilm (52). El ADN extracelular en la matriz del biofilm es un constituyente importante y mayoritario que va a permitir la conexión intercelular, convirtiéndose en un mecanismo de gran importancia en los procesos de resistencia a antibióticos por *P. aeruginosa*.

Los antibióticos cargados positivamente se unen al ADN cargado negativamente lo cual evita que el antibiótico haga efecto en su sitio de acción. Debido a que la matriz del biofilm puede saturarse por la unión del antibiótico al ADN, esta tolerancia es temporal mientras que permite que las bacterias expuestas puedan adaptarse y generar subpoblaciones tolerantes (10).

Otro mecanismo por el cual el ADN aumenta la resistencia del biofilm es gracias a su capacidad de quelar cationes como los iones de magnesio lo cual provoca una disminución del Mg en la membrana. Esto induce la activación de los componentes PhopQ y PmrAB lo cual proporciona una resistencia antimicrobiana ya que producen un reordenamiento del operon PA 33552-3559 el cual codifica una proteína que une la aminoarabinosa al lípido A (tolerancia contra el péptido catiónico) (Figura 4) (53).

Figura 3. Esquema que permite identificar los componentes que confieren tolerancia mediada por vesículas de membrana. Fuente: Autores.

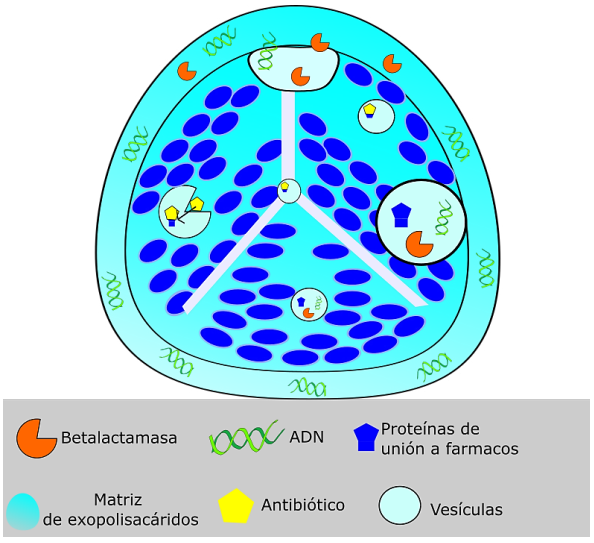


Figura 4. Esquema de Tolerancia a antibióticos mediada por ADN. Fuente: Autores.

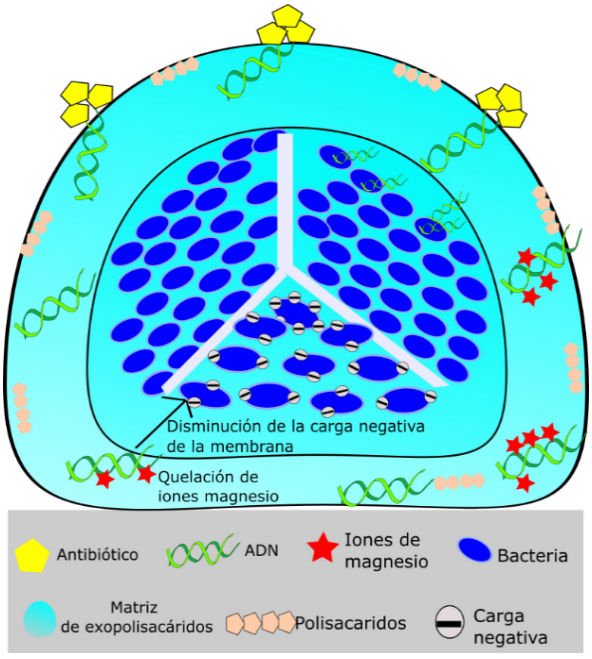
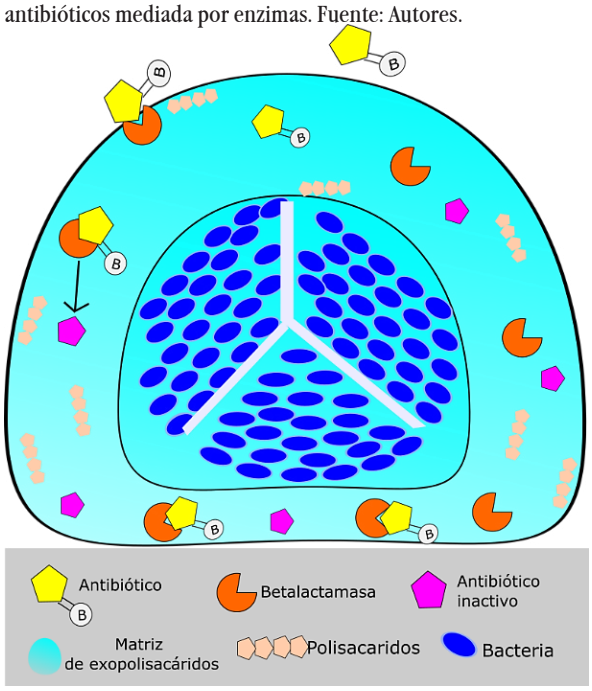


Figura 5. Esquema que permite identificar la Tolerancia a antibióticos mediada por enzimas. Fuente: Autores.



TOLERANCIA MEDIADA POR ENZIMAS

La tolerancia esta mediada por la trasformación del bactericida a una forma no toxica para el biofilm. Esto se logra gracias a la actividad de diferentes enzimas como la catalasa y betalactamasas, las cuales son recolectadas en grandes cantidades en la matriz de EPS. Por esta acumulación se aumenta la hidrolisis de antibióticos (54,55).

CONCLUSIONES

La formación de biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* se ha considerado como uno de los principales mecanismos de resistencia frente a antibióticos. Diversos mecanismos de resistencia que generan la destrucción o inhibición de la función de los antibióticos solo se expresan cuando se presenta la formación del biofilm y una vez que los microorganismos se liberan y vuelven a su forma planctónica, estos mecanismos ya no son expresados.

Uno de los mecanismos que ha cobrado interés a través del tiempo, es la expresión de genes ya que partir de estos es donde se inicia la traducción de los diferentes mecanismos de evasión. Desde la disminución de la penetración y disminución de la carga eléctrica mediados por ADN y la matriz de EPS, la destrucción de antibióticos gracias a las diferentes enzimas que se presentan en la matriz. Adicionalmente, dada la compleja arquitectura del biofilm, este genera diferentes factores microambientales que colaboran con la tolerancia a los diferentes tipos de antibióticos.

