

CIENCIA & SALUD UCIMED



Revista Bimestral

Diciembre 2022 - enero 2023
Volumen 6 / Número 6
ISSN 2215 - 4949

www.revistacienciaysalud.ac.cr



¡Felices fiestas!



*¡Gracias por confiar en nosotros
para hacer realidad tus
proyectos!*

CRÉDITOS

Dirección Editorial.

Editor en jefe: Dr. Sebastián Ospina Henao
Directora editorial: Licda. Kathya Arrieta Moreira

Consejo de Redacción.

Lic. Alexis Carvajal Vargas
Dr. Daniel Salas Camacho
Dra. Eva Diana Quirós Orozco
Lic. Giovanni Garita Meneses
Dra. Giuliana Elizondo Vicenzi
Licda. Jeannette Zúñiga Quesada
Dr. José Sprok Tromp
Dr. Julio Mora Campos
Dra. Karla Mora Rodríguez
Dra. María del Carmen García González
Dr. Yader Sandoval Hidalgo

Comité Científico Asesor.

Dra. Adriana Bolaños Carpio
Dra. Adriana Estrada Norza
Dr. Adrián Guzmán Ramírez
Dra. Carla Subiros Castresana
Dra. Carmen Di Mare Hering
Dra. Idalia Valerio Campos
Dra. María José Morales Calderón
Dra. Maria Luisa Ávila Agüero

ÍNDICE

- Uso de Levosimendán en Insuficiencia Cardíaca Aguda e Insuficiencia Cardíaca Crónica Avanzada: revisión de evidencia.....7
- Síndrome de Leigh: Revisión bibliográfica..... 19
- Epidemiología Del Cáncer De Hígado En Costa Rica Años 1990 -2014, Una Revisión Bibliográfica..... 29
- Depresión en el adulto mayor: factores de riesgo y manejo el primer nivel de atención.....37
- Lesión Pulmonar aguda producida por transfusión sanguínea o TRALI, Revisión de tema..... 43
- Control de la glucosa y peso mediante una intervención intensiva de los estilos de vida en personas con diabetes..... 51
- Caracterización por microscopía electrónica de barrido de mascarillas de protección respiratoria utilizadas por la población costarricense en la época de la pandemia COVID-19..... 71
- Preformulación teórica de un producto natural antifúngico a partir de extractos obtenidos de las hojas del árbol Pleodendron costarricense..... 83

Uso de Levosimendán en Insuficiencia Cardíaca Aguda e Insuficiencia Cardíaca Crónica Avanzada: revisión de evidencia.

Use of Levosimendán in Acute Heart Failure and Advanced Chronic Heart Failure: evidence review..

Andrea González Quesada¹, Alexa Badilla Casasola², Alejandra Arroyo Quirós³, Douglas Gutiérrez Castro⁴

1, 2 y 4 Médico Asistente General, Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital Monseñor Sanabria Martínez, Puntarenas, Costa Rica.

3 Médico especialista en Medicina Interna. Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital Monseñor Sanabria Martínez, Puntarenas, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Andrea González Quesada andregq26@gmail.com

RESUMEN

Recientemente ha aparecido un nuevo grupo farmacológico de inotrópicos positivos denominado sensibilizadores al calcio y cuyo principal exponente es el levosimendán, que es un inodilatador que se caracteriza por su inotropía positiva, vasodilatación y cardioprotección; mecanismo de acción único que lo diferencia de todos los demás fármacos inotrópicos. Además, cuenta con el metabolito activo, OR-1896, que le permite mantener sus efectos terapéuticos por varios días, aun después de finalizada la infusión.

Actualmente se han demostrado sus efectos potenciales para manejar la insuficiencia cardíaca aguda y la insuficiencia cardíaca crónica avanzada, aportando una nueva opción para los pacientes cuando la terapia convencional no está siendo efectiva en el control de la enfermedad.

En la actualidad, ensayos y estudios clínicos han demostrado que el Levosimendán ofrece beneficios potenciales, que mejoran de forma significativa los síntomas y disminuyen la probabilidad de hospitalizaciones e internamientos. Además, se ha declarado el único fármaco inotrópico asociado a una mejor supervivencia.

Palabras clave: Levosimendán; insuficiencia cardíaca; inodilatador; cardioprotector; OR-1896.

ABSTRACT

A new pharmacological group of positive inotropes has recently appeared called calcium sensitizers and whose main exponent is levosimendán, which is an inodilator characterized by its positive inotropy, vasodilation and cardioprotection; unique mechanism of action that differentiates it from all other inotropic drugs. In addition, it has the active metabolite, OR-1896, which allows it to maintain its therapeutic effects for several days, even after the infusion is finished.

Cómo citar:

González Quesada, A. P., Badilla Casasola, A. ., Arroyo Quirós, M. A., & Gutiérrez Castro, D. M. Uso de Levosimendán en Insuficiencia Cardíaca Aguda e Insuficiencia Cardíaca Crónica Avanzada. Revista Ciencia Y Salud, 6(6). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i6.432>

Recibido: 27/Ene/2022

Aceptado: 16/Nov/2022

Publicado: 19/Dic/2022



Its potential effects to manage acute heart failure and advanced chronic heart failure have now been demonstrated, providing a new option for patients when conventional therapy is not being effective in controlling the disease.

Currently trials and clinical studies have shown that Levosimendán offers potential benefits, significantly improving symptoms and reducing the probability of hospitalizations and admissions. In addition, it has been declared the only inotropic drug associated with better survival.

Keywords: Levosimendán; heart failure; inodilator; cardio protective; OR- 1896.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad cardiovascular (1) y se asocia con una calidad de vida comprometida, mal pronóstico y altos costos para la seguridad social (2). Como consecuencia se han estudiado y desarrollado múltiples fármacos para estabilizar y aliviar los síntomas, intentando así mejorar la calidad de vida y supervivencia de los pacientes (3).

Clasificación de los Inotrópicos (Álvarez y Feldman):

Clase I: Agentes que aumentan el AMP Cíclico

- a) Agonistas B-Adrenérgicos (catecolaminas), Isoproterenol, Noradrenalina, Adrenalina, Dopamina, Dobutamina.
- b) Inhibidores de la Fosfodiesterasa. (Milrinone, Amrinone, enoximona, piroximona)

Clase II: Agentes que afectan las Bombas y Canales de la membrana celular (Digoxina).

Clase III: Agentes que modulan el ciclo del Calcio.

- a) Liberación de Inositol trifosfato
- b) Aumento de sensibilidad al Calcio por parte de las proteínas contráctiles.
(Levosimendán)

Clase IV: Mecanismos múltiples

(Pimobendan, vesnarinone)

En los últimos años se ha brindado una consideración especial a un nuevo grupo de fármacos inotrópicos positivos, entre los cuales se destaca el Levosimendán, medicamento que cuenta con un mecanismo de acción único (4).

Esta droga fue desarrollada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada desde el año 2000(1,4) y estuvo disponible inicialmente como tratamiento de uso exclusivo en la unidad de cuidados intensivos (5).

Fue en el año 2014 cuando se empezó a utilizar en unidades de atención médicas intermedias como tratamiento intermitente o de dosis repetitivas (5).

Sin embargo, debido a la recurrencia de la descompensación aguda y las consecuentes re- hospitalizaciones de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica avanzada (ICCA), el levosimendán comenzó a usarse en reiteradas ocasiones en un mismo paciente, lo que estimuló el estudio de este fármaco en este nuevo ámbito (6).

El levosimendán es un sensibilizador de canales de calcio y realiza una función de apertura de los canales de potasio (3,4,5,7) dependiente de adenosín trifosfato (ATP), que además tiene propiedades vasodilatadoras periféricas y cuenta con una sólida evidencia de eficacia y seguridad.

En la actualidad, ensayos y estudios clínicos han demostrado que el Levosimendán ofrece beneficios potenciales, que mejoran de forma significativa los síntomas y disminuyen la probabilidad de hospitalizaciones e internamientos (3,4). Además, el levosimendán se ha declarado como el único fármaco inotrópico asociado a una mejor supervivencia (3).

En esta revisión analizamos la evidencia clínica y el uso del levosimendán en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda (ICA) e ICCA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en la cual se utilizaron artículos desde el 2013 hasta el 2019. Fueron seleccionado de bases de datos como PubMed, Medline y en el registro Cochrane Central de ensayos clínicos. Se utilizaron palabras de búsqueda como “Levosimendán,” “insuficiencia cardiaca”, “síndrome coronario” y “péptidos natriuréticos”. Se seleccionó un total de 15 artículos tanto de revisión como de experimentación en idioma inglés.

Definición de Insuficiencia Cardíaca Crónica Avanzada

Criterios HFA para IC crónica avanzada

1. Síntomas graves y persistentes de insuficiencia cardíaca NYHA (New York Heart Association) clase III o IV.

2. Disfunción cardíaca severa, definida por:

-Fracción de eyección ventricular izquierda reducida $\leq 30\%$.

-Falla aislada del ventrículo derecho.

-Anomalías graves de la válvula no operables.

-Anomalías congénitas.

Valores de péptido natriurético tipo B (BNP) o de la porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) persistentemente altos (o en aumento) y datos que muestren disfunción diastólica grave o anomalías estructurales del VI.

3. Episodios de congestión pulmonar o sistémica que requieren altas dosis de diuréticos intravenosos (o combinaciones de diuréticos) o episodios de bajo

gasto que requieren inotrópicos o fármacos vasoactivos o arritmias malignas que causan >1 visita no planificada u hospitalización en los últimos 12 meses.

4. Deterioro grave de la capacidad de ejercicio con incapacidad para hacer ejercicio o bajo 6MWT (<300 m) o pVO_2 ($<12-14$ ml/kg/min), que se estima que es de origen cardíaco.

Además de lo anterior, la disfunción de órganos extracardíacos resultante de insuficiencia cardíaca (p. ej., caquexia cardíaca o disfunción hepática o renal) o hipertensión pulmonar tipo 2 puede estar presente, pero no es obligatorio.

Los criterios 1 y 4 se pueden cumplir en pacientes que tienen disfunción cardíaca (como se describe en el criterio 2), pero también tienen una limitación sustancial causada por otras afecciones (por ejemplo, enfermedad pulmonar grave, cirrosis no cardíaca o, más comúnmente, enfermedad renal con etiología mixta).

Mecanismo de acción del levosimendán

Se han identificado al menos tres mecanismos de acción principales (1,3,4):

1. Inotropismo positivo
2. Vasodilatación
3. Citoprotección cardíaca

El levosimendán interactúa con la troponina C cardíaca, causando con su unión un incremento de la sensibilidad en las fibras de la troponina C al calcio libre iónico, lo que a su vez, prolonga la interacción entre la troponina C y la troponina I (3,6).

Con esto se obtiene un aumento en la contractibilidad cardíaca sin aumentar el calcio libre iónico (7,8) e implica que los cardiomiocitos utilicen menos energía (7,9), ya que la reinicialización del calcio aumenta el gasto de ATP y representa el 30% de la energía consumida por el cardiomiocito durante el ciclo de contracción-relajación (4).

-Esta característica diferencia al levosimendán de los demás agentes inotrópicos (3,4) que pueden incluso llevar el calcio a concentraciones letales en los miocitos cardíacos. Esta elevación del calcio intracelular se ha relacionado con remodelación cardíaca, arritmias y aumento del consumo de oxígeno (3).

-Además, el levosimendán ha demostrado, incluso, ser superior a la dobutamina en lo que respecta a la eficiencia miocárdica (4), índice que considera la función contráctil del ventrículo izquierdo.

-La vasodilatación se logra por medio de la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP en el músculo liso vascular (3,6,8).

-El levosimendán logra una dilatación arterial coronaria, periférica y de la circulación pulmonar, pero a su vez causa venodilatación del sistema portal y safeno, concluyendo en una reducción de la precarga y poscarga ventricular derecha (3).

-En general, el levosimendán aumenta el volumen sistólico, el flujo sanguíneo coronario y el índice cardíaco y reduce la presión de la cuña capilar pulmonar (6,7,8).

Por último, se supone que la apertura de los canales de potasio dependientes al ATP en las células cardíacas ejerce un efecto cardioprotector (3,4,8).

-La evidencia sugiere que esta apertura logra reducir la producción de radicales libres dentro de las células, lo que proporcionaría protección contra las condiciones estresantes del tejido y, disminuiría la destrucción celular y la estimulación de producción de marcadores de respuesta inflamatoria (3).

-Esta droga ha demostrado no solo reducir los niveles de factor de necrosis tumoral- α e interleucina-6, sino también los de sFas y Fasligand, factores proapoptóticos que se logran mantener disminuidos significativamente por largos períodos de tiempo (10). Es decir, el levosimendán tendría efectos antiestrés y antiinflamatorios (4).

Farmacocinética y farmacodinámica

La vida media del levosimendán es de 1.3 horas (10), sin embargo, durante el metabolismo de esta droga, un 5% del fármaco se convierte en el metabolito activo OR-1896 (3).

El OR-1896 es comparable con la droga original en lo que respecta a los efectos hemodinámicos y farmacológicos, pero a diferencia del levosimendán, la vida media de eliminación de este metabolito activo se extiende a aproximadamente 80 horas, proporcionando así sus efectos terapéuticos durante varios días, aun después de la interrupción del levosimendán (2,3,6,7,9,10); y a diferencia de la dobutamina no está asociado a taquifilaxia (6).

No se ha encontrado evidencia de que se desarrolle tolerancia o disminución del efecto del levosimendán incluso después de infusiones de 48 horas de duración (8).

Por el contrario, sus efectos hemodinámicos, sobre el gasto cardíaco y la presión de la cuña capilar pulmonar, persisten durante al menos una semana, después de una infusión de levosimendán durante 24 horas (10).

Otro dato destacable es que los efectos hemodinámicos de esta droga no se ven alterados por el uso concomitante de betabloqueadores (8,11). Ni la edad ni el género influyen en las respuestas del organismo al levosimendán (11). La farmacocinética de esta droga tampoco se altera en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal (3).

Levosimendán en el tratamiento ICA

Se han realizado múltiples estudios del levosimendán, como tratamiento de la ICA, que respaldan su beneficio, eficacia y seguridad (3).

En el ensayo REVIVE II, se evaluó la evolución de 600 pacientes descompensados, y se demostró que este fármaco logra proporcionar un alivio sostenido de los síntomas (3,5,10), disminuir la necesidad de terapia de rescate y acortar las estancias hospitalarias de individuos internados por esta patología (3,9).

Hay que considerar que con su uso hubo mayor frecuencia de hipotensión y fibrilación auricular; no se debe omitir que este estudio utilizó una dosis de bolo inicial y se sospecha fue la causante del aumento de dichos efectos adversos (3).

En el ensayo RUSLAN, con 504 pacientes, se confirmó que el levosimendán disminuye la incidencia de muertes o empeoramientos de la IC a las 24 horas. Además, hay menos mortalidad a los 14 y 180 días (3,4,9) de pacientes que desarrollaron IC sintomática, no controlada con terapia convencional, dentro de los 5 días posteriores a un infarto agudo de miocardio. También, se concluyó que a mayor dosis de levosimendán mayor riesgo de hipotensión o isquemia cardíaca (3,4).

El estudio SURVIVE (ensayo clínico con la mayor comparación directa de levosimendán frente a la dobutamina en la ICA, 1327 pacientes) evidencia que existe una supervivencia mayor en pacientes con historia de ICA descompensada, utilizando levosimendán en lugar de la dobutamina (3,4,9). Además, la mortalidad

fue significativamente más baja en los pacientes con levosimendán y terapia betabloqueante de manera concomitante (9). Un subanálisis de este estudio sugiere que el levosimendán puede aliviar la congestión hepática en pacientes con ICA descompensada, ya que esta droga mejoró la función ventricular derecha (10).

Por último, en el estudio LIDO, los pacientes que utilizaron levosimendán como parte de su tratamiento pasaron significativamente más días fuera del hospital y tuvieron mayor supervivencia que los pacientes que se trataron con dobutamina (9,11).

Según expertos, el levosimendán debe considerarse como una alternativa a los agentes adrenérgicos en todos los pacientes que son tratados de manera crónica con betabloqueadores o en pacientes con gasto urinario insuficiente a pesar del uso correcto de diuréticos (9).

Levosimendán en el tratamiento del Síndrome Coronario Agudo (SCA)

El uso del levosimendán después de un infarto agudo de miocardio secundario a isquemia coronaria puede disminuir el aturdimiento. Distintos estudios han demostrado que el uso de esta droga posterior al SCA mejora la reserva de flujo coronario y de la relajación isovolumétrica, disminuye la presión arterial pulmonar y la presión de llenado, y reduce el tamaño del infarto de miocardio después de la oclusión coronaria aguda (4). Así lo constata Sonntag, et al., en su ensayo donde concluye que, en pacientes con síndrome coronario agudo, un bolo de 24 Qg / kg de levosimendán durante 10 min después de la intervención coronaria percutánea, induce reducciones en el número de segmentos hipocinéticos en el ventrículo izquierdo y aumenta la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, lo que apoya que el levosimendán contrarreste el aturdimiento postisquémico (4).