Finalmente, el reconocimiento e identificación de los diferentes biofilms como mecanismos de resistencia y tolerancia, abre el paso a la potencial generación de estrategias de prevención y tratamiento como una opción en la disminución de la transmisión de infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Andrés Felipe Bolívar Vargas, María Inés Torres Caycedo y Yaline Sánchez Neira: contribuyeron en la revisión de la redacción y escritura del manuscrito realizaron una contribución sustancial con la adquisición de los datos e información, así mismo para la escritura del artículo, su revisión y aprobación.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en la realización de este escrito

AGRADECIMIENTOS

La Universidad de Boyacá, por su aporte en la formación académica y la disposición en procesos de investigación

REFERENCIAS

1. Dumaru R, Baral R, Shrestha LB. Study of biofilm formation and antibiotic resistance pattern of gram-negative Bacilli among the clinical isolates at BPKIHS, Dharan. BMC Res Notes. 2019; 12(1)
2. Villanueva-Ramos NB, De la Mora-Fernández AR, Ríos-Burgueño ER, de Peraza-Garay FJ. Detección de biopelículas en tejido de amígdalas y adenoides en pacientes con procesos infecciosos crónicos y obstructivos. Anales de Otorrinolaringología Mexicana. 2019; 64

3. Schiessl KT, Hu F, Jo J, Nazia SZ, Wang B, Price-Whelan A, et al. Phenazine production promotes antibiotic tolerance and metabolic heterogeneity in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. Nat Commun. 2019;10(1):1-10. Doi. https://doi.org/10.1038/s41467-019-08733-w
4. Romeo A. Biofilm y resistencia antimicrobiana. Arch Med camagüey. 2020; 24(4):1-4
5. Valen H, Scheie AA. Biofilms and their properties. Eur J Oral Sci. 2018; 126:13-8
6. Del Pozo JL. Biofilm-related disease. Expert Review of Anti-Infective Therapy. Taylor and Francis Ltd. 2018; 16:51-65.
7. European Centre for Disease Prevention and Control, "Surveillance Report. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016". 2017
8. Kohlenberg, A.; Weitzel-Kage, D.; van der Linden, P. et al. Outbreak of Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection in a Surgical Intensive Care Unit. J. Hosp. Infect. 2010; 74(4):350-357
9. Naze, F.; Jouen, E.; Randriamahazo, R. T. et al. *Pseudomonas aeruginosa* Outbreak Linked to Mineral Water Bottles in a Neonatal Intensive Care Unit: Fast Typing by Use of High-Resolution Melting Analysis of a Variable-Number Tandem-Repeat Locus. J. Clin. Microbiol. 2010; 48(9):3146-3152
10. Chua SL, Yam JKH, Hao P, Adav SS, Salido MM, Liu Y, et al. Selective labelling and eradication of antibiotic-Tolerant bacterial populations in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. Nat Commu. 2016; 7(1):1-11
11. Rybtke M, Hultqvist LD, Givskov M, Tolker-Nielsen T. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Infections: Community Structure, Antimicrobial Tolerance and Immune Response. Journal of Molecular Biology. Academic Press. 2015; 427:3628-45
12. Peña S-GG. Producción de biopelículas y resistencia antimicrobiana en uropatógenos aislados de catéteres urinarios en un hospital de rehabilitación física. 2017; 6(3):115-21
13. Heidari H, Hadadi M, Sedigh Ebrahim-Saraie H, Mirzaei A, Taji A, Hosseini SR, et al. Characterization of virulence factors, antimicrobial resistance patterns and biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* and Staphylococcus spp. strains isolated from corneal infection. J Fr Ophtalmol. 2018; 41(9):823-9
14. Maurice NM, Bedi B, Sadikot RT. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: Host response and clinical implications in lung infections. Vol. 58, American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. American Thoracic Society. 2018; 58:428–39
15. Rodrigues ME, Lopes SP, Pereira CR, Azevedo NF, Lourenço A, Henriques M, et al. Polymicrobial Ventilator-Associated Pneumonia: Fighting In Vitro Candida albicans-*Pseudomonas aeruginosa* Biofilms with Antifungal-Antibacterial Combination Therapy. Sturtevant J, editor. PLoS One. 2017; 12(1):e0170433
16. Zhou ZY, Hu BJ, Gao XD, Bao R, Chen M, Li HY. Sources of sporadic *Pseudomonas aeruginosa* colonizations/infections in surgical ICUs: Association with contaminated sink trap. J Infect Chemother. 2016; 22(7):450-5
17. Pericolini E, Colombari B, Ferretti G, Iseppi R, Ardizzoni A, Girardis M, et al. Real-time monitoring of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation on endotracheal tubes in vitro. BMC Microbiol. 2018;18(1)
18. Gil-Perotin S, Ramirez P, Marti V, Sahuquillo JM, Gonzalez E, Calleja I, et al. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: A state of concept. Crit Care. 2012; 16(3):R93
19. Werneburg GT, Nguyen A, Henderson NS, Rackley RR, Shoskes DA, Le Sueur AL, et al. The Natural History and Composition of Urinary Catheter Biofilms: Early Uropathogen Colonization with Intraluminal and Distal Predominance. J Urol. 2020; 203(2):357–64
20. Stickler DJ. Clinical complications of urinary catheters caused by crystalline biofilms: something needs to be done. J Intern Med. 2014; 276(2):120-9. Doi: http://doi.wiley.com/10.1111/joim.12220
21. Oluyombo O, Penfold CN, Diggle SP. Competition in biofilms between cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa* is shaped by R-pyocins. MBio. 2019;10(1). Doi: https://doi.org/10.1128/mBio.01828-18
22. Zarza VMP, Mordani SM, Maldonado AM, Hernández DÁ, Georgina SGS, Vázquez-López R. *Pseudomonas aeruginosa*: Pathogenicity and antimicrobial resistance in urinary tract infection. Rev Chil Infectol. 2019; 36(2):180-9
23. Jerković-Mujkić A. Biofilm formation and antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in the indoor and outdoor environment (CIBTech Journal of Microbiology). J Microbiol. 2019; 8(2):23-30
24. Thanabalasuriar A, Scott BNV, Peiseler M, Willson ME, Zeng Z, Warrener P, et al. Neutrophil Extracellular Traps Confine *Pseudomonas aeruginosa* Ocular Biofilms and Restrict Brain Invasion. Cell Host Microbe. 2019; 25(4):526-536.e4
25. Olivares E, Badel-Berchoux S, Provot C, Prévost G, Bernardi T, Jehl F. Clinical Impact of Antibiotics for the Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Infections. Front Microbiol. 2020; 10(2):12–32

26. Rasamiravaka T, Labtani Q, Duez P, El Jaziri M. The formation of biofilms by *Pseudomonas aeruginosa*: A review of the natural and synthetic compounds interfering with control mechanisms. Biomed Res Int. 2015;2015(7):17
27. Bermúdez, Lázaro-Gonzáles M. La biopelícula: una nueva concepción de la placa dentobacteriana. mediocentro Electron. 2016; 20(3):2-10
28. Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L. Implant infections: Adhesion, biofilm formation and immune evasion. Nature Reviews Microbiology. Nature Publishing Group. 2018; 16:397-409
29. Xu X, Yu H, Zhang D, Xiong J, Qiu J, Xin R, et al. Role of ppGpp in *Pseudomonas aeruginosa* acute pulmonary infection and virulence regulation. Microbiological Research 2016;192:84–95. https://doi.org/10.1016/j.micres.2016.06.005.
30. Singh S, Singh SK, Chowdhury I, Singh R. Understanding the Mechanism of Bacterial Biofilms Resistance to Antimicrobial Agents. Open Microbiol J. 2017; 11(1):53-62
31. Ortega-Peña S, Hernández-Zamora E. Biopelículas microbianas y su impacto en áreas médicas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 2018; 75:79–88
32. Mulet Aguiló FJ. Caracterización del mutante nfxB de *Pseudomonas aeruginosa*: papel en la resistencia antibiótica de los biofilms e interacción con los mecanismos de resistencia intrínsecos. Universitat de les Illes Balears; 2015;7
33. Stewart PS, Zhang T, Xu R, Pitts B, Walters MC, Roe F, et al. Reaction-diffusion theory explains hypoxia and heterogeneous growth within microbial biofilms associated with chronic infections. npj Biofilms Microbiomes. 2016; 2:16012
34. Yan J, Bassler BL. Surviving as a Community: Antibiotic Tolerance and Persistence in Bacterial Biofilms. Cell Host and Microbe. Cell Press. 2019; 26:15-21
35. Dumaru R, Baral R, Shrestha LB. Study of biofilm formation and antibiotic resistance pattern of gram-negative Bacilli among the clinical isolates at BPKIHS, Dharan. BMC Res Notes. 2019; 12(1):38
36. Azam MW, Khan AU. Updates on the pathogenicity status of *Pseudomonas aeruginosa*. Drug Discovery Today. Elsevier Ltd. 2019; 24:350-9
37. Stewart PS. Antimicrobial Tolerance in Biofilms. Microbiol Spectr. 2015; 3(3):16–10
38. Brindhadevi K, LewisOscar F, Mylonakis E, Shanmugam S, Verma TN, Pugazhendhi A. Biofilm and Quorum sensing mediated pathogenicity in *Pseudomonas aeruginosa*. Process Biochemistry. Elsevier Ltd. 2020; 96:49-57
39. Troncoso C, Pavez M, Santos A, Salazar R, Barrientos Díaz L. Implicancias estructurales y fisiológicas de la célula bacteriana en los mecanismos de resistencia antibiótica. Int J Morphol. 2017; 35(4):1214-23
40. Raavi, Mishra S, Singh S. Prevention of OprD regulated antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. Microb Pathog. 2017; 112:221-9
41. Al Marjania MF, Kouhsari E, Ali FS, Authman SH. Evaluation of type II toxin-antitoxin systems, antibiotic resistance profiles, and biofilm quorum sensing genes in Acinetobacter baumannii isolates in Iraq. Infect Disord - Drug Targets. 2020; 20:133-9
42. Chevalier S, Bouffartigues E, Bodilis J, Maillot O, Lesouhaitier O, Feuilloley MGJ, et al. Structure, function and regulation of *Pseudomonas aeruginosa* porins. FEMS Microbiology Reviews. Oxford University Press; 2017; 41:698-722
43. Stewart PS, Franklin MJ, Williamson KS, Folsom JP, Boegli L, James GA. Contribution of stress responses to antibiotic tolerance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59(7):3838–47
44. Rocha AJ, De Oliveira Barsottini MR, Rocha RR, Laurindo MV, De Moraes FLL, Da Rocha SL. *Pseudomonas aeruginosa*: Virulence factors and antibiotic resistance Genes. Vol. 62, Brazilian Archives of Biology and Technology. Instituto de Tecnologia do Parana. 2019; 62:1-15
45. Karami P, Khaledi A, Mashoof RY, Yaghoobi MH, Karami M, Dastan D, et al. The correlation between biofilm formation capability and antibiotic resistance pattern in *Pseudomonas aeruginosa*. Gene Reports. 2020; 18:100561
46. Ghazalibina M, Morshedi K, Farahani RK, Babadi M, Khaledi A. Study of virulence genes and related with biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from clinical samples of Iranian patients; A systematic review. Gene Reports. Elsevier Inc. 2019; 17:100471
47. Ciofu O, Tolker-Nielsen T. Tolerance and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to antimicrobial agents-how P. aeruginosaCan escape antibiotics. Frontiers in Microbiology. Frontiers Media S.A. 2019; 10:913
48. Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. FEMS Microbiology Reviews. Oxford University Press. 2017; 41:276-301
49. Miryala SK, Anbarasu A, Ramaiah S. Systems biology studies in *Pseudomonas aeruginosa* PA01 to understand their role in biofilm formation and multidrug efflux pumps. Microb Pathog. 2019;136

50. Wang W, Chanda W, Zhong M. The relationship between biofilm and outer membrane vesicles: A novel therapy overview. FEMS Microbiol Lett. 2015; 362(15):117
51. Cooke AC, Nello A V., Ernst RK, Schertzer JW. Analysis of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm membrane vesicles supports multiple mechanisms of biogenesis. Hozbor DF, editor. PLoS One. 2019; 14(2):e0212275
52. Vitse J, Devreese B. The Contribution of Membrane Vesicles to Bacterial Pathogenicity in Cystic Fibrosis Infections and Healthcare Associated Pneumonia. Front Microbio. 2020; 11:630
53. Wilton M, Charron-Mazenod L, Moore R, Lewenza S. Extracellular DNA acidifies biofilms and induces aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60(1):544-53
54. Li Y, Xiao P, Wang Y, Hao Y. Mechanisms and control measures of mature biofilm resistance to antimicrobial agents in the clinical context. ACS Omega. American Chemical Society. 2020; 5:22684-90. Doi: https://dx.doi.org/10.1021/acsomega.0c02294
55. Al-Wrafy F, Brzozowska E, Górska S, Gamian A. Pathogenic factors of *Pseudomonas aeruginosa* - the role of biofilm in pathogenicity and as a target for phage therapy. Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej. Polska Akademia Nauk. 2017; 71:78–91

Revista Facultad Ciencias de la Salud Universidad del Cauca

Vol 23 No. 2 / Julio 2021

Reporte de caso

Encefalopatía hiperamonémica por ácido valproico, sin elevación de transaminasas: Reporte de Caso

Hyperammonemic encephalopathy due to valproic acid, without elevation of transaminases: Case Report

Isabel Eugenia Escobar-Toledo[1], Marie Claire Berrouet-Mejía[2]

RESUMEN

Las encefalopatías tóxicas pueden ser causadas por una gran variedad de xenobióticos por mecanismos directos e indirectos simulando enfermedades metabólicas autoinmunes o neoplásicas. Por ende, requieren una anamnesis adecuada, un examen físico amplio y en cuanto a lo toxicológico tratar siempre de encontrar un

ABSTRACT

Toxic encephalopathies can be caused by a wide variety of xenobiotics by direct and indirect mechanisms, simulating autoimmune or neoplastic metabolic diseases, therefore, they require an adequate anamnesis, a comprehensive physical examination and, in terms of toxicology, always try to find an epidemiological link.