Por otra parte, en el estudio SURVIVE se constató menor mortalidad a los 31 días con el uso del levosimendán posterior a un infarto agudo de miocardio, en comparación con el tratamiento con dopamina (9).

Levosimendán en el tratamiento de shock cardiogénico (SC)

Fuhrmann, et al., en su ensayo, encontró que el levosimendán como terapia complementaria para el shock cardiogénico refractario, el cual se define como una presión arterial sistólica ≤ 90 mm Hg, un índice cardíaco de $\leq 2,0$ litros/min/m² y evidencia de insuficiencia de órganos diana a pesar de tratamiento optimizado, mantenía efectos hemodinámicos similares a la enoximona; sin embargo, la supervivencia a los 30 días fue significativamente superior con el uso del levosimendán (69% vs. 37%; $p = 0.023$) y este grupo requirió menos uso de dobutamina y/o noradrenalina para mantener la perfusión tisular. Además, la muerte por insuficiencia orgánica múltiple se produjo solo en el grupo de enoximona (4).

Por otra parte, en pacientes con infarto agudo al miocardio y shock cardiogénico refractario, el tratamiento suplementario con levosimendán resultó ser más efectivo que el uso de norepinefrina, dobutamina e incluso la colocación de bomba de balón intraaórtico, ya que el levosimendán obtuvo mayor reducción de la resistencia vascular sistémica y mayor mejoría de la hemodinamia, así como del índice cardíaco y el índice de potencia cardíaca; sin existir diferencias en la presión arterial media (4).

Levosimendán en el tratamiento de la ICCA

Diferentes metaanálisis han demostrado una mejor supervivencia en los pacientes con ICCA, con el uso de levosimendán (3,5), en contraste a la experiencia con la dobutamina que ha evidenciado una mayor mortalidad de estos pacientes (1,5), a pesar de su mejoría en el estado funcional de la NYHA (5).

Otro dato que respalda el uso del levosimendán, en lugar de la dobutamina, es que ha demostrado no tener interacción hemodinámica adversa con los beta bloqueadores. Argumento realmente importante en una era en la que el uso de beta bloqueadores para IC es prácticamente absoluto (5,9). Por esta razón las guías de la

Sociedad Europea de Cardiología del 2016 indican que el levosimendán debería ser el fármaco de elección cuando se indique la inotropía en un paciente con IC tratada con betabloqueantes (8).

Por su parte, el ensayo LION-HEART y otros tres ensayos clínicos aleatorios demostraron una disminución significativa del NT-proBNP, desde el inicio de la administración de dosis intermitentes de levosimendán, en pacientes ambulatorios con IC avanzada.

-Además, se logró reducir profundamente la tasa de hospitalización y reingresos por IC y fue realmente menos probable la pérdida de calidad de vida a lo largo del tiempo (2,3,5,8). De forma adversa, existió mayor incidencia de hipotensión en estos pacientes con el uso de esta droga (3,8) sin llegar a ser estadísticamente significativo, es decir, la seguridad y la tolerabilidad del levosimendán no se vio afectada (8).

-Este estudio también reveló que el uso de levosimendán está asociado a una mayor probabilidad de mejorar, al menos, una clase funcional de la NYHA después de 6 meses de terapia (5,8), con una menor proporción de muertes al utilizar este medicamento (8).

El estudio LAICA respalda el uso del levosimendán, ya que encontró una disminución de ingresos hospitalarios por ICC descompensada aguda y una reducción de la tasa de mortalidad (3,7).

En contraposición, el estudio LevoRep, que utilizó levosimendán por un período de tratamiento de 6 semanas (además de su terapia convencional), en 120 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca avanzada (fracción de eyección menor o igual 35%, NYHA III-IV); obtuvo como resultado final que el uso de esta droga no mejoraba significativamente la capacidad funcional o la calidad de vida de estos pacientes (3), a pesar de una tendencia positiva a favor de levosimendán. Este estudio mostró una mayor supervivencia libre de eventos a largo plazo y una disminución importante de NT- proBNP en los pacientes que utilizaron este medicamento (10).

Un metaanálisis actualizado confirmó que el uso de levosimendán en estos pacientes está asociado a una disminución significativa de su mortalidad (1).

Además, un reciente ensayo, realizado en Suecia en el año 2018, muestra que el levosimendán mejora el gasto cardíaco en la ICCA y estable, secundario a un aumento en el volumen sistólico, sin alterar la frecuencia cardíaca. También, corroboró que este medicamento se asocia con una disminución significativa del NT-proBNP, sin alteración importante de la tasa de filtración glomerular (2).

Por último, se está en espera de los resultados (febrero 2020) del ensayo leoDOR, que se encuentra analizando los efectos del levosimendán durante el período vulnerable posterior al alta de una admisión hospitalaria por descompensación aguda de conocidos con ICCA. Este estudio promete confirmar la seguridad y eficacia del levosimendán como tratamiento ambulatorio en dosis intermitentes.

Levosimendán en IC con fracción de eyección conservada

El levosimendán mejora la hemodinámica y la tolerancia al ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar e IC con fracción de eyección conservada.

El ensayo HELP evaluó los efectos del levosimendán intravenoso sobre la hemodinámica y la distancia recorrida en 6 minutos (6MWD) en pacientes con hipertensión pulmonar e IC con FE conservada.

El levosimendán redujo la PCWP medida en todas las etapas del ejercicio (-3,9 3 2,0 mm Hg; $p = 0,047$). Además, dio como resultado una mejora de 29,3 m (IC del 95 %: 2,5 a 56,1; $p = 0,033$) en la 6MWD en comparación con el placebo.

El estudio concluyó que seis semanas de infusión de levosimendán una vez por semana no afectaron la PCWP del ejercicio, pero sí redujeron la PCWP incorporando datos del reposo y el ejercicio, junto con un aumento de la 6MWD.

Levosimendán y función renal

Diversos estudios han demostrado que el levosimendán posee efectos positivos sobre el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular, el consumo de oxígeno renal y la oxigenación (3,4,5,6,7,9).

Es aceptable pensar que se podría tomar en cuenta el levosimendán para el tratamiento a corto plazo del síndrome cardiorenal en la ICA descompensada (3).

Recomendaciones de uso

Insuficiencia cardíaca aguda y shock cardiogénico:

Se debe considerar el uso de levosimendán en la ICA y/o el SC, de acuerdo con las manifestaciones clínicas. En general (4):

- A. Presión arterial sistólica (PAS) > 110 mmHg (congestión pulmonar): el levosimendán podría brindar beneficios solo cuando se usa un bloqueador β , y el gasto urinario es insuficiente después de los diuréticos.
- B. PAS entre 85 y 110 mmHg (edema pulmonar agudo): es una gran opción el uso de levosimendán.
- C. PAS < 85 (hipotensión o SC): el levosimendán debe ser fármaco de elección; generalmente combinado con noradrenalina.
- D. El levosimendán puede, tanto reemplazar a otros medicamentos inotrópicos, como utilizarse en combinación con otros inotrópicos y vasopresores (4).

Es importante preferir el levosimendán a los inotrópicos adrenérgicos como terapia de primera línea para todos los pacientes con ICA que toman β bloqueadores de forma crónica y/o cuando el gasto urinario es insuficiente después de los diuréticos (4).

Insuficiencia cardíaca crónica avanzada:

Se justifica el uso de levosimendán como terapia intermitente, debido al alivio sintomático, preservación de capacidad funcional y mantenimiento de calidad de vida, que alcanza esta droga en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, cuando estos objetivos no se cumplen con la terapia convencional y/o no está disponible, no es adecuada o se está en espera de la intervención quirúrgica (5). Es decir, es una solución viable en pacientes con enfermedad cardíaca en los que se han agotado todas las demás opciones terapéuticas o se está en espera de ellas (1,6,10).

Los posibles candidatos para este tratamiento coinciden con los siguientes parámetros (5,6):

- A. Fracción de eyección ventricular izquierda <35%
- B. NYHA IV o IIIb
- C. NYHA IIIa con descompensación frecuente
- D. Presión arterial sistólica media >90 mmHg

No se debe administrar este medicamento si los pacientes presentan hipotensión severa o taquicardia, insuficiencia renal o hepática grave u hipocalcemia; historia de torsades de pointes también se ha considerado como una contraindicación (5).

En general, el objetivo de este tratamiento es, en primera instancia, la preservación de la función cardíaca cuando es utilizado como puente a la intervención definitiva, y segundo, la estabilización y bienestar del paciente como atención al final de la vida, conocido como tratamiento paliativo (6,10).

Por motivos de seguridad, tanto en ICA como en ICCA, es importante asegurarse que la PAS permanezca estable después de las 2 a 3 horas iniciado el tratamiento (3,4), por lo que se debe mantener una monitorización hemodinámica continua, que incluya electrocardiograma, presión arterial, saturación arterial de oxígeno, frecuencia cardíaca, gasto urinario y niveles de potasio y sodio, además de evaluar la función del órgano terminal: hígado, riñón, estado mental (3,4,6,10).

Otra consideración para tomar en cuenta es la posición del paciente, se recomienda que este se mantenga en la cama en posición vertical (“asiento del piloto”) (5).

Por último, antes de iniciar la infusión de levosimendán se debe corregir tanto la hipovolemia como la hipocalcemia (9).

Dosificación

Insuficiencia cardíaca aguda y/o shock cardiogénico

El levosimendán es administrado por infusión y se recomienda utilizar dosis de 0.05–0.2 Qg / kg / min por 24 horas (9).

Frecuentemente la infusión se inicia a 0.1 Qg / kg

/ min y se titula a 0.2 Qg / kg / min si la presión arterial permanece estable después de 2-3 h (9).

Una de las opciones mayormente utilizada es administrar 12.5 mg de levosimendán por 24 horas. Este es un enfoque con menor exactitud, pero potencialmente útil en ocasiones específicas (5).

No se recomienda utilizar bolos iniciales de levosimendán (4), solo deben administrarse si se requieren efectos inmediatos y la PAS es mayor a 100 mmHg (3,6) y la presión arterial diastólica mayor a 60 mmHg (3), teniendo en cuenta que este se relaciona con mayor hipotensión y riesgo de arritmias (4,6,9,10).

En el caso de shock cardiogénico, se requieren accesos venoso y arterial central, además se recomienda el uso de un catéter de arteria pulmonar para monitorizar las presiones de llenado y la producción (4).

Insuficiencia cardíaca crónica avanzada

Se recomiendan dosis de 0.05 – 0.2 Qg / kg / min durante 6 a 24 horas, cada 2 a 4 semanas (5,6,10).

La primera infusión debería iniciarse con 0.1 Qg

/ kg / min y evaluar su evolución durante las primeras 2 horas; si el medicamento es bien tolerado podría duplicarse la dosis; si, por el contrario, este no se tolera de manera adecuada se reduce a la dosis mínima y se reevalúa, si esta tampoco se tolera, se debe suspender el tratamiento (5,6).

No debe utilizarse bolo inicial (5,10)

La Sociedad Europea de Cardiología lo recomienda como clase I para el choque cardiogénico y clase II a nivel de evidencia C en pacientes con hipotensión, hipoperfusión o choque para revertir la hipoperfusión por β -bloqueadores, recomendando vigilar con un electrocardiograma por la posibilidad de isquemia o arritmias (11).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica demostraron una reducción en la mortalidad con levosimendán; este impacto es mayor en los pacientes con terapia concomitante con b-bloqueadores. La reducción en la mortalidad fue más evidente en pacientes que recibieron bolo asociado a infusión de levosimendán, en comparación con los pacientes que solo recibieron infusión (12)..

Efectos secundarios

El levosimendán es seguro y bien tolerado en pacientes con IC (3,5,8,13). El principal efecto adverso relacionado con esta droga es la hipotensión (3,4,13), mayormente significativa con el uso del bolo (8).

Otros efectos adversos que podrían presentarse, pero son significativamente menos comunes, son la cefalea y los mareos, secundarios a las propiedades vasodilatadoras de esta droga (3,9). Estos signos y síntomas son indicadores de una reducción de la dosis (5).

En algunos estudios se relacionó el levosimendán con estreñimiento, diarrea, hipocalcemia, náuseas, vómitos, infección del tracto urinario, angina, dolor en el pecho y/o isquemia miocárdica, pero ninguno de estos fue estadísticamente significativo (9).

Por último, se ha especulado un aumento en la incidencia de fibrilación atrial comparado con la dobutamina (3), lo cual no se ha evidenciado en los diferentes estudios y ensayos realizados (4,5). Incluso Landoni, et al., y Koster y col., en dos metaanálisis independientes donde consideraron 45 y 48 estudios respectivamente, no informaron aumento de ningún efecto adverso con el uso de levosimendán, a excepción de la hipotensión (4).

En algunos pacientes puede existir un aumento importante de la diuresis como resultado del tratamiento con levosimendán. Por lo tanto, se debe considerar la eliminación o reducción del diurético regular el día del tratamiento, y valorar la administración de líquido en casos necesarios (14).

En caso de sobredosis se esperarían consecuencias hemodinámicas pronunciadas, principalmente hipotensión y aumento de la frecuencia cardíaca o arritmias (15).

CONCLUSIÓN

La insuficiencia cardíaca crónica avanzada y las descompensaciones agudas ejercen un gran impacto tanto en los recursos y costos de atención médica como en términos de calidad de vida para los pacientes. Estos, a pesar de recibir todos los medicamentos científicamente avalados, en muchos de los casos no logran estabilizar su enfermedad y experimentan un deterioro clínico, la necesidad de volver a hospitalizarse y una mayor disminución en la trayectoria de su insuficiencia cardíaca.

Actualmente, el levosimendán ha demostrado ser una gran opción para el manejo de estos pacientes, tanto por sus características farmacológicas, facilidad de administración y larga vida media; por su evidencia en el beneficio clínico, mejorando significativamente los síntomas, reduciendo el número de internamientos, contando con un perfil de gran tolerancia y seguridad y siendo el único fármaco inotrópico asociado a una mejor supervivencia.

Declaración Conflicto de Interés:

Declaro que ninguno de los autores tenemos ninguna situación de conflicto de interés real, potencial o evidente, en relación con la ejecución del artículo.

Declaración de Financiamiento:

No existen fuentes de financiación públicas o privadas en la realización del presente estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silveti S Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendán treatment in advanced heart failure: An updated meta- analysis. *Int J Cardiol.* 2016; 202:138-143.
2. Najjar E Ståhlberg M Hage C et al. Haemodynamic effects of levosimendán in advanced but stable chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2018; 5,3:302-308.
3. Pashkovetsky E Aggarwal C Aronow W. Use of levosimendán in acute and advanced heart failure: short review on available real- world data. *Ther Clin Risk Manag.* 2019; 15:765-772.
4. Nieminen MS Burke M Cohen-Solal A. The role of levosimendán in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: A review and expert consensus opinion. *Int J Cardiol.* 2016; 218:150-157.
5. Delgado JF Oliva F Reinecke A. The inodilator levosimendán in repetitive doses in the treatment of advanced heart failure. *Eur Heart J Suppl.* 2017; 19(Suppl C):C8- C14.
6. Nieminen MS Fonseca C Brito D Wikström
G. The potential of the inodilator levosimendán in maintaining quality of life in advanced heart failure. *Eur Heart J Suppl.* 2017; 19(Suppl C):C15-C21.
7. Pözl G Allipour Birgani S Comín-Colet J et al. Repetitive levosimendán infusions for patients with advanced chronic heart failure in the vulnerable post-discharge period. *ESC Heart Fail.* 2019; 6,1:174-181.
8. Comín-Colet J Manito N Segovia-Cubero J et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendán in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur Heart J.* 2018; 20:1128-1136.
9. Harjola VP Giannakoulas G, von Lewinski D et al. Use of levosimendán in acute heart failure. *Eur Heart J Suppl.* 2018; 20(Suppl I):I2-I10.
10. Nieminen MS Altenberger J Bel-gal T et al. Repetitive use of levosimendán for treatment of chronic advanced heart failure: Clinical evidence, practical considerations, and perspectives: An expert panel consensus. *Int J of Cardiol.* 2014; 174:360-367.
11. 73 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008;29:2388-442.

12. 69. Huang X, Lei S, Zhu MF, Jiang RL, Huang LQ, Xia GL et al. Levosimendán versus dobutamine in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2013; 14: 400-415
13. Nieminen MS Fruhwald S Heunks LM et al. Levosimendán: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel*. 2013; 5,4:227-245.
14. Burkhoff, D., Borlaug, B. A., Shah, S. J., Zolty, R., Tedford, R. J., Thenappan, T., Zamanian, R. T., Mazurek, J. A., Rich, J. D., Simon, M. A., Chung, E. S., Raza, F., Majure, D. T., Lewis, G. D., Preston, I. R., & Rich, S. (2021). Levosimendán improves hemodynamics and exercise tolerance in PH-HFpEF: Results of the randomized placebo-controlled HELP trial. *JACC. Heart Failure*, 9(5), 360-370.
15. Metra, M., Dinatolo, E., & Dasseni, N. (2019). The new Heart Failure Association definition of advanced heart failure. *Cardiac Failure Review*, 5(1), 5-8.

Síndrome de Leigh: Revisión bibliográfica. Leigh Syndrome: Bibliographical Review.

Sofía Gamboa Miranda¹, Carlos Mario Sequeira Quesada².

¹ Médica general, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

² Médico residente del posgrado de Neurología. San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Sofía Gamboa Miranda sofigbm25@gmail.com

RESUMEN

Masculino de 68 años, con antecedentes personales patológicos de dislipidemia, El síndrome de Leigh es una enfermedad mitocondrial neurodegenerativa con manifestaciones bioquímicas y genéticas heterogéneas, caracterizado clásicamente por la tríada de regresión o disminución de la progresión del desarrollo psicomotor, hallazgos bilaterales simétricos en ganglios basales y anormalidades en la cadena respiratoria. Su inicio suele ser en los primeros dos años de vida y su progresión usualmente lleva a una muerte temprana. Su sospecha se basa en la clínica junto con hallazgos en estudios de laboratorio y de imágenes. Su diagnóstico definitivo se da con la identificación del gen mutado relacionado en el metabolismo energético involucrado. De momento no se tiene tratamiento curativo para esta patología, sin embargo, existen múltiples compuestos vitamínicos y antioxidantes que pueden ayudar a proveer una mejor calidad de vida en estos pacientes. El objetivo de esta revisión es de resumir la última información pertinente a este síndrome y proveer al clínico elementos clave para su reconocimiento y manejo.

Palabras clave: Síndrome de Leigh, Enfermedades mitocondriales, Encefalomielopatía necrotizante subaguda, Cadena Respiratoria.

Cómo citar:

Gamboa Miranda, S., & Sequeira Quesada, C. M. Síndrome de Leigh: Revisión Bibliográfica. Revista Ciencia Y Salud/10.34192/cienciaysalud.v6i6.466

ABSTRACT

Leigh syndrome is a neurodegenerative mitochondrial disease with heterogeneous biochemical and genetic manifestations, classically characterized by the triad of regression or decreased progression of psychomotor development, bilateral symmetrical findings in the basal ganglia, and abnormalities in the respiratory chain. Its onset is usually in the first two years of life and its progression usually leads to early death. His suspicion is based on the clinic together with findings in laboratory and imaging studies. Its definitive diagnosis is given with the identification of the mutated gene related to the energy metabolism involved. Currently there is no curative treatment for this pathology, however, there are multiple vitamin and antioxidant compounds that can help provide a better quality of life in these patients. The objective of this review is to summarize the latest information pertinent to this syndrome and provide the clinician with key elements for its recognition and management.

Keywords: Leigh Syndrome, mitochondrial diseases, subacute necrotizing encephalomyelopathy, respiratory chain.

Recibido: 05/Abr/2022

Aceptado: 13/Dic/2022

Publicado: 19/Dic/2022



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mitocondriales son un grupo clínico heterogéneo de desórdenes en los cuales hay un defecto en la producción de energía, específicamente en la cadena respiratoria mitocondrial (1, 2, 3, 4). Estas tienen diferentes genotipos y presentaciones clínicas que afectan individuos de todos los grupos etarios (2). Su incidencia es variable y se habla de 1 en 40000 nacimientos en algunas poblaciones (5, 6). Las poblaciones en las que se presenta con mayor frecuencia son Noruega, Islandia, Islas Faroe y Quebec, Canada (7, 8). Es un síndrome extremadamente raro en nuestra región.

Una de las presentaciones sindrómicas más comunes de enfermedades mitocondriales en niños es el síndrome de Leigh (SL), también conocida como encefalomielopatía necrotizante subaguda (9, 10). Este es un desorden neurodegenerativo con características clínicas que afectan múltiples órganos y con un riesgo aumentado de mortalidad temprana (2, 11). Es de inicio temprano y es causado por más de 95 mutaciones genéticas patogénicas en el ADN nuclear (nADN) y ADN mitocondrial (mtADN) (2). Se caracteriza por una triada de regresión o retraso en el desarrollo psicomotor, cambios específicos bilaterales en ganglios basales o tallo cerebral y un metabolismo anormal de la energía en las mitocondrias (2, 5, 10, 12). Afecta 1 de cada 40,000 nacimientos (2, 5).

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de la bibliografía actual disponible respecto a este síndrome y así proveer a los clínicos las generalidades más relevantes con respecto a la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Materiales y métodos.

En la presente revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de referencias actualizadas sobre el Síndrome de Leigh con un máximo de cinco años de antigüedad. Para ello se consultó como principal base de datos Google scholar, Pubmed, Clinical Key y se utilizaron como palabras claves: Síndrome de Leigh, enfermedades mitocondriales, encefalomielopatía necrotizante subaguda, cadena respiratoria. Se obtuvieron referencias sobre fisiopatología, manifestaciones clínicas, y tratamientos.

DESARROLLO

Fisiopatología

Las mitocondrias producen energía a través de la vía de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) (1, 11). Esto ocurre en la membrana mitocondrial interna y conlleva el paso de electrones a través de cuatro complejos que componen la cadena transportadora de electrones (CTE) (I-IV), la cual es la vía final del metabolismo aeróbico (11). Debido a esto, un error en la en algún paso de este proceso, afectaría a múltiples tejidos y órganos que son altamente dependientes del metabolismo aeróbico (3, 11). El SL puede estar asociado con deficiencias de cualquier enzima OXPHOS (2, 3, 8, 11). Las mutaciones causantes se pueden encontrar tanto en genes del nADN como en los del mtADN, ya que dentro de ambos se codifican las proteínas necesarias para el ensamblaje y funcionamiento de la cadena respiratoria (2, 3, 11). La deficiencia de cofactores de la CTE y alteraciones en el metabolismo del piruvato también son causas conocidas de SL (8, 11).

El flujo de electrones a través de la cadena respiratoria genera energía que se utiliza para transportar protones a través de la membrana mitocondrial interna (11). Este gradiente de protones, junto con el potencial de membrana mitocondrial negativo hacia adentro resultante a través de la membrana mitocondrial interna proporcionan el impulso necesario para que se lleve a cabo la síntesis de ATP por el complejo V (ATP sintasa) (Ver figura 1) (11).

La CTE consta de aproximadamente 90 subunidades diferentes las cuales forman los cuatro complejos enzimáticos y el complejo V de OXPHOS, donde el mtDNA codifica para 13 subunidades y el resto es codificado por el nADN (3, 11).

Cuando se da la transferencia de electrones al oxígeno molecular, se generan especies reactivas de oxígeno (ROS) por la fuga de electrones en los complejos I y III causando estrés oxidativo en las células (11). Los defectos de la CTE producidos por mutaciones de mtADN o nADN afectan el potencial de membrana y la síntesis de ATP, y la consecuente interrupción de esta vía hace vulnerable a las células y los tejidos al estrés oxidativo (11).

La deficiencia de OXPHOS puede provocar acidosis láctica, por la acumulación del piruvato que posteriormente es metabolizado a lactato por la enzima lactato deshidrogenasa, o transaminado a alanina por la alanina aminotransferasa, lo que lleva a un aumento de estas dos sustancias en la sangre, la orina y el líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque este hallazgo no siempre está presente (13, 14).

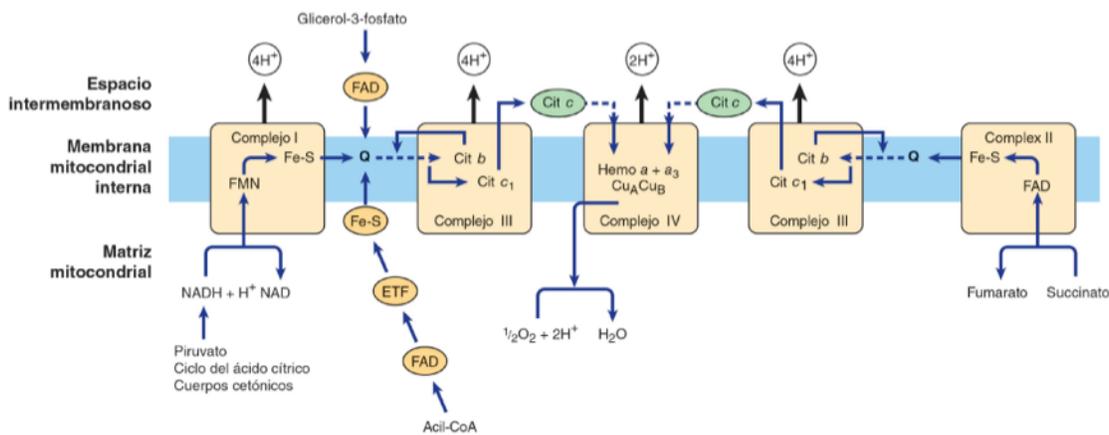


Figura 1. Cadena respiratoria mitocondrial. Fuente: Kennelly PJ, Botham KM, McGuinness OP, Rodwell VW. Flujo de electrones a través de los complejos de la cadena respiratoria, que muestra los puntos de entrada para reducir equivalentes de sustratos importantes. [Internet]. Access Medicina. McGrawHill; 2020 [citado 2022Dic13]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/book.aspx?bookid=3284>

Clínica

Aunque en el SL hay una gran heterogeneidad clínica y genética, los síntomas más prevalentes se correlacionan con la afectación de regiones cerebrales que suelen verse afectadas en imágenes (1, 5, 9, 11). Los pacientes con SL más comúnmente manifiestan una disminución progresiva de la función del sistema nervioso central por lesiones focales necrotizantes a nivel de ganglios basales, diencefalo, cerebelo o tallo cerebral (3, 4, 9, 12). El inicio del SL es usualmente desencadenado por cambios metabólicos seguidos de una pérdida de habilidades psicomotoras ya adquiridas (12).

Entre los síntomas más prominentes se encuentran debilidad, hipotonía, ataxia truncal, retraso en el desarrollo psicomotor (hasta en un 50% de los pacientes) (8), dificultades para alimentarse asociadas a disfagia, falla para progresar, problemas con la termorregulación y manifestaciones oftalmológicas, como nistagmos, estrabismo, atrofia óptica y oftalmoplejía (2, 4, 10, 11, 13, 14). Se ha visto también la presencia de crisis epilépticas (tanto generalizadas como focales) hasta en un tercio de estos pacientes (12). Además, en

pacientes con antecedentes de epilepsia, hay una mayor incidencia de exacerbaciones agudas y/o recaídas y se han asociado con una menor supervivencia y peor pronóstico (5, 11, 12).

Algunas manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central incluyen polineuropatía, miopatía, anomalías respiratorias, diabetes mellitus, baja estatura, hipertricosis, cardiomiopatía, anemia, insuficiencia renal, disfunción gastrointestinal, pérdida de la audición, retinitis pigmentosa, parálisis de pares craneales y escoliosis (8, 11).

La forma clásica del SL suele iniciar antes de los 2 años de edad, por lo que se considera una enfermedad de la infancia y de la niñez temprana (15) y suele desencadenarse por eventos agudos como una infección viral (14). En un 25% de los casos podría manifestarse en el periodo neonatal con hipotonía, epilepsia, distrés respiratorio, ataxia, acidosis láctica, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, contracturas y características dismórficas (2, 15). Más de un 50% de los casos se observan en pacientes dentro del primer año de vida, inclusive a los 6 meses de edad (5). Se ha visto que un 80.9% de los pacientes el inicio se daba antes de los 2 años de edad (5).

No existe una clasificación establecida para el inicio etario del SL, sin embargo, suele dividirse en SL de inicio temprano y SL de inicio tardío, utilizando el corte de 2 años de edad (5).

Existen diferencias en la frecuencia de síntomas cuando el inicio es temprano que cuando es tardío. Un retardo del desarrollo psicomotor es característico de casos de SL tempranos, mientras que la debilidad motora y ataxia lo son en el de inicio tardío (9, 15). La forma tardía se presenta además de manera más heterogénea con cambio en el comportamiento y síntomas psiquiátricos, deterioro intelectual, alteraciones del movimiento, cefalea, trastorno de la memoria o incluso imitando el fenotipo de esclerosis múltiple, donde en algunos casos de inicio adulto fue el diagnóstico inicial (15, 16).

El curso de la enfermedad usualmente culmina en la muerte del paciente alrededor de los 5 años, siendo la miocardiopatía (hipertrófica o dilatada), las arritmias cardíacas y la insuficiencia respiratoria de las principales causas de muerte en estos pacientes (5, 8).

Diagnóstico

Dentro de los principales estudios que se deben enviar ante una sospecha de SL, se encuentran el análisis de gases arteriales, lactato y piruvato, el perfil de glucosa y electrolitos, ya que estos permiten evaluar las posibles vías energéticas afectadas (3, 14, 15). Los pacientes con SL se pueden presentar con niveles normales o elevados de lactato y/o piruvato en plasma y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) y pueden presentarse con acidosis metabólica e hipoglicemia en estado de descompensación (3, 5, 11, 13, 14, 15).

Los perfiles de aminoácidos y ácidos orgánicos pueden dar indicios de la causa subyacente (4, 15). El perfil de aminoácidos en plasma puede mostrar alteraciones en la alanina o citrulina (14). La alanina se produce en respuesta a niveles elevados de lactato y la citrulina está disminuida en una variante específica del síndrome (15), específicamente en la mutación T8993G del mtADN (14).

El análisis de ácidos orgánicos en orina podría mostrar aciduria láctica e intermediarios del ciclo de Krebs (3, 4, 14), esto probablemente debido a la oxidación de ácidos grasos de cadena corta. Este puede revelar un patrón específico de ácidos en la orina que sugiere la vía específica afectada o incluso intermediarios del ciclo de ácidos tricíclicos, que a menudo están presentes en defectos mitocondriales (3, 4, 14). La identificación de ácido metilmalónico o ácido propiónico elevado sugiere otros tipos específicos de síndrome de Leigh o acidemias orgánicas (14).

Metabolitos específicos en el plasma, como el pirofosfato de tiamina (TPP), podría permitir un diagnóstico de deficiencia del transportador de tiamina debido a mutaciones en el gen TPK1, lo cual es una causa tratable

de SL (4, 10). En la evaluación del LCR, una dosis de tiamina libre ayudaría a investigar las deficiencias del transportador de tiamina, como SLC19A3, otra causa tratable de SL relacionada con la deficiencia del transportador de tiamina (4, 10, 15).

Los niveles de lactato representan el estado del metabolismo local siendo un hallazgo importante, ya que se relaciona sensiblemente con el metabolismo del sistema nervioso central (SNC) y es más específico que los niveles de lactato periférico que se encuentran bajo la influencia de muchos factores externos, como la forma de recolección de la muestra, el almacenamiento de material, entre otros (4, 15). Los niveles elevados también pueden identificarse en la espectroscopia, pero aún no se ha establecido la cantidad mínima que debe estar presente para ser identificada (1, 3, 4, 10, 14, 15). Sin embargo, en muchos casos asintomáticos o no diagnosticados, la espectroscopia puede mostrar una alteración precoz del metabolismo local y conducir la investigación hacia la etiología metabólica (15).

A nivel histopatológico, en el SL se observan a nivel macroscópico lesiones focales, simétricas, bilaterales y necróticas con decoloración gris-café o café-rojizas a nivel macroscópico (10). A nivel microscópico, las lesiones se caracterizan por vacuolización del neurópilo con una relativa preservación neuronal, asociada a desmielinización, gliosis y proliferación y engrosamiento vascular (1, 10).

En tejido muscular, también podría diagnosticarse una deficiencia de OXPHOS detectando la actividad deficiente de uno o más de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria (3, 11, 14). Lo más común es encontrar anomalías enzimáticas del complejo I o del complejo IV (11, 14). Esto ayudaría a guiar las pruebas genéticas moleculares posteriores de mtDNA o genes nucleares (3, 14, 15). Se suele utilizar el cuádriceps femoral o músculo sóleo, ya que por su alta demanda energética, se ven afectados frecuentemente en las enfermedades mitocondriales (5, 14). Pueden usarse fibroblastos de la piel, pero solo alrededor del 50% de los defectos de las enzimas de la cadena respiratoria identificados en el músculo esquelético también se identifican en los fibroblastos de la piel (14, 15).

Sin embargo, las biopsias musculares representan un procedimiento invasivo y esta no siempre es obligatoria para el diagnóstico, debido a que si el fenotipo clínico y bioquímico son altamente sugestivos de una determinada mutación, se debe realizar primero el análisis genético (3).

Las neuroimágenes típicamente muestran hiperintensidades simétricas en T2 en resonancia magnética (RM) de los ganglios basales y/o tallo cerebral y en TAC se observan como hipodensidades (3, 10, 14). Igualmente, la sustancia blanca, el tálamo, médula espinal y cerebelo pueden verse afectados (3, 5, 12, 15, 17). En el caso de T1, suele mostrar hipointensidad en las zonas anormales en T2, aunque, pueden observarse algunas zonas de hiperintensidad, así como cierto realce. Se ha visto además en T1 postcontraste una afectación selectiva del globo pálido con realce (15, 20). Se ha visto especialmente una afectación del estriado, sin embargo esto no es patognomónico del SL (6, 17). Estos hallazgos se relacionan directamente con la disfunción en la fosforilación oxidativa y a una generación menor de ATP (3). Las neuronas con mayor demanda de energía cuando hay una disminución de la reserva funcional de ATP desencadena una cascada de estrés que culmina en gliosis y vacuolación de tejido neuronal (18).