Historial del artículo:
Fecha de recepción: 30/12/2020
Fecha de aprobación: 11/04/2021

1 Universidad de Antioquia, Clínica SOMA, SerVid-Clínica del Oriente. Médica y Cirujana, Especialista en Toxicología Clínica. Medellín, Colombia.

2 Universidad de Antioquia, Universidad CES, Clínica Hospital General de Medellín, Clínica SOMA. Grupo de investigación CES-HGM, Médica y Cirujana, Especialista en Toxicología Clínica, Magister en Epidemiología. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Isabel Eugenia Escobar Toledo. Dirección: Carrera 75 # 77AC-75 Int. 109 Medellín, Antioquia, Colombia. Correo Electrónico: isaescobartoledo@gmail.com

Como citar este artículo: Escobar-Toledo I, Berrouet MC. Encefalopatía Hiperamonémica por ácido valproico, sin elevación de transaminasas: Reporte de Caso. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2021;23(2):58-63. https://doi.org/10.47373/rfcs.2021.v232.1823

nexo epidemiológico. Dentro de las principales causas están psicofármacos y drogas de abuso.

El reconocimiento temprano de una encefalopatía tóxica es fundamental entendiendo que llevará al retiro de la noxa, inicio de manejo disminuyendo complicaciones y mortalidad asociada. Se describe el caso de una paciente con ingesta de ácido valproico quien presentó una encefalopatía por este anticonvulsivante sin compromiso de enzimas hepáticas, con alteraciones en el electroencefalograma que revirtieron por completo con la suspensión del medicamento.

La importancia de este caso está en reconocer al ácido valproico como una causa de encefalopatía.

Palabras clave: *ácido valproico, Encefalopatía, Hiperamonemia, efectos adversos.*

Among the main causes are psychotropic drugs and drugs of abuse.

The early recognition of a toxic encephalopathy is essential, understanding that it will lead to the withdrawal of noxa, initiation of management, reducing complications and associated mortality. We describe the case of a patient with valproic acid treatment who develops encephalopathy due to this anticonvulsant without compromising liver enzymes, the importance of this case is in recognizing valproic acid as a cause of encephalopathy.

Key words: *Valproic Acid, encephalopathy, hyperammonemia, adverse effects*

INTRODUCCIÓN

En el año 2016 en Estados Unidos se registraron 63488 casos de intoxicaciones por anticonvulsivantes, llegando a ser la séptima causa más frecuente de intoxicación por sustancias. En el año 2017, de acuerdo con las estadísticas de la *American Association of Poison Control Centers* (AAPCC), se registraron 65.941 casos de intoxicación por anticonvulsivantes; de ellos, 7.923 casos por ácido valproico, y dentro de ellos encontraron 81 casos con complicaciones mayores con 8 muertes registradas (1).

En Colombia en el año 2018, Estrada et al. publicaron una investigación sobre la epidemiología de las intoxicaciones en los servicios de urgencias en la ciudad de Medellín durante el periodo 2010-2013, encontrando que los anticonvulsivantes eran la causa en el 14.3% de los casos (2,3).

El ácido valproico es un medicamento con una gran variedad de indicaciones, algunas como: estabilizador del ánimo, profilaxis de migraña y anticonvulsivante. Considerando que los pacientes que consultan a urgencias por intoxicaciones o efectos adversos asociados al ácido valproico no desarrollan necesariamente un toxídrome específico, se hace necesario conocer aspectos cinéticos, dinámicos, manifestaciones clínicas, que permitan establecer un nexo epidemiológico, hacer un abordaje diagnóstico y terapéutico adecuado optimizando el uso de ayudas diagnósticas (4-6).

El ácido valproico [ácido n-dipropilacético] químicamente puede ser clasificado como un ácido carboxílico; las dosis terapéuticas van desde 15mg/kg/día hasta un máximo de 60mg/kg/día y sus concentraciones plasmáticas terapéuticas oscilan entre 50 y 150 µg/mL. Viene en presentaciones parenterales y orales (de liberación inmediata y prolongada). Luego de su ingesta, su biodisponibilidad es superior al 80%, los alimentos pueden retrasar la absorción de las presentaciones orales. El volumen de distribución de este medicamento es de 0.14-0.2 L/kg y la unión a proteínas puede ir entre 74 - 93%, aunque esta unión puede disminuir en poblaciones especiales como los neonatos, ancianos, pacientes con disfunción hepática o renal (5-7).

El ácido valproico se metaboliza en el hígado con una cinética de eliminación de primer orden, principalmente a través de mecanismos de conjugación (30-50%), beta-oxidación mitocondrial (40%) y omega-oxidación microsomal (15-20%) (4,5,8).

El ácido valproico se ha asociado a diferentes efectos adversos en el sistema nervioso central, dentro de los que se encuentra la encefalopatía. A continuación, se describe el caso de una paciente que desarrolló una encefalopatía hiperamonémica, complicación que se ha descrito frecuentemente asociada a interacciones con otros medicamentos y alteración de pruebas hepáticas, no obstante, el hallazgo de encefalopatía y el nexo de uso de ácido valproico, deben hacer sospechar esta condición.

Este caso reporta una paciente con encefalopatía por ácido valproico, potenciada posiblemente por la neurotoxicidad de cocaína, sin compromiso de pruebas hepáticas y ese es el aspecto novedoso por el cual se reporta este caso (9).

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 25 años, con antecedente de epilepsia desde los 12 años, caracterizada por crisis dialépticas, en tratamiento desde hace 5 años con ácido valproico 250 mg cada 12 horas y Fenobarbital 200mg día. Consulta a un centro de mediana complejidad por un cuadro de tres días de evolución de varios episodios convulsivos tónicos generalizados, la presencia de vómitos y deterioro en el estado de alerta. Dentro de sus antecedentes estaba el consumo de cocaína y de inhalantes tipo sacol desde hace más de tres años, con un último consumo de inhalantes hace un mes y de cocaína un día antes de comenzar con los episodios convulsivos.