Además de la RM convencional, se debe realizar espectroscopia de resonancia magnética de protones (MRS). Un pico de lactato en las áreas involucrada o en el LCR son característicos enfermedad mitocondrial y se ha demostrado que se correlaciona bien con otros marcadores de diagnóstico (3, 14, 15). Además, la determinación del lactato del SNC por MRS puede ser más sensible que la medición del lactato sérico (14).

Otro hallazgo descrito en los estudios de imágenes funcionales de pacientes con SL, es un aumento del flujo sanguíneo en episodios agudos, especialmente en el cuerpo estriado (18). Aún se desconoce exactamente la causa específica de este fenómeno, aunque se cree que durante los episodios agudos del SL, la falta

de energía en las células afectadas desencadena una cascada de eventos destinados a aumentar el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno a las partes más exigentes del cerebro (18).

Análisis genético

Debido a la alta heterogenicidad fenotípica y genética de este síndrome, encontrar el defecto genético específico patológico puede ser complejo (1, 4, 9, 11). Hasta la fecha se han identificado más de 75 genes causales (11). El uso de la secuenciación de próxima generación (NGS, next generation sequencing), análisis del exoma completo (WES, whole exome sequencing) y el análisis bioinformático, han permitido descubrir gran cantidad de genes relacionados con el SL (4, 11). Los defectos genéticos nucleares asociados con la deficiencia del complejo I son los más frecuentes y las variantes patogénicas de NDUFS1 o NDUFS4 son los genes más afectados en la deficiencia de este complejo (2, 4).

En algunos casos, los pacientes pueden mostrar una combinación reconocible de rasgos característicos de síndromes mitocondriales específicos, lo cual sería motivo para indicar el análisis de la secuencia del gen sospechoso (3). Sin embargo, esto no es lo más común, por lo que tradicionalmente se debían secuenciar individualmente genes candidatos seleccionados basándose en la sospecha clínica y bioquímica (3, 4).

Sin embargo, en un estudio reciente de Lee et al. no se encontró una correlación significativa entre el fenotipo y el genotipo en los casos de SL analizados y en general no hay muchos estudios de cohortes grandes de correlaciones genotipo-fenotipo (4). Por lo que aún hay mucho por descubrir con respecto a la patogenia del SL, lo cual da oportunidad para realizar más estudios para en un futuro poder desarrollar opciones de tratamiento curativo y diseñar posibles estrategias terapéuticas.

Tratamiento

De momento no hay tratamiento curativo para el SL, ya que ningún tratamiento puede revertir el daño instaurado (5, 11, 19). Se han estudiado tratamientos cuyo objetivo consiste en mejorar la sintomatología, evitar la progresión de enfermedad, la descompensación clínica y mejorar la calidad de vida (5, 19). Estos buscan apoyar las vías alternativas de producción de energía, disminuir el estrés oxidativo, eliminar los metabolitos tóxicos y estabilizar u optimizar los complejos respiratorios mitocondriales residuales (19). Gran parte del tratamiento consiste en el manejo de la acidosis, las crisis convulsivas y la distonía. La acidosis se puede tratar con bicarbonato de sodio o citrato de sodio; ñas crisis epilépticas se tratan de acuerdo al perfil del paciente y las crisis ya sean focales o generalizadas (evitando el ácido valpróico y barbitúricos, ya que afectan la cadena respiratoria); la distonía se trata con benzhexol, baclofeno, tetrabenazina o gabapentina; en casos refractarios con toxina botulínica (14, 21).

Se han desarrollado medicamentos que suplen componentes de la cadena respiratoria como coenzima Q (CoQ10), que administra aceptores de electrones artificiales como la vitamina C y K, y administra metabolitos y cofactores como carnitina, tiamina y riboflavina (5, 19).

En el caso de la tiamina, uno de sus transportadores está codificado por el gen SLC19A3, el cual se encuentra afectado en casos de SL y sus mutaciones pueden conducir a la enfermedad de los ganglios basales sensible a la biotina (BBGD) (9). La biotina es cofactor de las carboxilasas mitocondriales, incluida la piruvato carboxilasa y la tiamina es un cofactor de las α -cetoácidos deshidrogenasas, incluido el complejo piruvato deshidrogenasa (PDHC) (19). Diversos estudios han probado la suplementación conjunta de biotina y tiamina, donde se ha visto mejoría clínica, radiológica y una posible prevención del deterioro en pacientes con mutaciones en dicho gen (4, 9). Esto especialmente en tratamiento con altas dosis, en ciertos casos en combinación con otros medicamentos y suplementándose lo antes posible (4, 9).

En pacientes con SL, se han reportado casos con resultados prometedores para un tratamiento con derivados sintéticos de la coenzima Q10, la idebenona y el EPI-743 (2, 9, 11). La idebenona se ha utilizado principalmente

como tratamiento para la neuropatía óptica hereditaria de Leber, pero se ha probado como tratamiento para el SL y se ha visto que posee una mejor absorción (11). Se cree que el EPI-743 tiene mejores propiedades farmacológicas y es más potente que la propia coenzima Q10 y se ha mostrado prometedor en la reversión de la SL en pacientes con diferentes mutaciones del ADNmt (2, 11). Sin embargo, se necesitan realizar estudios aleatorizados con doble ciego para valorar de una mejor manera su efectividad.

En pacientes con SL que presentan crisis epilépticas, también es necesario considerar fármacos antiepilépticos (15), evitando los fármacos antes mencionados (ácido valpróico y barbitúricos). El tratamiento con biotina ha mostrado mejoras en la ataxia y convulsiones en pacientes con deficiencia de biotinidasa producto de mutaciones en el gen *BTD* (9, 12).

Se ha observado una mejoría en los síntomas de enfermedades mitocondriales con el inhibidor del mTOR (mammalian target of rapamycin), Rapamicina (2, 11). Se cree que esta actúa induciendo un cambio metabólico de la glucólisis al metabolismo de los aminoácidos, reduciendo la acumulación de intermediarios glucolíticos (2, 11).

Sin embargo, la rapamicina posee efectos adversos que son importantes para considerar, como la inmunosupresión, la hiperlipidemia y la disminución de la cicatrización de heridas (2). Además, actualmente no está claro si la inhibición de mTOR sería beneficiosa para todos los pacientes con SL (2). Se necesitan más estudios para conocer en detalle los mecanismos involucrados, lo que a su vez es crucial para el desarrollo de otros fármacos más seguros que inhiban mTOR sin efectos adversos (2).

La mayoría de la evidencia de los tratamientos de SL se basa en reportes de casos y series de casos, lo cual genera una tendencia a que se publiquen los casos que responden al tratamiento (9). Sin embargo, estos ayudan a reconocer ciertas variantes genéticas de SL que responden muy bien a los tratamientos, lo cual puede ayudar a guiar el desarrollo de futuras terapias y ensayos clínicos (9).

En algunos defectos del metabolismo mitocondrial, cambios dietéticos como una dieta restringida en valina y la dieta cetogénica son parte del tratamiento (8, 15). También, la dieta cetogénica, la cual consiste en que el organismo utilice cuerpos cetónicos en lugar de glucosa como combustible celular (2, 9, 11, 15), mostró en estudios animales un aumento en el glutatión y en proteínas mitocondriales (11). Sin embargo, se necesitan más estudios para definir el impacto de estas alternativas en el manejo de estos trastornos (11, 15).

Por otro lado, con el desarrollo de técnicas de reproducción asistida y la terapia génica, se encuentran en desarrollo nuevas opciones de tratamiento para estas patologías (2, 15). Con estas se busca ayudar a madres conocidas portadoras de una mutación mitocondrial patogénica, para intervenir directamente en la expresión de genes en el núcleo celular o en las mitocondrias (2, 15). Esto se hace mediante la edición mtADN mutante o mediante la terapia de reemplazo mitocondrial (11). Sin embargo, muchas de estas técnicas siguen en desarrollo y requieren más estudios para obtener mejores resultados (11, 15).

CONCLUSIONES

El Síndrome de Leigh es un desorden neurodegenerativo, heterogéneo en su clínica y genéticamente, caracterizado por anomalías en la cadena respiratoria, produciendo deficiencias en la producción de energía y dando posteriormente variadas manifestaciones fenotípicas. El desarrollo de tecnología en el área de la genética ha permitido reconocer la heterogeneidad clínica y genética de esta enfermedad. Se requieren más estudios que den seguimiento a los pacientes con sospecha de dicho desorden para lograr una mejor homogeneización de la información disponible al respecto. Igualmente, de momento no se tiene una cura para este síndrome. Actualmente se utiliza un “cóctel de fármacos” para ayudar a mejorar la calidad de vida de los pacientes y aliviar sus síntomas. Este suele consistir principalmente de biotina, con o sin la adición de

tiamina (9). Aún faltan estudios que comprueben su efectividad real y de momento existen en desarrollo otras terapias cuya utilidad está por confirmarse.

Declaración de financiamiento

Este trabajo no presentó ningún tipo de financiamiento.

Declaración de conflicto de interés

Los autores no tienen conflictos de intereses financieros ni personales que puedan influir en la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mauro Y, Ueda Y, Murayama K, Takeda A. A case Report of Leigh Syndrome diagnosed by endomyocardial biopsy. *European Heart Journal - Case Reports*. 2021;5(2).
2. Chen L, Cui Y, Jiang D, Ma CY, Tse H-F, Hwu W-L, et al. Management of Leigh Syndrome: Current status and new insights. *Clinical Genetics*. 2018; 93 (6): 1131-40.
3. Chinnery PF. Primary Mitochondrial Disorders Overview. 2000 Jun 8 [Updated 2021 Jul 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
4. Lee JS, Yoo T, Lee M, Lee Y, Jeon E, Kim SY, et al. Genetic heterogeneity in Leigh Syndrome: Highlighting treatable and novel genetic causes. *Clinical Genetics*. 2020;97(4):586-94.
5. Hong C-M, Na J-H, Park S, Lee Y-M. Clinical characteristics of early-onset and late-onset Leigh Síndrome. *Frontiers in Neurology*. 2020; 11.
6. Lim AZ, Ng YS, Blain A, Jiminez-Moreno C, Alston CL, Nesbitt V, et al. Natural history of Leigh Syndrome: A study of disease burden and progression. *Annals of Neurology*. 2021;91(1):117-30.
7. Bchetnia M, Tardif J, Morin C, Laprise C. Expression signature of the Leigh syndrome French-Canadian type. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2022Feb5;30:100847.
8. Finsterer J. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. *Pediatric Neurology*. 2008;39(4):223-35.
9. Tiet MY, Lin Z, Galo F, Jennings MJ, Horvath R. Targeted therapies for Leigh Syndrome: Systematic review and steps towards a 'treatabolome'. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2021; 8(6): 855-897.
10. Walker MA, Miranda M, Allred A, Mootha VK. On the dynamic and even reversible nature of Leigh Syndrome: Lessons from human imaging and mouse models. *Current Opinion on Neurobiology*. 2022;72:80-90.
11. Bakare AB, Lesnefsky EJ, Iyer S. Leigh Syndrome: A tale of two genomes. *Frontiers in Physiology*. 2021;12.
12. Lim A, Thomas RH. The mitochondrial epilepsies. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2020; 24:47-52.

13. Ardissonne A, Bruno C, Diodato D, Donat A, Ghezzi D, Lamantea E, et al. Clinical, imaging, biochemical and molecular features in Leigh Syndrome: A study from the Italian network of mitochondrial diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1).
14. Thorburn DR, Rahman J, Rahman S. Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome and NARP. 2003 Oct 30 [Updated 2017 Sep 28]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
15. Schubert Baldo M, Vilarinho L. Molecular basis of Leigh Syndrome: A current look. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020; 15 (1).
16. McKelvie P, Infeld B, Marotta R, Chin J, Thorburn D, Collins S. Late-adult onset Leigh syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2012;19(2):195-202.
17. Alves CA, Teixeira SR, Martin Saavedra JS, Guimaraes Gonçalves F, Lo Russo F, Muraresku C, et al. Pediatric Leigh Syndrome: Neuroimaging features and genetic correlations. *Annals of Neurology*. 2020; 88(2):218-32.
18. Loiselet K, Ruzzenente B, Roux CJ, Barcia G, Pennisi A, Desguerre I, et al. Cerebral blood flow and acute episodes of Leigh Syndrome in neurometabolic disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2021;63(6):705-11.
19. Barcelos I, Shadiack E, Ganetzky RD, Falk MJ. Mitochondrial medicine therapies: Rationale, evidence and dosing guidelines. *Current Opinion in Pediatric*. 2020;31(6):707-18.
20. Chang X, Wu Y, Zhou J, Meng H, Zhang W, Guo J. A meta-analysis and systematic review of Leigh Syndrome: Clinical manifestations, respiratory chain enzyme complex deficiency, and gene mutations. *Medicine*. 2020;99(5).
21. Botham KM, Mayes PA. La cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa. In: Harper: *Bioquímica ilustrada*. 32nd ed. McGraw Hill; 2022.

Epidemiología Del Cáncer De Hígado En Costa Rica Años 1990 -2014, Una Revisión Bibliográfica.

Epidemiology Of Liver Cancer In Costa Rica Years 1990 -2014, A Literatura Review.

María Fernanda Pérez Chaves¹, Mario Esteban González Martínez², Raquel Araya Cascante³, Karla Francini Víquez Redondo⁴, Nazareth Castillo Chacón⁵

1, 3, 4, y 5 Médico general, graduada de la Universidad Hispanoamericana (UH), San José Costa Rica.

2 Médico general, graduado de la Universidad Autónoma de Centro América (UACA), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: María Fernanda Pérez Chaves fer0917@hotmail.com

RESUMEN

A nivel mundial el cáncer de hígado es uno de los tumores más frecuentes. Los reportes más recientes indican que constituye la tercera causa de muerte por cáncer. El número de casos aumenta cada día y el continente americano y particularmente nuestro país, no escapa a esta realidad.

El tipo más frecuente de las neoplasias originadas en hígado es el carcinoma hepatocelular.

En Costa Rica el cáncer de hígado no está incluido dentro de los principales tipos de cáncer con mayor incidencia, esto debido a la disminución de los casos reportados durante este período de estudio, ya que estos se reportaban principalmente por notificación obligatoria luego del diagnóstico anatomopatológico.

A nivel mundial se puede observar que representa la quinta neoplasia más común en el mundo, y la tercera causa más común de muerte relacionada con cáncer.

En Costa Rica durante el período de 1990 al 2014, se presentó una mayor afectación por cáncer de hígado en los hombres.

A diferencia de otros países la mayor cantidad de casos no está relacionada con infecciones virales, sino principalmente relacionada con NASH o hepatopatías metabólicas y consumo de alcohol.

El grupo etario con la mayor tasa de mortalidad fue la población mayor de 70 años.

La tasa general de mortalidad mostró una notoria disminución; sin embargo, en comparación con otros países latinoamericanos la tasa en Costa Rica es superior, siendo similar a la de Estados Unidos.

Las características epidemiológicas analizadas, mostraron en sus tasas una tendencia a la disminución.

Cómo citar:

CPérez Chaves, M. F., González Martínez, M. E., Araya Cascante, R., Víquez Redondo, K. F., & Castillo Chacón, N. Aspectos Epidemiológicos Del Cáncer De Hígado en Costa Rica Años 1990-2014..Revista Ciencia Y Salud, 6(6). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i6.507>

Recibido: 12/May/2022

Aceptado: 09/Dic/2022

Publicado: 19/Dic/2022



Tanto la tasa de incidencia como de prevalencia a lo largo de los 25 años de estudio mostraron cifras mayores en el sexo masculino que en el sexo femenino.

Palabras clave: Mortalidad, carcinoma hepatocelular, incidencia, prevalencia.

ABSTRACT

Worldwide, liver cancer is one of the most common tumors. The most recent reports indicate that it is the third leading cause of death from cancer. The number of cases increases every day and the American continent, and particularly our country, does not escape this reality.

The most common type of neoplasms originating in the liver is hepatocellular carcinoma.

In Costa Rica, liver cancer is not included among the main types of cancer with the highest incidence, due to the decrease in cases reported during this study period, since these were mainly reported by mandatory notification after pathological diagnosis.

Globally, it can be seen that it represents the fifth most common neoplasm in the world, and the third most common cause of death related to cancer.

In Costa Rica, during the period from 1990 to 2014, there was a greater incidence of liver cancer in men.

Unlike other countries, the largest number of cases is not related to viral infections, but mainly related to NASH or metabolic liver disease and alcohol consumption. The age group with the highest mortality rate was the population older than 70 years.

The general mortality rate showed a marked decrease; however, compared to other Latin American countries, the rate in Costa Rica is higher, being similar to that of the United States.

The epidemiological characteristics analyzed showed a downward trend in their rates.

Both the incidence and prevalence rate throughout the 25 years of study showed higher figures in males than in females.

Keywords: Mortality, hepatocellular carcinoma, incidence, prevalence..

INTRODUCCIÓN

El cáncer de hígado a nivel mundial ha aumentado en los últimos 25 años; sin embargo, la causa de esta enfermedad varía considerablemente dependiendo de la región geográfica y, en cierto grado, también de acuerdo al acceso a los servicios de salud. (1)

Por ejemplo, en Estados Unidos se dice que cada año, unos 22 000 hombres y 9 000 mujeres contraen cáncer de hígado y unos 16 000 hombres y 8 000 mujeres mueren de la enfermedad. Se informa también que en lo que respecta a estos últimos años, el porcentaje de personas que contraen cáncer de hígado ha ido aumentando. (2)

En la actualidad constituye una importante carga para la salud pública a nivel mundial. Siendo el carcinoma hepatocelular el más frecuente, al comprender un 80%-90% de los casos de cáncer primario. (3)

Las posibilidades terapéuticas que se pueden brindar a un paciente con carcinoma hepatocelular pueden ser complejas y la evolución natural de este tipo de tumor es muy variable. (4)

En Costa Rica en el año 2014 el cáncer de hígado ocupó el cuarto lugar como causa de mortalidad. (5)

Presentándose a nivel nacional un aumento notorio en la tasa de incidencia por cáncer hepático. Siendo la población adulta mayor la que presenta una mayor afectación, generando así mayor morbimortalidad en este grupo poblacional. (6)

El objetivo de este estudio es poder analizar diversos aspectos epidemiológicos como lo son la mortalidad, incidencia y prevalencia del cáncer de hígado en Costa Rica. Y así poder conocer el impacto que ha generado en la población durante el período de estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es una investigación observacional, descriptiva tipo transversal, a partir de datos secundarios. La cual se realizó mediante la recolección de datos para el cálculo de tasas de mortalidad, incidencia y prevalencia, debido al cáncer de hígado en Costa Rica durante el período de 1990 al 2014. Dichos datos se obtuvieron del Instituto de Métricas y Evaluación en Salud. (7)

Finalmente, se realizó una base de datos en Microsoft Excel para generar una matriz de tasas y variables en una hoja de cálculo que permitió producir los diferentes gráficos, y así calcular la dinámica de los diferentes aspectos epidemiológicos en el periodo de investigación.

RESULTADOS

Se puede apreciar en la figura 1: Tasa de mortalidad por cáncer de hígado, total y por sexo; en Costa Rica durante el período de 1990-2014, la cual muestra que la tasa general de mortalidad por cáncer de hígado presentó en el año 1997 una disminución, siendo la más significativa en el año 2008 con una tasa de 5,67 por 100 000 habitantes. Con una tendencia a la disminución, que se mantiene hasta finalizar en el año 2014 con una tasa de 6,14 por 100 000 habitantes.

En cuanto a la tasa del sexo masculino, se observó que esta es superior a la que presentaron las mujeres a lo largo del período de estudio.

Cabe destacar que durante este período se produjo una disminución de los casos reportados, debido a que estos se realizaron principalmente por notificación obligatoria luego del diagnóstico anatomopatológico.

Por otro lado, la tasa de mortalidad por cáncer de hígado según grupo etario indico lo siguiente, en la figura 2: Tasas de mortalidad por cáncer de hígado según grupo etario en Costa Rica, durante el período 1990-2014. En el primer grupo etario el cual va de 5 a 14 años, la tasa de mortalidad por cáncer de hígado presento una tendencia constante a la disminución, sin variaciones significativas, igualmente el segundo grupo con las edades comprendidas entre los 15 a 49 años.

El tercer grupo etario el cual va de 50 a 69 años, presento la tasa más elevada en el año 1992 la cual fue de 13,63 por cada 100 000 habitantes, presentando posteriormente una tendencia a la disminución.

Mientras que las tasas más elevadas de mortalidad por cáncer de hígado se observaron en el cuarto grupo etario, que corresponde a los mayores de 70 años, sin embargo, dichas tasas presentan una tendencia constante a la disminución.

La incidencia por cáncer de hígado muestra el siguiente comportamiento en la figura 3: Tasa de incidencia por cáncer de hígado, total y por sexo; en Costa Rica durante el período de 1990-2014. La tasa general de incidencia por cáncer de hígado, más elevada se observó en 1995 la cual fue de 7,07 con tendencia a la disminución.

Las tasas de incidencia por cáncer de hígado por sexo en Costa Rica, en el año 1995 presentaron el incremento más significativo, en los hombres la tasa fue de 8,22 y en las mujeres 6,06 por cada 100 000 habitantes.

La tendencia lineal en los 25 años de estudio tiende en ambos sexos a la disminución, pues presenta tanto en los hombres como en las mujeres una tendencia constante.

En lo que respecta a la prevalencia figura 4: Tasa de prevalencia por cáncer de hígado, total y por sexo; en Costa Rica durante el período de 1990-2014. La tasa general de prevalencia por cáncer de hígado, en 1995 presentó la tasa más elevada, la cual fue de 2,32 por cada 100 000 habitantes.

En cuanto a la prevalencia por cáncer de hígado por sexo en Costa Rica, en el año 1995 presentaron ambos sexos las tasas más elevadas, las cuales fueron de 2,45 en hombres y 2,2 en mujeres.

La tendencia lineal durante los 25 años de estudio, tanto en hombres como en mujeres es a la disminución y fue constante en ambos sexos.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En Costa Rica el cáncer de hígado no está incluido dentro de los principales tipos de cáncer con mayor incidencia, esto debido a la disminución de los casos reportados durante este período de estudio, ya que estos se reportaban principalmente por notificación obligatoria luego del diagnóstico anatomopatológico.

A nivel mundial se puede observar que representa la quinta neoplasia más común en el mundo, y la tercera causa más común de muerte relacionada con cáncer. (8)

La tasa de mortalidad en países como Chile por cáncer de hígado fue de 5 por 100 000 habitantes en 1999 (9) , mientras que en Costa Rica para ese mismo año fue de 6,64 por 100 000 habitantes, en Venezuela la tasa de mortalidad por cáncer de hígado fue de 2,62 por 100 000 habitantes en el año 2005 (10) , mientras que en Costa Rica para ese año fue de 5,94 por 100 000 habitantes, México con una tasa de 7,8 por 100 000 habitantes en el año 2013 (11) , mientras en Costa Rica, se presentó en ese mismo año una tasa de 6,15 por 100 000 habitantes.

Si se compara Costa Rica con un país más desarrollado como Estado Unidos, este último para el año 2014 presentó una tasa de mortalidad de 6,4 por 100 000 habitantes (12), mientras que en Costa Rica para ese mismo año presentó una tasa de 6,14, siendo la diferencia no muy significativa.

Los hombres fueron los que presentaron a lo largo de los 25 años de estudio, una tasa de mortalidad superior a las de las mujeres.

En un país suramericano como Chile, por ejemplo, en el año 2004 se presentó una tasa de mortalidad, en los hombres de 4 por 100 000 habitantes y en mujeres de 3,8 por 100 000 habitantes (13) en comparación con Costa Rica que para ese mismo número de habitantes en ese mismo año los hombres presentaron una tasa de mortalidad de 7,75 por 100 000 habitantes y las mujeres de 4,9 por 100 000. Mientras que en Venezuela se presentó en el año 2005 una tasa de mortalidad de 2,68 por 100 000 habitantes en los hombres y las mujeres presentaron una tasa de 2,65 por 100 000 habitantes (10); en comparación con Costa Rica que, para ese mismo año, los hombres presentaron una tasa de mortalidad de 7,29 por cada 100 000 habitantes y las mujeres una tasa de 4,77 por 100 000 habitantes. Se observa que, tanto en Chile como en Venezuela, la tasa de mortalidad de los hombres no presenta un aumento significativo en comparación con las mujeres, a diferencia de Costa Rica.

Sin embargo, los resultados obtenidos a nivel nacional son comparables con el artículo publicado por la revista médica *The Lancet* donde se muestra, que la tasa de mortalidad en varones es más alta que en las mujeres (8).

Durante el período de 1990 al 2014 en Costa Rica, las personas mayores de 70 años fueron el grupo etario que presentaron la mayor tasa de mortalidad por cáncer de hígado, mientras que los grupos etarios con menor afectación fueron los de 5 a 14 años y los de 15 a 49 años.

En México, por ejemplo, la población con mayor afectación se encuentra entre los 65 y 70 años; sin embargo, se estima que esto está cambiando, por el incremento de la población más joven afectada por el virus de la hepatitis B (14).

En un boletín estadístico realizado por la Organización Panamericana de la Salud, el grupo con mayor afectación es la población mayor de 50 años (15).

Es de gran importancia tomar en cuenta que la edad representa un factor de riesgo para la presentación de cáncer de hígado y esto a su vez se puede relacionar a una mayor exposición a agentes cancerígenos.

En este estudio se presentó una tendencia a la disminución en la tasa general de incidencia por cáncer de hígado en Costa Rica, durante el período del estudio. Lo mismo se observó en las tasas de incidencia por sexo, sin embargo, hay que destacar que la tasa de incidencia por cáncer de hígado es mayor en los hombres que en las mujeres. Dicha situación no solo se observa a nivel nacional ya que, a nivel mundial el cáncer de hígado es más frecuente en los hombres (8).

La prevalencia general por cáncer de hígado en Costa Rica, al igual que la prevalencia por sexo durante los 25 años de estudio, presentaron una tendencia a la disminución. Siendo mayor la prevalencia en hombres en comparación con las mujeres.

Anexo (ver documento adjunto)

Declaración Conflicto de Interés:

Ninguno de los autores tenemos conflicto ningún de interés que declarar.

Declaración de Financiamiento:

La revisión bibliográfica aspectos epidemiológicos del cáncer de hígado en costa rica años 1990 -2014, no requirió ningún tipo de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. La incidencia de cáncer hepático está aumentando en casi todo el mundo [Internet]. Medscape. [citado 7 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://espanol.medscape.com/viewarticle/5901980>
2. CDC - Cáncer de hígado [Internet]. 2018 [citado 7 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/cancer/liver/index.htm>
3. Tipos de Cáncer de Hígado [Internet]. News-Medical.net. 2009 [citado 12 de abril de 2018]. Disponible en: [https://www.news-medical.net/health/Types-of-Liver-Cancer-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Types-of-Liver-Cancer-(Spanish).aspx)
4. Kasper DL. Harrison principios de medicina interna. Aravaca, Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2015.
5. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/boletines-de-mortalidad-de-cancer/2789-boletin-de-mortalidad-por-cancer-2014/file> - Buscar con Google [Internet]. [citado 11 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.google.com/search?q=https%3A%2F%2Fwww.ministeriodesalud.go.cr%2Findex.php%2Fvigilancia-de-la-salud%2Festadisticas-y-bases-de-datos%2Festadisticas%2Festadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores%2Fboletines-de-mortalidad-de-cancer%2F2789-boletin-de-mortalidad-por-cancer-2014%2Ffile&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b>
6. Caja Costarricense de Seguro Social | Proyecto Cáncer [Internet]. [citado 24 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.ccss.sa.cr/cancer?v=40>
7. GBD Compare | IHME Viz Hub [Internet]. [citado 13 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
8. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. The Lancet. 6 de diciembre de 2003;362(9399):1907-17.
9. Peralta M O. CANCER DE MAMA EN CHILE: DATOS EPIDEMIOLOGICOS. Rev Chil Obstet Ginecol. 2002;67(6):439-45.
10. Negrin C, G L. Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela. Rev Venez Oncol. diciembre de 2006;18(4):269-81.
11. Gómez-Dantés H, Lamadrid-Figueroa H, Cahuana-Hurtado L, Silverman-Retana O, Montero P, González-Robledo MC, et al. La carga del cáncer en México, 1990-2013. Salud Pública México. abril de 2016;58(2):118-31.

12. Liver and Intrahepatic Bile Duct Cancer - Cancer Stat Facts [Internet]. [citado 24 de enero de 2018]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>

13. Cáncer de hígado, cada vez a menor edad [Internet]. [citado 11 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.saludymedicinas.com.mx//centros-de-salud/cancer-cervicouterino/articulos-relacionados/cancer-de-higado-cada-vez-a-menor-edad.html>

14. Valladares H H. TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CÁNCER ESOFÁGICO Y DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA MEDIANTE COLOCACIÓN DE PRÓTESIS TRANSTUMORAL POR VÍA ENDOSCÓPICA. Rev Chil Cir. agosto de 2015;67(4):360-70.

15. Boletín pag individual [Internet]. [citado 11 de mayo de 2018]. Disponible en: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:rOQq5NI6u5kJ:www.paho.org/nic/index.php%3Foption%3Dcom_docman%26view%3Ddownload%26category_slug%3Ddatos-y-estadisticas%26alias%3D647-boletin-informativo-sobre-cancer%26Itemid%3D235+&cd=5&hl=es&t=clnk&gl=cr&client=firefox-b

Depresión en el adulto mayor: factores de riesgo y manejo el primer nivel de atención.

Depression in the elderly: risk factors and management at the first level of care.

Melissa Chavarría Alvarado¹, Sigrid Cubero Garcia², Carlos Bogantes Barrantes³, Andrea Valverde Araya⁴

1, 2, 3 y 4 Licenciatura en Medicina General y Cirugía, Universidad Hispanoamericana, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Melissa Chavarría Alvarado melissachaval@hotmail.com

RESUMEN

La depresión en el adulto mayor es un problema de salud pública que ha aumentado su prevalencia y se ha convertido en foco de atención relevante debido al rápido crecimiento de la población geriátrica en los últimos 20 años. Existen diversos factores de riesgo para desarrollar esta patología como: mala red de apoyo familiar, trastornos del sueño, comorbilidades médicas subyacentes; dentro de ellas de gran peso son los trastornos que afectan la capacidad mental, los cuales en muchas ocasiones no se encuentran diagnosticados. Además, es importante señalar que la depresión no forma parte del envejecimiento, contrario a las creencias populares.

En este artículo se realiza una revisión de la literatura respecto a la depresión en lo adultos mayores enfocada en la identificación de factores de riesgo para desarrollar dicha patología y manejo por parte del primer nivel de atención, con el apoyo de las bases de datos electrónicas de los últimos 12 años.

Palabras clave: depresión, adulto mayor, factores de riesgo, comorbilidades.

Cómo citar:

Chavarría Alvarado, M. ., Cubero Garcia, S., Bogantes Barrantes , C., & Valverde Araya, A. . Depresión en el adulto mayor: factores de riesgo y manejo el primer nivel de atención. Revista Ciencia Y Salud, 6(6). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i6.522>

ABSTRACT

Depression in the elderly is a public health problem whose prevalence has increased and has become an important focus of attention due to the rapid growth of the geriatric population in the last 20 years. There are several risk factors for developing this pathology such as: poor family support network, sleep disorders, underlying medical comorbidities, including dementia and neurocognitive impairment, which often go undiagnosed. It is also relevant to point out that depression is not part of aging, contrary to popular beliefs.

In this article a review of the literature on depression in the elderly is made, focusing on the diagnosis, prognosis, risk factors for developing this pathology and management by the first level of medical care, supported by electronic databases of the last 12 years.

Keywords: depression, older adult, risk factors, comorbidities.

Recibido: 26/May/2022

Aceptado: 16/Nov/2022

Publicado: 19/Dic/2022



INTRODUCCIÓN

El envejecimiento se caracteriza por modificaciones funcionales, bioquímicas y morfológicas. Es un proceso gradual, dinámico e ineludible, en el cual los cambios observados en la disminución de las capacidades físicas asociado a factores que vinculan al individuo con la sociedad, aumentan los problemas de la salud mental (1).

Demográficamente, el cambio en servicios de salud durante los últimos años ha representado un aumento de la población de la tercera edad, la cual presenta mayor esperanza de vida, lo que ha generado un aumento en prevalencia de enfermedades crónicas y mentales como la depresión (2).

Posiblemente, la vejez es una de las épocas de la vida con mayor fragilidad afectiva, ya que el adulto mayor sufre grandes cambios a nivel de su condición física, atención asocial, además de su rol en su vida laboral con la llegada de la jubilación. No obstante, esto depende de las características de la personalidad de cada persona (3).

El adulto mayor que presenta algún trastorno depresivo aumenta su mortalidad y produce un empeoramiento de sus patologías crónicas, además de una afectación en su calidad de vida (3). Las definiciones más aceptadas para depresión son las descritas por el CIE-10: trastorno depresivo recurrente, distimia o episodio depresivo. Dentro de los principales síntomas de este episodio depresivo son: fatiga excesiva, humor depresivo, insomnio e hipersomnía, anorexia, sentimientos de inutilidad y en algunas ocasiones podría presentar ideas suicidas (4).

Se ha documentado la etiología de esta patología como de origen multifactorial al contar como un factor de gran peso la falta de apoyo familiar, el abandono, negligencia, los factores demográficos, ambientales, el deterioro físico y cognitivo (5).

En pacientes con depresión, el manejo de sus enfermedades crónicas es fundamental ya que va de la mano con el tratamiento antidepressivo y la psicoterapia, donde se ha documentado que mejora la depresión, disminuye el dolor, mejora la calidad de vida y el estado funcional y efectivo (5).