Al ingreso al servicio de urgencias estaba estable hemodinámicamente, con una presión arterial de 130/80 mmHg, una frecuencia cardiaca de 85 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 18 por minuto y una Escala de Coma de Glasgow de 9/15. Presentó episodios convulsivos durante las primeras 48 horas por lo cual recibió manejo como un Estado Epiléptico con Diazepam 10 mg por vía intravenosa, Midazolam 30 mg intravenoso, ácido valproico 500 mg día vía oral, Fenitoína 300 mg vía oral y Fenobarbital 200 mg vía oral.

Dada la persistencia de episodios convulsivos, fue remitida a un hospital de alta complejidad para valoración y manejo integral por Neurología Clínica. Al ingreso recibió tratamiento con Midazolam en bolos y ácido valproico; se realizó Tomografía Axial Computada (TAC) de cráneo simple y posteriormente punción lumbar, para descartar lesiones estructurales y posible compromiso infeccioso (Tabla 1).

Por la persistencia en el compromiso del estado de alerta es trasladada a Unidad de Cuidados Especiales donde se solicita electroencefalograma (EEG) de 48 horas; el estudio de las primeras 12 horas reportó Actividad epileptiforme bifrontal, inicial, independiente y sincrónica; sin evidencia de nueva actividad epileptiforme y trazado de fondo encefalopático con enlentecimiento Delta difuso, con variante de 14-6 Hz en cuadrantes posteriores.

Por evolución neurológica con pobre respuesta a estímulos y sin reflejos protectores de la vía aérea, se aseguró la vía respiratoria y fue trasladada a la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI). Se solicitó valoración por Toxicología Clínica, quien considerando la alteración neurológica persistente y los hallazgos del EEG descritos en encefalopatía medicamentosa, se considera la posibilidad de una encefalopatía por ácido valproico.

Solicitaron niveles de ácido valproico y Fenobarbital los cuales se encontraban dentro del rango terapéutico, prueba de tóxicos en orina para evidenciar el último consumo y probables coingestas, con reporte positivo para cocaína, Benzodiacepinas y Barbitúricos. Niveles de Amonio elevados, por lo cual se retiró el ácido valproico y se inició manejo con Lactulosa 30 gramos tres veces al día por tres días, en la Tabla 1. Se presentan los resultados de los paraclínicos.

Posterior a la suspensión del medicamento, el reporte electroencefalográfico evidenció mejoría en el enlentecimiento Delta difuso, así como en la organización y reactividad respecto a registros previos. Los niveles de Amonio disminuyeron rápidamente al valor normal y la paciente presentó mejoría progresiva del estado neurológico, logrando retirar el soporte ventilatorio, sin complicaciones, sin nuevos eventos convulsivos y sin hubo eventos adversos asociados al manejo.

La paciente confirmó la exposición a cocaína previo a la aparición del cuadro convulsivo; al estar asintomática se realizó intervención por Toxicología Clínica y se indicó tratamiento de rehabilitación multidisciplinario para adicciones, el cual fue aceptado por la paciente. Fue dada de alta sin secuelas neurológicas con formula ambulatoria de Levetiracetam 1000 mg cada 8 horas para el manejo de su epilepsia. Durante el abordaje y seguimiento de la paciente no se tuvo ninguna dificultad para el diagnóstico.

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de una paciente con encefalopatía hiperamonémica sin alteración de transaminasas, en el contexto de tratamiento crónico con ácido valproico en dosis terapéuticas y sin niveles séricos elevados del fármaco a pesar de tratamiento concomitante de larga evolución con Fenobarbital. La neurotoxicidad es influenciada por diferentes variables, dentro de las cuales vale la pena resaltar las propiedades físicas y químicas de los xenobióticos, así como las características propias del individuo, como la edad y condiciones como diabetes, falla renal, compromiso hepático que pueden favorecer la acumulación de sustancias, alterando el sistema nervioso central (SNC) (10).

Tabla 1. Resultados de paraclínicos

Paraclínicos	09/05/20	10/05/20	11/05/20	12/05/20	13/05/20	14/05/20	15/05/20
Aspartato aminotransferasa mg/dl		21		16		49	
Alanino aminotransferasa mg/dl		10		13		40	
Fosfatasa alcalina mg/dl		81		88		94	
Bilirrubina total mg/dl		0.96				0.41	
Bilirrubina directa mg/dl		0.26				0.14	
Bilirrubina indirecta mg/dl		0.7				0.27	
Niveles Ácido Valproico mcg/ml				2			
Niveles Fenobarbital				49			
Amonio				287		60	
VIH	Negativo						
VDRL	No reactivo						
Lactato mmol/L		1	0.82				
Creatinina mg/dl		0.57		0.51		0.38	
Tóxicos en orina				Cocaína Benzodiace-pinas Barbitúricos			

La palabra encefalopatía hace alusión a un síndrome de disfunción cerebral y su característica fundamental es la alteración de la conciencia. Las encefalopatías tóxicas explican hasta el 30% de las causas de encefalopatía.

El estado de conciencia está condicionado por la integridad y la relación entre dos estructuras: el sistema reticular activador ascendente (SARA) y la corteza cerebral.

Dentro de los diferentes aspectos a considerar en la fisiopatología de las encefalopatías tóxicas están: relación dosis-respuesta, riesgos hepáticos, cardiovasculares o renales que refuercen el concepto de una etiología tóxica; en este caso, además del cuadro clínico, se encontró el amonio elevado, pero llamó la atención la ausencia de compromiso hepático como se encuentra en otros casos reportados en la literatura (9,12).

En el caso que reportamos, la encefalopatía podía ser explicada por ácido valproico y cocaína, ya que este alcaloide puede producir daño en el sistema nervioso. Las principales complicaciones de la ingesta aguda de cocaína son secundarias al vasoespasmo e incluyen convulsiones, déficit isquémico transitorio y síndrome neurovascular isquémico y hemorrágico. En este caso, por el tiempo transcurrido y la falta de síntomas adrenérgicos, es más plausible la asociación con ácido valproico, entendiendo una exposición más prolongada, el aumento de dosis

reciente y la falta de focalización, que se esperaría más en cocaína (13,14).