A pesar de que su prevalencia va en aumento, la depresión en el adulto mayor puede pasar como desapercibida puesto que los trabajadores del primer nivel de atención suelen recurrir inicialmente a diagnósticos orgánicos que expliquen la sintomatología presente, a pesar de que en muchos casos se trata de un trastorno depresivo crónico (5).

La depresión en adultos mayores tiene relevancia epidemiológica, social y económica por su relación con la disminución de la productividad, la calidad de vida, su gran impacto en enfermedades crónicas y la mortalidad (6).

Tanto el envejecimiento como la depresión en el adulto mayor pueden producir uno de los cuatro tipos de discapacidad que se presentan en este grupo etáreo, las cuales son: discapacidad motriz, visual y auditiva y que requieren una mayor demanda en los servicios de salud (7).

El artículo presenta como objetivo reconocer las características clínicas del trastorno depresivo en el adulto mayor para facilitar herramientas para su valoración desde el enfoque de atención primaria y de esta forma mejorar su evolución, manejo y su pronóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Para realizar esta revisión bibliográfica se hizo una búsqueda electrónica de bases de datos de 17 artículos de revistas electrónicas en diversos sitios de revisión, a saber: Pub Med, Scielo y Elsevier, además de la revisión de artículos de investigación, estudio transversal, carta al editor y revisiones de tema.

DISCUSIÓN

En el abordaje de la depresión en el adulto mayor es de suma importancia realizar acciones para mejorar sus comorbilidades, realizar actividades de prevención y brindar un tratamiento integral lo cual puede ser valorado como un índice independiente de mayor fragilidad que reduce la esperanza de vida.

También los factores psicológicos deben ser valorados y detectados de forma oportuna ya que podrían ocasionar un retraso en el proceso de rehabilitación de los pacientes.

Por otra parte, la hipertensión arterial y la enfermedad cerebrovascular como factores etiológicos de la depresión tardía en el adulto mayor contribuyen al desarrollo de daño a nivel vascular cerebral y la aparición de deterioro cognitivo de leve a moderado en el adulto mayor.

La hipertensión arterial y la enfermedad cerebrovascular también pueden producir lesiones subcorticales con alteraciones en la sustancia blanca periventricular y los ganglios que se hallan en la base del cerebro, que son provocadas por cambios vasculares en el tejido cerebral, lo que se asocia a mala adherencia farmacológica a la hipertensión arterial.

La depresión en pacientes que padecen de diabetes mellitus tipo 2 se ha relacionado con peores resultados a nivel del funcionamiento físico y menor adherencia al tratamiento farmacológico respecto a cumplimiento de regímenes estrictos. La diabetes mellitus y la depresión presenta varias hipótesis sobre su etiología y su capacidad de desmejorar el pronóstico de la depresión.

La diabetes mellitus desencadena diversos cambios bioquímicos tales como la resistencia a la insulina y cambios en las estructuras subcorticales que se asocian a cambios emocionales, los cuales alteran los neurotransmisores y empeoran el pronóstico de la depresión en un adulto mayor con dicha comorbilidad (8).

Con respecto a la reserva cognitiva y la depresión en el adulto mayor, el objetivo es lograr el óptimo funcionamiento a través de la detección temprana y la prevención del riesgo potencial de empeoramiento cognitivo.

La depresión en adultos mayores de inicio tardío se ha registrado como más severa, ya que afecta con más frecuencia la memoria, fluidez verbal y habilidades visuoespaciales.

En un estudio de metaanálisis se analizó la depresión en el adulto mayor y las conductas sedentarias, demostrando una asociación con estos comportamientos sedentarios cognitivos.

Además de las comorbilidades asociadas con la depresión en personas mayores de 60 años, también existen factores de riesgo farmacológico, los cuales se han documentado que aumentan los trastornos depresivos en esta población.

A continuación, se muestran los fármacos que se asocian con más frecuencia a depresión.

Tabla 1

-Digoxina	- Carbamacepina
-Biácidas	- Fenitoína
-Propanolol	- Antineoplásicos
-Levodopa	- Metoclopramida
-Benzodiacepinas	- Antituberculostáticos

Fuente: Jiménez MA, Sánchez NG, Sáiz RE. DEPRESIÓN Y ANSIEDAD. 2004;7.

Respecto a lo anterior, según el estudio observacional y transversal sobre la polifarmacia como factor de riesgo de síntomas depresivos en paciente geriátricos (9), se demostró una asociación significativa en los siguientes medicamentos: estatinas, agentes citostáticos, corticoesteroides, benzodiazepinas, glucósidos cardíacos, los fármacos no esteroideos antiinflamatorios, relajantes musculares, medicamentos psicotrópicos con propiedades anticolinérgicas y de acción central analgésicos.

La reserva cognitiva se encuentra asociada al funcionamiento cognitivo en la depresión, de manera que a mayor reserva cognitiva, mayor efecto protector activo para tareas que demanden la activación de procesos cognitivos, como lenguaje, atención, memoria y habilidades visoespaciales (10).

Además, al realizar una comparación de la afectación de la depresión por sexo, la depresión en el adulto mayor afecta con mayor prevalencia al sexo femenino, donde la baja escolaridad presenta un mayor impacto en la población femenina por lo que es un factor de riesgo importante (11).

RESULTADOS Y CONCLUSIÓN

Los resultados de la revisión bibliográfica nos indican la importancia que tiene para la salud pública la depresión en el adulto mayor. Se debe considerar la participación de los profesionales en salud para lograr la interacción social y familiar con los pacientes; principalmente con los adultos mayores que se encuentran en condición de abandono o negligencia. En este sentido, esta intervención promovería la integración de familiares para disminuir la incidencia de la depresión (12).

Una buena calidad de vida con mantenimiento de la independencia es un importante resultado de salud mental y física para los pacientes adultos mayores y debe ser una meta para el personal de salud.

Se puede considerar que las intervenciones psicológicas han logrado beneficios satisfactorios en este grupo etéreo, donde se ha demostrado que aprender a reconocer las circunstancias que los llevaron a padecer de depresión, pedir ayuda, confrontarlas y evitarlas, mejora su prevalencia (13).

La actividad física y recreativa para el adulto mayor es de suma importancia durante de esta etapa, ya que el cuerpo humano sufre cambios en muchos ámbitos, por lo que la práctica de actividades físicas mantiene y mejora la sensación de bienestar y salud elevando la calidad de vida.

Se ha documentado que el ejercicio como factor protector presenta reducciones significativas de la depresión en personas adultas, iniciando su actividad física a corto plazo (< 3 meses), mediano plazo (3-12 meses) y largo plazo (> 12 meses). También se destaca el efecto del trabajo de alta a baja intensidad, ambos mostraron reducción en los niveles de depresión (14).

Es de vital importancia utilizar instrumentos como la escala de yesavage (escala utilizada en el tamizaje de depresión en el adulto mayor) y específicos con mayor sensibilidad y especificidad para la correcta evaluación

integral de la depresión, así como un instrumento de medida para los síntomas afectivos del adulto mayor en las unidades de atención primaria (15).

Según la psicoterapia como forma de tratamiento en el adulto mayor, se han logrado determinar algunas causas de la depresión relacionadas con la forma de pensar que les ocasionan pensamientos de tristeza o desesperanza y que mejoraron al identificar los sentimientos y disminuir esos pensamientos mediante la reestructuración cognitiva

Además de realizar un estudio en estos pacientes, también es importante el tema de alimentación y desnutrición, ya que según un estudio, entre la asociación de la desnutrición y la depresión en el adulto mayor, se documenta el IMC como indicador, donde la depresión y pérdida de apetito tienen una relación directa con la pérdida de peso, la cual podría conducir a desnutrición, lo que aumentaría la fragilidad en este grupo de pacientes (17).

Declaración Conflicto de Interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses para la elaboración de esta revisión bibliográfica.

Declaración de Financiamiento:

Los autores declaran que la revisión bibliográfica presentada no ha sido financiada, total o parcialmente, por ninguna empresa/entidad con intereses económicos en la información expuesta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez MS, Leyva DR, Castro KP, García G. Intervención psicológica en adultos mayores con depresión. :17.
2. Méndez-Chacón E. Evaluación psicométrica de la escala de depresión de Yesavage en adultos mayores latinoamericanos: Estudios SABE y CRELES. *Interdiscip Rev Psicol Cienc Afines*. 21 de mayo de 2021;38(2):103-15.
3. Jiménez MA, Sánchez NG, Sáiz RE. DEPRESIÓN Y ANSIEDAD. 2004;7.
4. Alejandro Álvarez Rodríguez, Adulto mayor y depresión. Criterios a través de grupos focales Hospital Psiquiátrico Provincial Docente Comandante René Vallejo Ortiz. Camagüey, Cuba. 2004
5. Calderón M. D. Epidemiología de la depresión en el adulto mayor. *Rev Medica Hered*. 16 de octubre de 2018;29(3):182.
6. Pimenta AM, Mendonça R de D, Lahortiga-Ramos F, Fernandez-Lazaro CI, Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. Sedentary behaviors and risk of depression in the Seguimiento Universidad de Navarra cohort: the SUN Project. *Cad Saúde Pública*. 2022;38(2):e00076621.
7. Segura Cardona A, Cardona Arango D, Segura Cardona Á, Garzón Duque M. Riesgo de depresión y factores asociados en adultos mayores. Antioquia, Colombia. 2012. *Rev Salud Pública*. 15 de octubre de 2015;17(2):184-94.
8. Bastidas-Bilbao H. Enfermedades médicas y depresión en el adulto mayor: características comunes y relación etiológica. *Rev Psicol*. 20 de noviembre de 2014;32(2):191-218.

9. Leszek S. Polypharmacy as a risk factor for depressive symptoms in geriatric patients: an observational, cross-sectional study. :9.
10. Cancino M, Rehbein-Felmer L, Ortiz MS. Funcionamiento cognitivo en adultos mayores: rol de la reserva cognitiva, apoyo social y depresión. Rev Médica Chile. marzo de 2018;146(3):315-22.
11. Sosa-Ortiz AL, Astudillo-García CI, Acosta-Castillo GI. Determinantes asociados a depresión crónica e incidente en adultos mayores mexicanos. Gac México. 29 de enero de 2019;153(92):156.
12. Caycho-Rodríguez T, Barboza-Palomino M, Carranza Esteban RF. Prevalencia de depresión en una muestra de adultos mayores peruanos no institucionalizados. Enferm Clínica. enero de 2019;29(1):58-9.
13. Mauricio Jonis, Diana Llacta, depresion en el adulto mayor, cual es la verdadera situacion en nuestro pais, Universidad Ricardo Palma, Lima Peru, 24 enero 2013
14. Patiño Villada FA, Arango Vélez EF, Baena LZ. Ejercicio físico y depresión en adultos mayores: una revisión sistemática. Rev Colomb Psiquiatr. junio de 2013;42(2):198-211.
15. Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú, Runzer-Colmenares FM, Castro G, Merino A, ..., Diaz G, et al. Asociación entre depresión y dependencia funcional en pacientes adultos mayores. Horiz Méd Lima. 30 de junio de 2017;17(3):50-7.
16. Marianne Sims Rodriguez, Daymaris Ramirez Lyva, Katia Perez Castro, Karel Gomez Garcia, Intervención psicológica en adultos mayores con depresión, Puerto Padre, Las Tunas. Cuba, 23 junio del 2017
17. Elizabeth Perez Cruz, Diana Cecilia Lizarraga Sanchez, Maria del Rosario Martinez Estevez, Asociación entre desnutrición y depresión en el adulto mayor, Hospital Juarez de Mexico, 7 enero 2014

Lesión Pulmonar aguda producida por transfusión sanguínea o TRALI, Revisión de tema.

Transfusion-Related Acute Lung Injury or TRALI, topic review.

Antony Orozco Barquero ¹.

¹ Microbiólogo Laboratorio Clínico, Hospital Dr. Tomás Casas Casajús, Ciudad Cortés, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Antony Orozco Barquero tony1187@hotmail.com

RESUMEN

TRALI o Lesión Pulmonar aguda producida por transfusión sanguínea es un síndrome clínico caracterizado por cursar con hipoxemia aguda y edema pulmonar (no cardiogénico) que ocurre durante o después de la transfusión de algún hemoderivado. Es una de las principales causantes de muerte relacionadas con una transfusión sanguínea. Adicionalmente ha sido clasificada en tipo I y II, donde la principal diferencia radica en que en el tipo II se incluyen pacientes con factores de riesgo para la aparición de SDRA.

Se ha propuesto que debe haber dos eventos para que se desarrolle. La condición clínica del paciente ha empezado a ser considerada como factor de mucha importancia en el desarrollo del síndrome. La investigación del cuadro permite manifestar que cualquier estado inflamatorio, sea cual sea la causa, cursa como el primer evento necesario para que se desarrolle el síndrome en estudio. El segundo evento involucrado es la transfusión sanguínea que tenga presencia en altos volúmenes de anticuerpos antígenos leucocitarios humanos (HLA), de tipo I o II, así como los anticuerpos contra los aloantígenos neutrofílicos humanos (HNA).

Palabras Clave: TRALI, transfusión sanguínea, edema pulmonar, lesión pulmonar aguda.

ABSTRACT

TRALI or Transfusion-related acute lung injury is a clinical syndrome characterized by acute hypoxemia and pulmonary edema (non-cardiogenic) that occurs during or after the transfusion of some blood product. It is one of the leading causes of death related to blood transfusion. It has also been classified into type I and II, where the main difference is that type II includes patients with risk factors for the appearance of ARDS.

It has been proposed that there must be two events for the syndrome development. The clinical condition of the patient has begun to be considered as a factor of great importance in the development of the syndrome. The investigation of the pathology allows to state that any inflammatory state, whatever the cause, is the first event necessary for the development of the syndrome in study. The second event involved is blood transfusion that has the presence of high volumes of antibodies against

Cómo citar:

Orozco Barquero, A. Aspectos generales de Lesión Pulmonar aguda producida por transfusión sanguínea o TRALI. Revista Ciencia Y Salud, 6(6), <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i6.534>

Recibido: 17/Jun/2022

Aceptado: 16/Nov/2022

Publicado: 19/Dic/2022



human leukocyte antigens (HLA), type I or II, as well as antibodies against human neutrophilic alloantigens (HNA).

Keywords: TRALI, blood transfusion, pulmonary edema, acute lung injury.

INTRODUCCIÓN

La Lesión Pulmonar aguda producida por transfusión sanguínea (transfusion related acute lung injury o TRALI, por sus siglas en inglés) es un síndrome clínico que se presenta como hipoxemia aguda y edema pulmonar agudo de origen no cardiogénico que ocurre durante o posterior a la transfusión de algún hemocomponente. Como tal, fue reportada por primera vez en 1951 por Barnard, en un paciente que, según describió, murió luego de una transfusión por una reacción aguda pulmonar (1,2). Sin embargo, fue reconocido como un síndrome clínico distinto hasta en 1983 (3,4).

Esta complicación representa una severa amenaza para la vida de las personas sometidas a este procedimiento, pues es uno de los principales causantes de muerte relacionadas con una transfusión sanguínea. Al punto de ser el motivo más frecuente de muertes relacionadas con la transfusión sanguínea durante 3 años consecutivos en EE. UU. y la segunda en el Reino Unido (5). La mortalidad estimada de este síndrome se presume alrededor del 1 al 10% de los casos, y una de las causas principales radica en el hecho que no se cuente con una terapia específica que pueda revertirla (6). Este cuadro tiene como característica que ocurre en las primeras 6 horas posteriores a la transfusión de algún hemocomponente (7).

En TRALI, los hemocomponentes transfundidos actúan como disparadores de una respuesta inflamatoria en la vasculatura pulmonar del receptor. Se produce una salida de fluidos del torrente sanguíneo a través de fugas en la pared endotelial y posterior acumulación en los alveolos, lo que trae como consecuencia una falla respiratoria aguda que es potencialmente fatal (8).

Metodología:

Para la realización de este artículo se hizo una revisión de la bibliografía disponible a la fecha, en la base de datos de acceso libre y especializada en las ciencias de la salud PubMed. Para la búsqueda de estudios relacionados con el tema de interés, se empleó la opción PubMed Advance Search Builder de la base de datos, con el término TRALI. Se incluyeron en la búsqueda únicamente los artículos que se pudieran revisar de manera libre y se encontraran disponibles de manera completa. Se tomaron en cuenta solamente los artículos que estuvieran incluidos en revistas digitales con un Digital Object Identifier System (DOI).

Presentación Clínica

Existen dos tipos de TRALI, el tipo I y tipo II. El tipo I se caracteriza por un inicio agudo del cuadro, con hipoxemia en valores de PO_2/FiO_2 independiente del PEEP (presión respiratoria positiva) o con saturación de oxígeno menor a 90% respirando aire ambiente, además de edema pulmonar que se manifiesta con la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales, evidentes en la radiografía de tórax, sin evidencia de origen cardiogénico ni de hipertensión atrial izquierda. Otros signos importantes son el inicio en las primeras 6 horas post-transfusión de algún hemoderivado, así como la no existencia de lesión pulmonar aguda previa a la transfusión, ni la presencia de síndrome de distrés respiratorio agudo (9).