La hiperamonemia asociada al ácido valproico se define típicamente como una concentración plasmática de amonio superior a 80 mcg/dL (47 μmol/L). Con respecto a la fisiopatología, el ácido valproico se une en el hepatocito a la Coenzima-A (CoA) en el citoplasma, por medio de la enzima Acil-transferasa I y subsecuentemente, el fármaco es transferido a la carnitina, lo que permite el ingreso a la mitocondria y allí nuevamente se trasfiere a la CoA, por la Acil-transferasa II, iniciando el proceso de β-oxidación mitocondrial generando diversos metabolitos, los cuales secuestran a la CoA, disminuyendo la formación del N-AcetilGlutamato, un cofactor obligatorio para la Carbamoil-Fosfato Sintetasa I (CPS I), enzima que es responsable de la incorporación del amonio en el ciclo de la úrea (13).

La prevalencia de hiperamonemia inducida por valproato en la población general de pacientes que toman este medicamento no está bien establecida, pero es probable que sea mayor en aquellos que reciben atención en los centros médicos. Los estudios transversales han descrito una prevalencia de 16% (16,17).

En este caso, al igual que lo reportado por Cano et al. en el 2012, se encontró la presencia de otros medicamentos que disminuyen la excreción normal del amonio, como el fenobarbital que inhibe la síntesis de glutamina sintasa cerebral, enzima que metaboliza el glutamato y amonio a glutamina, explicando la encefalopatía; sin embargo, un hallazgo que llama la atención, es que nunca elevó transaminasas a pesar de los factores de riesgo que tenía como la exposición a cocaína y la polimedicación 180 (9,17,18).

CONCLUSIONES

En pacientes con alteraciones de la conciencia y que reciben tratamiento con ácido valproico es importante solicitar niveles de amonio independiente de la presencia de otras alteraciones. En caso de tener elevados estos niveles el tratamiento de elección en la encefalopatía hiperamonémica es suspender el anticonvulsivante; si esta medida es insuficiente, requerirá manejo con carnitina 50 a 100 mg/kg descrito como el tratamiento para la intoxicación aguda por ácido valproico, uno de los diagnósticos diferenciales (19). La encefalopatía hiperamonémica es una reacción adversa grave que puede estar subdiagnósticada, y comprometer la vida de los pacientes.

Este caso nos invita a estar atentos ante las diferentes manifestaciones de neurotoxicidad en pacientes que reciben tratamiento con psicofármacos y son consumidores de sustancias psicoactivas.

REFERENCIAS

1. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Fraser MO, Banner W. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2017; 55(10):1072-1252. Doi: 10.1080/15563650.2017.1388087
2. Estrada AF, Berrouet MC, Zuluaga M, Ortiz A. Epidemiología de las intoxicaciones agudas en los servicios de urgencias hospitalarias. Medellín, Colombia. Rev. Toxicol. 2018; 35: 9-123.
3. Berrouet MC, Zuluaga M, Estrada AF, Diaz J, Gonzalez S. Utilidad de la hemodiálisis en intoxicación por anticonvulsivantes: reporte de dos casos. Rev. Toxicol. 2019; 36:138-141
4. Peña A LM, Arroyave H CL, Aristizábal H JJ, Gómez C UE. Fundamentos de medicina: Toxicología clínica. Cap. 29. Intoxicación por anticonvulsivantes: Carbamazepina, Fenitoína, Ácido valproico. 1.Ş ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2010.
5. Goodman L, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. McGraw Hill Publishing Co. Inc. New York, 2012,12th edition, 591-593.
6. Kostrouchová M, Kostrouch Z, Kostrouchová M. Valproic acid, a molecular lead to multiple regulatory pathways. Folia Biol (Praha). 2007; 53(2):37-49.
7. Sztajnkrycer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. J Toxicol Clin Toxicol. 2002; 40(6):789-801. Doi: 10.1081/clt-120014645
8. Kearney, Thomas E. Chapter 153. Valproic Acid. Poisoning & Drug Overdose, 6e Ed. Kent R. Olson. McGraw Hill, 2012, Disponible en: https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&sectionid=42069967.
9. Berrouet MC, Chica V. Anticonvulsivantes. En: Guías para el manejo de emergencias toxicológicas. Ministerio de Protección Social. Organización Panamericana de la salud. Convenio 344 de 2016. Bogotá, junio 30 de 2017.
10. Cano A, Hernández O, González C, Amariles P. Encefalopatía hiperamonémica asociada a ácido valproico por posible sinergismo con fenobarbital y topiramato: comunicación de tres casos. Farmacia Hospitalaria. 2012; 36(5), 441-442. Doi: 10.1016/j.farma.20.09.005

11. Rao M. Neurological prinicples In. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. McGraw-Hill 11th Edition. New York, 2017. Disponible en: https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2569
12. Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, et al. Diagnosis of reversible causes of coma. Lancet. 2014; 384(9959):2064-76. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62184-4.
13. Berrouet MC, Pino-Ramos NE., Castro-Botero M., Gómez-Calzada UE. Alteración del estado de conciencia en el paciente intoxicado. Medicina UPB. 2017; 36(1):71-79. https://Doi.org/10.18566/medupb.v36n1.a09.
14. Rupasinghe J, Jasinarachchi M. Progressive encephalopathy with cerebral oedema and infarctions associated with valproate and diazepam overdose. J Clin Neurosci. 20; 18:710.
15. Rico-Mesa JS, Rico-Mesa MA, Berrouet MC. Ischemic stroke related to acute consumption of cocaine [Internet]. CES Med. 2017; 31(2):207-14. Disponible en: https://revistas.ces.edu.co:443/index.php/medicina/article/view/3879
16. Chicharro AV, de Marinis AJ, Kanner AM. The measurement of ammonia blood levels in patients taking valproic acid: looking for problems where they do not exist?. Epilepsy Behav. 2007; 11(3):361-6. Doi: 10.1016/j.yebeh.2007.06.015.
17. Carr Russell B, Shrewsbury K. Hyperammonemia due to valproic acid in the psychiatric setting. Am J Psychiatry. 2007; 164(7):1020-7. Doi: 10.1176/ajp.2007.164.7.1020.
18. Hamer HM, Knake S, Schomburg U, Rosenow F. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate. Neurology. 2000; 54(1):230-2. Doi: 10.1212/wnl.54.1.230.
19. Glatstein M, Bonifacio Rino P, de Pinho S, Scolnik D, Pivko-Levi D, Hoyte C. Levocarnitine for the Treatment of Valproic Acid-Induced Hyperammonemic Encephalopathy in Children: The Experience of a Large, Tertiary Care Pediatric Hospital and a Poison Center. Am J Ther. 2019; 26(3):344-349. Doi: 10.1097/MJT.0000000000000706.

Revista Facultad Ciencias de la Salud Universidad del Cauca

Vol 23 No. 2 / Julio 2021

Artículo de reflexión

Los niños frente al conflicto social: una perspectiva desde la psiquiatría infantil

Children facing social conflict: a perspective from child psychiatry

Claudia Patricia Guzmán L.[1]

Después de escuchar las historias de David y Laura, intento interpretar como nuestros niños y adolescentes perciben la realidad social que vivimos día a día en nuestro departamento y quizá en otras regiones del país. David creció con sus abuelos, luego de que sus padres se separaron. Tiene tan solo 14 años, su rutina preferida es salir a marchar en las jornadas de protesta, en el marco del paro nacional. Durante la entrevista, relata: "mi familia no quiere que salga tanto a la calle, pero yo me siento bien, hay peligro, pero tengo mi parche y entre todos nos cuidamos, en este país no hay futuro para nadie, ni estudio, ni trabajo, ni un salario que alcance, mi abuelo tiene una pensión que no alcanza, si uno se muere, al menos hizo algo importante, por eso no hay miedo" (1).

Más tarde ingresa a la consulta Laura, ella tiene 9 años, relata que en las noches tiene pesadillas y no duerme bien, me pregunta ¿usted cree que los policías son malos?, mi papá es policía, me miraba como esperando un comentario. En ese momento empecé a analizar que sus certezas, así como las de tantos niños provienen de sus historias familiares, del quehacer pedagógico que interactúa con su pensamiento infantil, del barrio en el que habitan, si son campesinos, indígenas, estudian en colegios privados o públicos, son producto de sus interacciones y las relaciones de su cotidianidad.

1 Universidad del Cauca, Departamento de Pediatría, Facultad Ciencias de la Salud, Médica Pediatra. Popayán, Colombia.

Como citar este artículo: Guzmán CP. Los niños frente al conflicto social: una perspectiva desde la psiquiatría infantil. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2021;23(2): 64-66. https://doi.org/10.47373/rfcs.2021.v232.2063

Más allá de los factores biológicos, genéticos o de su bioquímica cerebral, el ambiente puede determinar reacciones y juicios, que interaccionan con sus propias historias de vida; en esa caja negra de cada individuo donde la complejidad del drama social deja huellas. Cuantas veces, nuestras palabras como padres, educadores, profesionales de la salud, en el inmenso valor discursivo representan para ellos una validación de sus sentimientos y emociones, ayudan a acrecentar sus incertidumbres, hostilidades, sentimientos de discriminación, angustia y pueden atenuar o incrementar sus pulsiones de muerte (1).

En los últimos años, todos los colombianos, adultos y niños, hemos sido saturados de información de la protesta social en las redes sociales, generando preocupación, confusión y desesperanza por doquier (2). Es inevitable no vislumbrar de forma desoladora el panorama de nuestro país, con toda la ola de destrucción y violencia que se ha generado desde muchos sectores, desatando reacciones de odio y rencor. Como adultos hacemos nuestras propias disertaciones acerca de los hechos y los diversos actores del conflicto, en contraposición, cuando observamos a los niños escolares, su preocupación vital consiste en tener un espacio lúdico, contar con sus cuidadores y expresar a través del juego sus emociones, así se unen nuestros niños en espacios donde confluyen diferentes ideologías, niños citadinos, de procedencia rural, de diversas etnias, culturas, sin vestigios de odio de clases.

¿En qué momento aprenden a odiar, a discriminar, a violentar? Quizás sus historias de vida puedan ser influenciadas por nuestro discurso, cada vez que lanzamos como adultos comentarios despectivos hacia grupos minoritarios, dejándonos permear del rencor que llevamos ante la pobreza y la desigualdad, haciéndolos partícipes de la expresión emotiva de nuestros pensamientos, replicando cada frase y comentario, que sin fundamento recopilamos del inmenso repertorio que nos proporcionan las redes sociales. Desatando escenarios conflictivos desde el mismo entorno familiar, donde incluso los miembros de una misma familia se confrontan por sus ideales políticos o sociales; los menores son espectadores silenciosos de la violencia, de cada palabra expresada y cada actitud que asumimos, donde damos un valor cuantitativo y no cualitativo a muchos aspectos de la vida, dando más importancia al tener, que al ser. Desconociendo los principios morales, por ejemplo, si un rico o un pobre roban, los dos son ladrones, que la violencia está mal independientemente de quien la ejerce, que el trabajo honrado debe recibir un salario justo y que podemos reclamar nuestros derechos, mientras no se violenten los derechos de los demás, realidades desdibujadas en el sentir de nuestros jóvenes.

En este mundo de incertidumbre, donde gestionar el pliego de peticiones de los paros, resolver los problemas de corrupción y desigualdad social no está en nuestras manos, por lo menos debemos propender por utilizar nuestro único recurso personal: el lenguaje. Este debe ser inclusivo, sin términos peyorativos, evitando transmitir a nuestros hijos, pacientes y conocidos comentarios llenos de odio, proporcionado desde el hogar espacios de reflexión, diálogo, de protección a la vida y la dignidad humana, evitando replicar los métodos violentos y el odio de clases.

Esta transformación exige un cambio individual, donde seamos capaces de acoger, orientar y resignificar el sentido de la vida de nuestros jóvenes, reconstruir sus ideales, crear fortalezas ante la adversidad. Esto permite activar mecanismos de resiliencia, rechazando todas las formas de violencia contra nuestros niños, niñas y adolescentes, para que puedan construir su futuro desde las bases. Ojalá con el mejor soporte familiar y social posible y no fruto de experiencias traumáticas; nuestros niños no deben experimentar una inocencia interrumpida por la crueldad y la falta de empatía (3).

Que el sentido de vivir no se pierda y sea la muerte quien cobre valor ante la desesperanza y la confusión, validada por el grupo social que cataloga como héroes a tantos jóvenes que sacrifican su vida en medio de la lucha por el cambio. Que no sean los más pequeños y aún -los no nacidos- quienes terminen como víctimas inocentes de la intolerancia (2). Es trabajo de todos escuchar las narrativas que plantean nuestros niños, ayudar a sanar sus heridas, propiciar espacios de diálogo, de escucha y de inclusión.

REFERENCIAS

1. Berenstein I. La Noción de Vínculo. En: Berenstein, editor. Del ser al hacer: curso sobre vincularidad. 1Ş ed. Buenos Aires: Paidós; 2007. p. 105-124.
2. Hazaki C. Modo cyborg. Niños, adolescentes y familias en un mundo virtual. 1ª ed. Buenos Aires: Editorial Topía; 2019.
3. Kaes R. Un singular plural. El psicoanálisis ante la prueba del grupo. 1ª ed. Buenos Aires: Editorial Amorrortu; 2010.
4. Bastos A, Czalbowsky S, Páez E. El reto de la psicoterapia en internet. 1ª ed. Madrid: Editorial Psimatica; 2017.