En el TRALI tipo II se incluye a los pacientes con factores de riesgo para la aparición de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), en los cuales su estatus respiratorio esté estable en las 12 horas previas a la

transfusión, pero el mismo se deteriora, hecho relacionado a una transfusión y empieza a presentar los hallazgos descritos en el TRALI tipo I (10,11).

Diagnóstico diferencial

La sobrecarga circulatoria asociada a transfusión (transfusion associated circulatory overload, TACO) es una reacción a la transfusión de sangre, que cursa con disnea aguda por distrés respiratorio, edema pulmonar con infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, la que por todo lo anterior se debe diferenciar del TRALI. Como diferencia, el TACO presenta evidencia de origen cardiogénico o balance de fluidos positivo, así como fallo cardíaco izquierdo, hipertensión y taquicardia (1,3,12). El TACO se presenta hasta doce horas posterior a la finalización de la transfusión sanguínea, el paciente debe presentar compromiso respiratorio agudo o que empeore, o bien edema pulmonar agudo o un empeoramiento del que ya presentaba si es ese el caso. El paciente debe presentar factores de riesgo propios, como ejemplo, fallo cardíaco o renal, lo que de inicio permite diferenciarlo del TRALI, ya que los pacientes que lo desarrollan tienen como factores de riesgo primario el presentar sepsis o una transfusión masiva (13).

Hay, además una serie de manifestaciones que presenta el paciente que permite hacer un diagnóstico diferencial entre estos dos cuadros. El tipo de fluido en el edema pulmonar, siendo un transudado en TACO y exudado en TRALI. Otro hallazgo importante es el aumento en el Péptido natriurético B (PNB) en el TACO, que muestra en este, valores superiores a 1200 pg/mL; mientras que se mantiene en valor normal en TRALI. En TACO se presenta hipertensión, un balance de fluidos positivo, lo que lleva a un aumento de peso en el paciente, además de encontrarse una buena respuesta a los tratamientos diuréticos, en TRALI no se da ninguno de estos hallazgos, encontrando, al contrario, hipotensión en el paciente.

El mecanismo de acción propuesto, que hace que se desarrolle el cuadro clínico en TACO es una acumulación de fluido en la vasculatura pulmonar, lo que lleva a un aumento de la presión hidrostática y extravasación de fluido a los alveolos y tejidos (13).

La neumonía, así como causas no infecciosas de edema pulmonar, entre las que figuran neumotórax, aspiración de contenido gástrico, embolismo pulmonar o hemorragia intra-alveolar también deben ser descartadas.

Las reacciones inmunológicas inmunes, independientemente del historial médico del paciente también deben ser tomadas en cuenta al momento de hacer un posible diagnóstico diferencial (14).

Incidencia

La incidencia de este síndrome se ve afectada por el subregistro de casos, pues no se sospecha del mismo cuando se presenta (15). En Estados Unidos se presenta una incidencia de uno en cada 5000 transfusiones. En Europa se ha informado inclusive una menor incidencia, oscilando alrededor de 1 caso por cada 29,000-270,000 unidades transfundidas (5,16,17).

En un estudio reciente llevado a cabo por Investigadores de la Universidad de Stanford, Estados Unidos, muestra datos que son de mucho interés, no solo a la hora de establecer la incidencia de estos eventos, sino en la construcción de herramientas que puedan conformar un sistema de información, notificación y prevención de estos. Se encontraron discrepancias cuando contrastaron el reporte de estos eventos en la base de datos de pacientes del Hospital Universitario versus los que fueron informados a la base de datos del Banco de Sangre, y entre la dos anteriores y los que finalmente fueron confirmados por el equipo de medicina transfusional, además, quedó demostrado un subregistro de eventos pos-transfusionales en la base de datos de los pacientes incluso después de que se contase con un diagnóstico confirmado y se haya realizado la debida comunicación de los mismos por parte del equipo de medicina transfusional (18).

Ante esos resultados, similares a los obtenidos en otras investigaciones, se nota la necesidad de brindar mayor capacitación a las personas que acompañan a los pacientes durante la transfusión, acerca de la importancia del reporte de cualquier evento, así como brindar conocimiento de las diferentes reacciones adversas como consecuencia de una transfusión sanguínea. Ese aumento en las facultades de este personal es fundamental para disminuir ese subregistro, lo que permitiría obtener información valiosa oportunamente, llevando a una mejora en el diagnóstico preciso de cada evento y una mejor atención a los pacientes que los experimenten luego de una transfusión (18).

Una de las principales causas del bajo registro de estos casos lo constituye el hecho que, por muchos años, hubo poco consenso en la definición del cuadro y sus manifestaciones.

Se ha estimado que la mortalidad por TRALI ronda entre el 1 y 10% de los casos en que se presenta, convirtiéndose en la causa más frecuente de muerte relacionada con una transfusión sanguínea en los Estados Unidos de América (5,19).

Fisiopatología

Normalmente, un modelo de dos eventos es considerado para representar la fisiopatología del TRALI. El primer evento está relacionado con la condición clínica del individuo, mientras el segundo evento es dado por factores presentes en el hemocomponente transfundido.

Existen datos que sugieren que ese primer evento requerido para el desarrollo de TRALI lo constituye un estímulo inflamatorio en el estado del paciente previo a recibir la transfusión. Este estado inflamatorio en el cual que se sugiere que los lipopolisacáridos juegan un papel fundamental para su desarrollo, potencia la expresión de antígenos leucocitarios humanos (HLA) en el endotelio pulmonar.

Una activación proinflamatoria del endotelio pulmonar unido a un estado inflamatorio del paciente parece ser indispensable para que el aumento en la expresión de HLA sea suficientemente para que el TRALI sea inducido (20).

Cirugías recientes, trasplantes de hígado, hemorragias postparto, malignidades o trasplantes autólogos de células, fumado, abuso actual del licor, están incluidos entre esos factores predisponentes (21).

Varios trabajos de investigación han demostrado que el TRALI se presenta con mucha mayor frecuencia en pacientes en estado crítico, normalmente en unidades de cuidados intensivos cuando se compara con pacientes de hospitalización general.

Estudios realizados en Canadá muestran que el 38% de todos los casos de TRALI incluidos en los mismos, tenían en común una cirugía previa como justificación de las transfusiones realizadas (22).

La cirugía cardíaca y la enfermedad cardiopulmonar presentan alto riesgo de desarrollo del síndrome, además de una alta mortalidad asociada. Los pacientes ancianos constituyen otro grupo de alto riesgo.

Por otro lado, existe evidencia de factores genéticos que también constituyen factores de riesgo, específicamente de mutaciones asociadas con proteínas inflamatorias como la enzima convertidora de angiotensina (18).

Las concentraciones altas de interleucina 8 (IL-8) detectadas en el plasma pretransfusión en pacientes, han mostrado ser un factor de riesgo per se para el desarrollo de TRALI (20).

En resumen, cualquier estado inflamatorio, sea cual sea la causa, se convierte en el primer evento necesario para que se desarrolle el síndrome en estudio, y fisiológicamente resulta en la preparación de los neutrófilos y otras células en el posterior suceso (11).

El segundo evento involucrado es la transfusión sanguínea. Se ha descrito que pacientes que requieren ser transfundidos con una alta cantidad de unidades tiene un riesgo mayor de verse afectados por el TRALI.

Han sido identificados una serie de factores de riesgo relacionados propiamente con la transfusión. El primero de ellos es el recibir altas cantidades de plasma que provengan de donantes femeninas, especialmente de mujeres que hayan estado embarazadas. Diferentes estudios han documentado una reducción en la incidencia de TRALI cuando se usa plasma predominantemente obtenido de donantes masculinos (23,24).

La presencia en altos volúmenes de anticuerpos anti-antígenos leucocitarios humanos (HLA), de tipo I o II, así como los anticuerpos contra los aloantígenos neutrofilicos humanos (HNA) han sido altamente relacionados con TRALI (25).

El aumento en la expresión de moléculas de HLA tipo I, ocasionado por el estado inflamatorio antes mencionado ocasiona un incremento en la unión de anticuerpos anti-HLA. Esta unión ocasiona una respuesta inmune aumentada, generando un aumento en la migración transendotelial de los neutrófilos (20).

Los anticuerpos presentes en el donante son los que principalmente se encuentran asociados a la incidencia de este cuadro, no obstante, se han obtenido datos en los que se muestran que se produjo TRALI por anticuerpos presentes en la sangre del receptor de la transfusión (26).

El daño provocado en la membrana alveolocapilar por esta inmunización de los neutrófilos es señalado como el principal causante del edema pulmonar y la posterior hipoxemia. Los neutrófilos, por su baja capacidad de modificar su forma (baja capacidad de deformación) y por su tamaño igual o mayor que el diámetro capilar, tienen un tránsito irregular y lento por el lecho vascular pulmonar. La presencia de anticuerpos en los hemocomponentes transfundidos se unen a los neutrófilos y causa aglutinación de estos, ocasionando que queden atrapados en la microvasculatura pulmonar. Dichos neutrófilos estimulados por los anticuerpos leucocitarios liberan radicales oxidantes, entre otros estímulos que llevan a un daño en las células del endotelio capilar pulmonar, ocasionando un aumento en la permeabilidad vascular y la concomitante salida de líquido y proteínas al alveolo. (5,27).

Por su papel en la respuesta inmune, se puede inferir que el complemento podría jugar un papel importante en la patogénesis de TRALI, sin embargo, estudios al respecto han obtenido resultados no concluyentes, a pesar de que lo consideran posible (7).

Por otro lado, estudios sugieren que las plaquetas presentes tanto en el receptor como en el donador pueden tener un papel patogénico en los cuadros de daño pulmonar, incluido TRALI o en SDRA, sin embargo, su participación es limitada (28).

Como dato adicional, se han reportado casos de TRALI causados por transfusión de plasma convaleciente por Covid-19, el cual de inicio se considera seguro, pero no se debe descartar como fuente de activadores de la reacción que lleva al TRALI (29).

Prevención

La leucorreducción evita que el receptor de la donación desarrolle anticuerpos anti HLA y HNA. La implementación de este procedimiento, introducido universalmente desde el año 2000 se ha reflejado en la disminución de hasta un 83% en la incidencia de TRALI, dato obtenido en estudios retrospectivos que comparan esa incidencia a partir de datos previos y posteriores a la implementación de la leucorreducción (17).

Las políticas de exclusión de donantes también han sido implementadas, especialmente de mujeres multíparas que han estado expuestas durante sus embarazos a antígenos leucocitarios paternos, que producen con mucha más frecuencia anticuerpos contra HLA que contra HNA. La probabilidad de desarrollar anticuerpos anti HLA aumenta con la cantidad de embarazos, encontrándose en el 14,6% de las donantes que han tenido uno o dos embarazos y en el 26,3% de las multíparas (30). Las personas que hayan recibido una transfusión previa también figuran entre los donantes excluidos.

La detección y exclusión de donadores en los que se detecten anticuerpos anti HLA y HNA, evita la exclusión innecesaria de donantes femeninas que serían donadores que no representen riesgo para los receptores de sus componentes sanguíneos, sin embargo, esta posibilidad no está disponible en la mayoría de los bancos de sangre de nuestro país.

De la misma forma la manipulación de los hemocomponentes, principalmente el lavado de glóbulos rojos consigue eliminar todos los mediadores implicados patología del TRALI, no obstante, estos procedimientos son caros, no se encuentran al alcance de todos los bancos de sangre y consumen una gran cantidad de tiempo, que no está disponible en la mayoría de los casos donde se necesite el hemocomponente de urgencia (5-17).

Manejo y tratamiento

Actualmente se carece de un tratamiento específico para el TRALI. Los cuidados de soporte en función de las necesidades y condición del paciente dictan el manejo que se le vaya a dar. Estas incluyen soporte con oxígeno, ventilación no invasiva o uso de ventiladores mecánicos en caso de ser necesario. El uso de diuréticos no está recomendado pues puede llevar a hipotensión.

Ante la sospecha temprana de un cuadro de TRALI, se debe suspender, siempre que sea posible, la transfusión de esa unidad y remitirla al banco de sangre para que, de acuerdo con las posibilidades, se determine la presencia de anticuerpos anti leucocitarios en la reacción presentada (5,17).

CONCLUSIONES

La lesión pulmonar aguda producida por transfusión sanguínea es la principal complicación presentada al llevarse a cabo este procedimiento, una vez que se descartan las reacciones producidas por incompatibilidad donador-receptor, adicionalmente, se constituye en la principal causa de muerte relacionada a una transfusión de algún hemocomponente en los países en los que se registra. Existe a pesar de esto, gran subregistro de la incidencia de este síndrome, especialmente en América Latina, lo que hace necesario una concientización de su existencia y severidad, así como una debida capacitación em medicina transfusional al personal médico y de enfermería, quienes son los que acompañan a los pacientes durante y posterior a la transfusión.

Es también muy relevante el alcanzar consenso acerca de la importancia de evitar transfusiones innecesarias, que aumentan tanto la posibilidad de ocurrencia de TRALI como la posibilidad de que inmunice a potenciales donantes y que a partir de sus hemocomponentes se dé el paso de activadores de la reacción causante en gran medida de este cuadro.

Ante este panorama, es deber de todos los participantes en los procesos de transfusión de cualquier hemocomponentes velar por la evolución de cada proceso, vigilar cualquier indicativo del desarrollo de este síndrome y realizar el debido reporte, a fin de llevar a registros de incidencia más precisos.

Declaración de Conflicto de Interés.

En esta revisión no existe conflicto de intereses que declarar.

Declaración de Financiamiento.

Esta revisión fue financiada totalmente con fondos propios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2019 Apr 25;133(17):1840-1853.
2. Barnard RD. Indiscriminate Transfusion: a Critique of Case Reports Illustrating Hypersensitivity Reactions. *NY State J Med*. 1951; 51(20):2399-2402
3. Cho MS, Modi P, Sharma S. Transfusion-related Acute Lung Injury. 2022 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29939623.
4. Friedman T, Javidroozi M, Lobel G, Shander A. Complications of Allogenic Blood Products Administrations, with Emphasis on Transfusion-Related Acute Lung Injury and Transfusion-Associated Circulatory Overload. *Adv Anesth*. 2017;35(1):159-173.
5. Añon, J.M. et al. Lesión pulmonar aguda producida por transfusión. *Med. Intensiva*. 2010, vol.34, n.2, pp.139-149.
6. Boshkov L.K. Transfusion-related acute lung injury and the ICU. *Crit Care Clin*. 2005; 21:479-95.
7. Jongerius I, Porcelijn L, van Beek AE, Semple JW, van der Schoot CE, Vlaar APJ, Kapur R. The Role of Complement in Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Transfus Med Rev*. 2019 Oct;33(4):236-242.
8. Cleary SJ, Looney MR. Chewing the fat on TRALI. *Blood*. 2021 Feb 4;137(5):586-587.
9. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, et al. Toward an understanding of transfusion-related lung injury: Statement of a Consensus Panel. *Transfusion*. 2004;44:1774-89.
10. Ferguson ND, Fan E, Camporota, I, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38:1573-1582
11. Vlaar APJ, Toy P, Fung M, Looney MR, Juffermans NP, Bux J, Bolton-Maggs P, Peters AL, Silliman CC, Kor DJ, Kleinman S. A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 2019 Jul;59(7):2465-2476.
12. Friedman T, Javidroozi M, Lobel G, Shander A. Complications of Allogeneic Blood Product Administration, with Emphasis on Transfusion-Related Acute Lung Injury and Transfusion-Associated Circulatory Overload. *Adv Anesth*. 2017;35(1):159-173.
13. Van den Akker TA, Grimes ZM, Friedman MT. Transfusion-Associated Circulatory Overload and Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Am J Clin Pathol*. 2021 Sep 8;156(4):529-539.
14. Pluta M, Dziech M, Jaworski T, Krzyż Ł. Is this TRALI, TACO, or just pneumonia? - a case report of acute respiratory failure. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2019;51(5):414-416.