Revista Facultad Ciencias de la Salud Universidad del Cauca

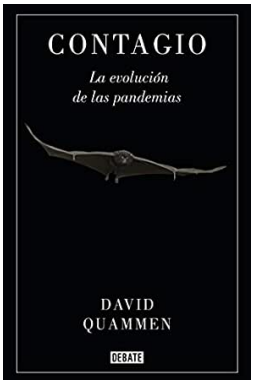
Vol 23 No. 2 / Julio 2021

Reseña de libros

"Contagio, la evolución de las pandemias" de David Quammen

"Spillover" from David Quammen

Mario Delgado Noguera[1]



"Lo único que se mueven más rápido que los virus son los datos"

Como humanos, caer en cuenta de manera global que somos uno de los innumerables organismos vivos de la Tierra es clave para entender que estaremos en plena convivencia entre todos, por lo que es necesario el respeto a los límites con otras especies en un planeta finito.

El libro de David Quammen (1) apunta a este hecho cuando escribe en nueve capítulos la aparición, el estudio y la investigación de las epidemias recientes. Las epidemias no han ocurrido por el mero azar, como humanos hay algunos factores que podemos controlar y prevenir. Aunque las predicciones en este campo son delicadas y son aproximaciones al mundo real, dada la rápida evolución de los virus y las condiciones vitales que persisten tal como si viviéramos en la infinitud –algunos en la opulencia y el consumo, la mayoría en la pobreza–, hay que tenerlas en cuenta para evitar sorpresas como la actual pandemia. Es necesario pensar de manera distinta de cómo se ha venido viviendo hasta ahora y ser conscientes de la vulnerabilidad como especies y de la huella de carbono que dejamos en el día a día. La salud del planeta viviente es una sola, no solo es la salud de los humanos.

El libro muestra al autor también como un rastreador global que viaja por los continentes en busca de los indicios y de las labores de campo de aquellos equipos de personas y científicos que se han dedicado, de una manera que desconoce generalmente el público, a estudiar en terreno, y por medio de los avances en la genética molecular, las epidemias producidas por microorganismos, tanto virales como bacterianas. Es lo que corresponde

1 Universidad del Cauca, editor asociado de la Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca.

al área de las zoonosis, aquellas enfermedades humanas que se trasmiten desde los animales o desde una cadena de reservorios animales, como posiblemente ocurre con la enfermedad pandémica COVID-19. Para ello viaja del África tropical al suroeste asiático, confronta a los investigadores de Europa y Norteamérica, e ilustra con los métodos el estudio de las zoonosis.

Quammen inicia sus relatos escribiendo no solo datos técnicos, sino que lo hace de manera asequible con la calidez que da la curiosidad de la exploración científica y que muchas veces se oculta. Lo que escribe a veces toma el cariz de una novela policiaca que avanza con pistas sutiles para descubrir el origen de las epidemias. Pasan por sus capítulos las zoonosis producidas por los virus Hendra, el mortífero ébola, el SARS, el HIV-2 y el SIDA, y por otros microrganismos como las especies de Plasmodium de la malaria, la rickettsia de la psitacosis y la escurridiza bacteria de la enfermedad de Lyme. Termina con un apéndice sobre el virus SARS-CoV2, causante de la actual pandemia, porque el libro se estaba finalizando justo a finales de 2019, cuando estos virus posiblemente saltaron o se derramaron desde una especie de quirópteros, ya que su coronavirus, que no les causa enfermedad, compartía su genoma en 96% con el SARS-CoV2 de los humanos.

También cita a San Francisco de Asís, cuando dice que los humanos somos inseparables del mundo "natural", que ahora, a la fuerza, caemos en cuenta es el único que hay en el mundo. Por la acción humana, el conjunto de ecosistemas que se invaden y destruyen, tal como los bosques tropicales y otros espacios como lo que pasa de manera desaforada en la Amazonía colombiana, se desorganizan, por así decirlo. En estas circunstancias, microrganismos como los virus se ponen en contacto con animales que no estaban en relación hasta entonces. Los virus encuentran un ambiente y circunstancias propicias para hacer su "salto" entre especies, y por lo tanto la aparición de nuevas zoonosis y posiblemente pandemias como la que actualmente padecemos.

Las estadísticas de los países, según varias fuentes y considerando el subregistro y los excesos de mortalidad que se registran, indican que la actual enfermedad del COVID-19 ha causado más de 15 millones de muertes en el mundo.

El libro de Quammen, en el contexto globalizado e interrelacionado, es un llamado de atención, una alerta temprana para que los gobiernos actúen conjuntamente en el cuidado del ambiente, incrementen los presupuestos de investigación y de la salud pública, fortalezcan las entidades globales que vigilan la aparición de nuevas zoonosis y no escamoteen con posturas oportunistas la conciencia de que, en el contexto del capitalismo extractor y destructor de ecosistemas, vendrán nuevas epidemias.

Recientemente, sin embargo, hay esperanza. El *Washington Post* recalca la necesidad de una respuesta rápida ante las zoonosis emergentes. Menciona a Michael Ryan, de las Emergencias sanitarias de la OMS, quien ha dicho que lo único que se mueve más rápido que los virus son los datos, y el mundo debería aprovechar eso. Se han creado tres centros relacionados con las alertas y la investigación de las epidemias, uno en Berlín y otros dos en Estados Unidos, por la CDC y la Fundación Rockefeller. Estas iniciativas son producto de las lecciones que ha dejado la actual para estar preparados para la siguiente.

REFERENCIAS

1. Quammen D. Contagio: La Evolución de las pandemias. Barcelona: Debate; 2020.

Revista Facultad Ciencias de la Salud Universidad del Cauca
Vol 23 No. 2 / Julio 2021

Agradecimientos a los evaluadores del año 2021

Thanks to the reviewers of the year 2021

REVISTA VOLUMEN 23 #1 2021

Roberth Ortiz
Cristian Camilo Molina
Gladys Muñoz
Jorge Figueroa
Carolina Puente
Olga Prado
Regina Victoria Plaza Rivera
David Andrés Muñoz
Carlos Priarone
Lia Jiménez Ramírez
William Ordoñez
Soledad Garzón

REVISTA VOLUMEN 23 #2 2021

Juan Carlos Sarria
Rodrigo Vásquez
Ana María Velasco
Jessica María Forero
Abel Valderrama Cisneros
Diana Martínez
Carol Paredes
William Martínez
Victoria Niño
Rosa Amalia Dueñas
Arnulfo Orobio Quiñones
Gustavo Adolfo Angel
Oscar Camilo Pantoja

Nuestros más sinceros agradecimientos.