15. Kopko P, Marshall C, MacKenzie M, Holland P, Popovsky M. Transfusion-related acute lung injury report of a clinical look back investigation. *JAMA*. 2002;287:1968-71
16. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion related acute lung injury. *Blood*. 2005;105:2266-73.
17. Kuldane SA, Kelher M, Silliman CC. Risk factors, management and prevention of transfusion-related acute lung injury: a comprehensive update. *Expert Rev Hematol*. 2019 Sep;12(9):773-785.
18. Jhaveri P, Bozkurt S, Moyal A, Belov A, Anderson S, Shan H, Whitaker B, Hernandez-Boussard T. Analyzing real world data of blood transfusion adverse events: Opportunities and challenges. *Transfusion*. 2022 May;62(5):1019-1026
19. Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury and the ICU. *Crit Care Clin*. 2005;21:479-95.
20. Morsing SKH, Zeeuw van der Laan E, van Stalborch AD, van Buul JD, Kapur R, Vlaar AP. A pulmonary endothelial amplification loop aggravates ex-vivo transfusion-related acute lung injury via increased toll-like receptor 4 and intra-cellular adhesion molecule-1 expression. *Transfusion*. 2022 Oct;62(10):1961-1966.
21. Toy P, Gajic O, Brachetti P, et al. Transfusions-related lung injury: Incidence and risk factors. *Blood*. 2012 2 16;119(7):1757-67
22. Benson AB, Moss M, Silliman CC. Transfusions-related lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. *Br J Haematology*. 2009. 11; 147(4):431-43
23. Funk MB, Guenay S, Lohmann A, et al. Benefit of transfusionrelated acute lung injury risk-minimization measure-German haemovigilance data (2006-2010). *Vox Sang* 2012;102:317-23.
24. Wiersum-Osselton JC, Middelburg RA, Beckers EA, et al. Maleonly fresh-frozen plasma for transfusion-related acute lung injury prevention: before-and-after comparative cohort study. *Transfusion* 2011;51:1278-83.
25. Davoren A, Curtis BR, Shulman IA, Mohrbacher AF, Bux J, Kwiatkowska BJ, et al. TRALI due to granulocyte-agglutinating human neutrophil antigen 3a (5b) alloantibodies in donor plasma: A report of two fatalities. *Transfusion*. 2003;43:641-5.
26. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 1985;25:573-7.
27. Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): A serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang*. 2005;89:1-10.
28. Zeeuw van der Laan EAN, van der Velden S, Porcelijn L, Semple JW, van der Schoot CE, Kapur R. Evaluation of Platelet Responses in Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI). *Transfus Med Rev*. 2020 Oct;34(4):227-233.
29. Wang KY, Shah P, Pierce M. Convalescent plasma for COVID-19 complicated by ARDS due to TRALI. *BMJ Case Rep*. 2021 Jan 28;14(1):e239762.
30. Densmore TL, Goodnough LT, Ali S, Dynis M, Chaplin H. Prevalence of HLA sensitization in female apheresis donors. *Transfusion*. 1999;39:103-6.

Control de la glucosa y peso mediante una intervención intensiva de los estilos de vida en personas con diabetes.

Glucose and weight control through intensive lifestyle intervention in people with diabetes.

Marco Stalin Ruiz Reyes¹, Carem Francelys Prieto Fuenmayor².

¹ Médico General Universidad Nacional de Loja, Ecuador, Maestría en Obesidad y Comorbilidades Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

² Licenciada en Bioanálisis, Magister Scientiarum en Metabolismo Humano, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca Ecuador.

✉ Contacto de correspondencia: Marco Stalin Ruiz Reyes marco.ruiz.97@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica metabólica relacionada estrechamente con la obesidad, es por esta correlación que ha surgido el término diabetes que se utiliza para abarcar estas dos epidemias del siglo XXI, las cuales se traducen en una problemática para la salud pública a nivel mundial. La obesidad a menudo se asocia con alto riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y consecuentemente diabetes tipo 2, además del desarrollo de complicaciones a largo plazo, tanto micro como macrovasculares. Actualmente, las causas principales de esta problemática se resumen en llevar una vida sedentaria y el consumo de alimentos con alto contenido calórico, como producto de los cambios producidos en la sociedad y en las pautas de comportamiento de las comunidades a consecuencia de la progresiva urbanización e industrialización y de la desaparición de los estilos de vida tradicionales. Dentro de este contexto, una intervención intensiva en los estilos de vida es recomendable y constituye una poderosa alternativa primaria para contrarrestar la diabetes, como una primera opción terapéutica al iniciar un tratamiento y a la vez prevenir el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 en personas con obesidad, consiguiendo un control metabólico de la glucosa y el peso..

Palabras clave: Obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2 y Estilos de vida saludables.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disease closely related to obesity, and it is because of this correlation that the term “Diabetes” has emerged to encompass these two epidemics of the 21st century, which have become a worldwide public health problem. Obesity is often associated with a high risk of developing insulin resistance and consequently type 2 diabetes, in addition to the development of long-term micro- and macrovascular complications. Nowadays, the main causes of this problem can be summarized as a sedentary lifestyle and the consumption of high-calorie foods, as a result of changes in society and in the behavioral patterns of communities as a consequence of progressive urbanization and industrialization and the disappearance of traditional lifestyles. Within this context, an intensive lifestyle intervention is advisable and constitutes a powerful primary alternative to counteract

Cómo citar:

Ruiz Reyes, M. S., & Prieto Fuenmayor, C. F. . Control de la glucosa y peso mediante una intervención intensiva de los estilos de vida en personas con diabetes.: Estilos de vida para el control de glucosa y peso.. Revista Ciencia Y Salud, 6(6). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i6.539>

Recibido: 25/Jun/2022

Aceptado: 09/Dic/2022

Publicado: 19/Dic/2022



diabetes, as a first therapeutic option when initiating treatment and at the same time preventing the development of type 2 diabetes mellitus in obese people, achieving metabolic control of glucose and weight.

Keywords: Obesity, Diabetes Mellitus type 2 and Healthy lifestyles.

INTRODUCCIÓN

La obesidad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se describe como el depósito anormal de grasa por efecto de un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y gastadas [1] es decir, una alimentación de contenido energético elevado acompañado de inactividad física a menudo predisponen el riesgo de padecer Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). La disminución de la sensibilidad a la insulina se debe a la lipotoxicidad del tejido hepático y muscular, así como a la disfunción de las células beta pancreáticas, estas condiciones sirven como valores de diagnóstico para la DM2 [2], la cual se define como una enfermedad crónica producto del uso insuficiente de insulina por el organismo o alteración en la producción de la misma [3], y se caracteriza por hiperglucemia continua.

El término diabetes es usado para abarcar la DM2 y obesidad por su correlación en los efectos adversos combinados para la salud [4]. Estas patologías se han convertido en una carga para la salud pública, puesto que se asocian con inmensos costos sanitarios, sociales, muerte prematura y morbilidad [5]. Para hacer frente a las enfermedades no transmisibles, el fomento de un estilo de vida saludable se considera una buena estrategia [6], en donde la pérdida de peso sea una vía eficaz para mejorar y prevenir la DM2 [7], una intervención sustentada en una dieta baja en calorías con disminución del tamaño de las porciones o densidad energética de los alimentos [8], así como el incremento del ejercicio físico planificado, estructurado y repetitivo, han demostrado que mejoran la aptitud física [9], y a la vez revierten la hiperglucemia a normoglucemia [10].

Conforme lo manifestado por la OMS [3], los individuos diabéticos incrementaron en 2014 a 422 millones, partiendo de 108 millones alrededor del año 1980, evidenciando que la prevalencia de esta patología va en aumento, y es más evidente en países considerados tercermundistas. Como ocurre en Ecuador, en donde según datos de la ENSANUT (2018) [11], existe una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad del 64,68% en personas de 19 a 59 años. Algo semejante acontece en Costa Rica, donde se estima que para el año 2019, cerca de 12.262 personas fueron diagnosticadas con DM2 [12], de acuerdo con datos de la Caja Costarricense de Seguro Social (2014), la prevalencia de la diabetes diagnosticada en la población general fue de 10,0% y la prevalencia de diabetes no diagnosticada fue de 2,8% [13]. De igual manera, a nivel global la prevalencia de obesidad es tres veces mayor desde 2016, cerca de 650 millones de adultos son obesos [1].

El objetivo de esta revisión es analizar estudios relacionados con las modificaciones en los estilos de vida, fundamentados en cambios en la alimentación y adopción de ejercicio físico, que coadyuven al control metabólico de la glucosa y el peso en personas con obesidad y DM2, evitando complicaciones a largo plazo, disminuyendo la tasa de hospitalización y mejorando su calidad de vida.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica sistemática, empleando las bases digitales Scopus y PubMed como motores de búsqueda para la recopilación de artículos de diseño controlado aleatorizado: revisiones bibliográficas sistemáticas, metaanálisis, y ensayos clínicos. La pesquisa se restringió para artículos completos en idioma español e inglés, publicados desde el año 2015 hasta la actualidad. Para ello, se formuló una pregunta de investigación: ¿Cómo influye la intervención intensiva de los estilos de vida en el control metabólico de la glucosa y peso en personas mayores de 18 años con hiperglucemia y obesidad?, basada en la técnica PICO como herramienta de investigación:

P (Población): Personas con prediabetes, DM2 y obesidad, mayores o iguales de 18 años.

I (Intervención): Intervenciones intensivas en los estilos de vida con cambios en alimentación y ejercicio físico.

C (Comparación): Frente a los tratamientos estándar ya sea por alimentación o ejercicio físico esporádico.

O (Resultados): Disminución de peso corporal y control metabólico de la glucosa.

Respecto de la estrategia de búsqueda, los términos constatados con los descriptores MESH y DeCS que fueron empleados son: “Obesidad” y “Diabetes Mellitus” o “Diabetes Mellitus tipo 2” y “Estilo de Vida”, “Dieta” y “Ejercicio”, en inglés fueron: “Obesity” and “Diabetes Mellitus” or “Diabetes Mellitus, type 2” and “Life style”, “Diet diabetic” and “Exercise”.

Los criterios de inclusión comprendieron ensayos clínicos controlados aleatorizados basados en el control de la glucosa y peso mediante intervenciones intensivas de los estilos de vida, la edad de los participantes es mayor o igual a 18 años, diagnosticados con obesidad, DM2 o prediabetes, estudios publicados en revistas indexadas, de categoría cuartil 1 y 2. Los artículos excluidos estaban relacionados con obesidad monogénica o sindrómica, además otros tipos de diabetes como: gestacional, tipo 1; se descartaron pruebas piloto, cartas, editoriales y estudios que no presentaran texto completo y que su idioma fuera otro diferente al inglés o español. El proceso de selección de los artículos se llevó a cabo con la metodología PRISMA P [14], para la evaluación del riesgo de sesgo se utilizó la versión 2.0 del instrumento Cochrane de riesgo de sesgo RoB, con la respectiva plantilla de Excel conforme las recomendaciones de la colaboración Cochrane [15].

RESULTADOS

En la etapa de identificación bajo la combinación de los descriptores señalados, conforme la metodología PRISMA el número de referencias después de aplicar filtros de búsqueda fue de 304, la cantidad de registros después de eliminar duplicados fue de 282, luego de leer el título y resumen, y conforme los criterios de inclusión y exclusión se eliminaron 198 estudios, en la etapa de elegibilidad de acuerdo con el texto completo, se analizaron 84 artículos, 61 de ellos fueron excluidos, y finalmente el número de estudios seleccionados que cumplieron con las condiciones necesarias para la presente revisión sistemática fue de 23 (Figura 1).

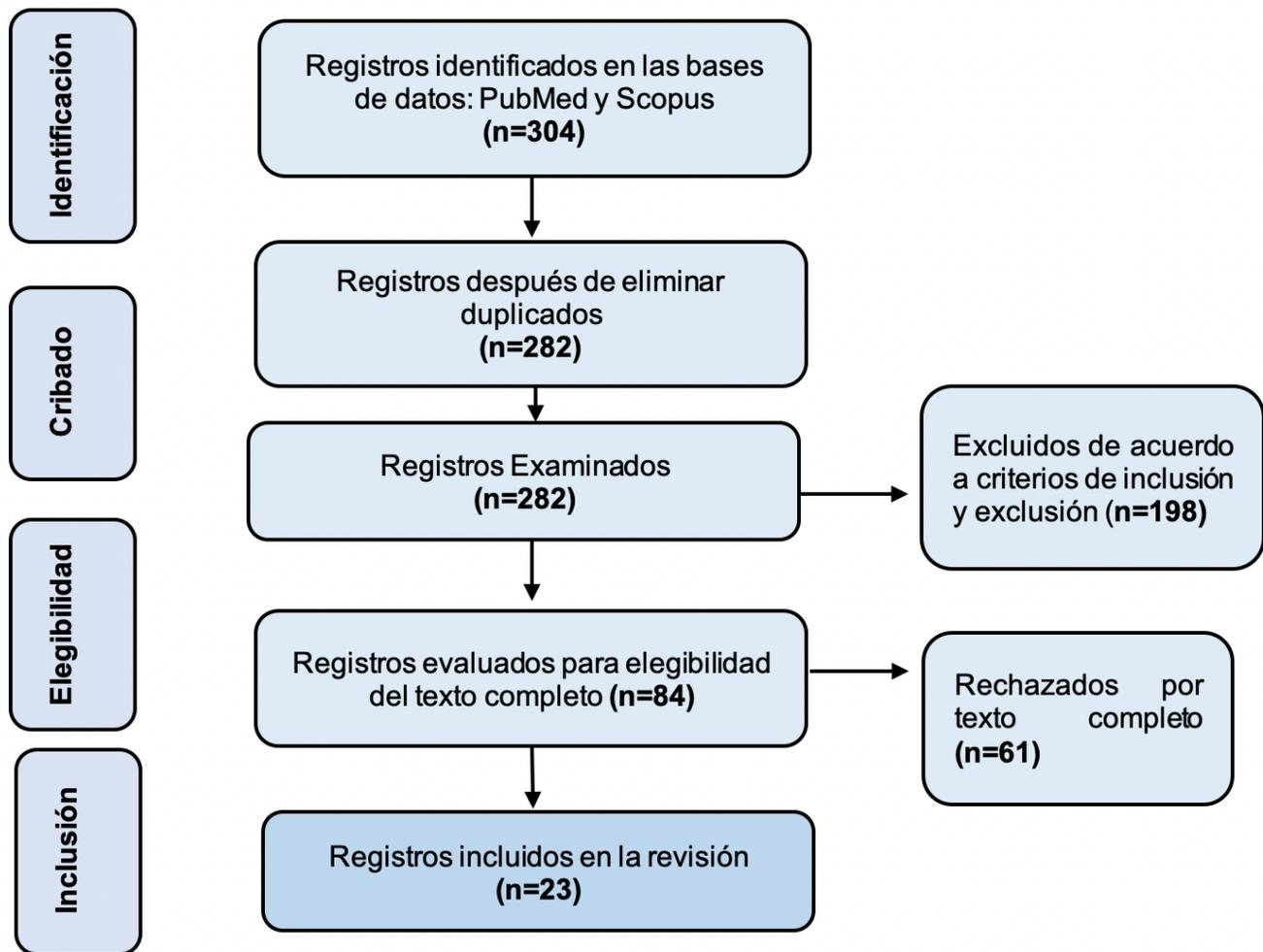


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la revisión bibliográfica de literatura e inclusión de artículos. Utilidad de la impresión de medicamentos 3D

Se valoró el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, de acuerdo con criterios clave: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos de resultados incompletos, informe de resultados selectivos, para clasificar se estimó “bajo riesgo”, “alto riesgo”, o “cierta preocupación”, el resultado fue que los estudios presentaron un riesgo bajo de sesgo (Figura 2 y 3).

La metodología de la evidencia científica se evaluó mediante el método RoB, respecto al primer dominio cerca del 90% de los estudios tiene un bajo riesgo en el proceso de aleatorización, en el segundo dominio el 50% de estudios incluidos presenta riesgo moderado puesto que no todos los estudios contaban con el cegamiento del personal que llevaba a cabo las intervenciones. Respecto al riesgo de sesgo por ausencia de datos, se evidencia que más del 45% tiene riesgo bajo, así mismo el 50% de los artículos incluidos presentó riesgo moderado en la medición de resultados; y por último, el 100% de los artículos evidencia toda la información obtenida sobre el tema desarrollado. Por lo tanto, el riesgo de selección del resultado informado es bajo

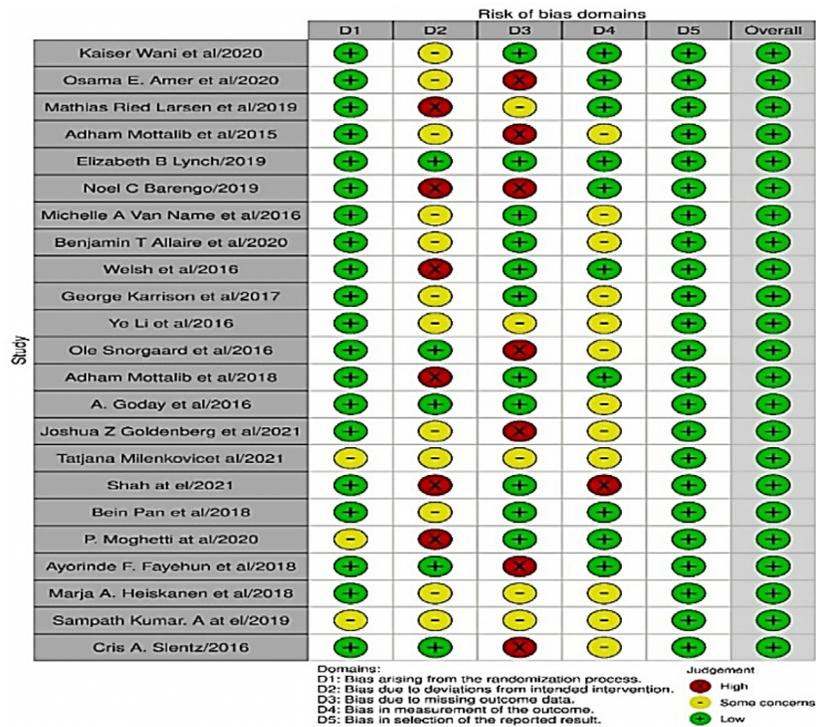


Figura 2. Semáforo de la Evaluación del riesgo de sesgo

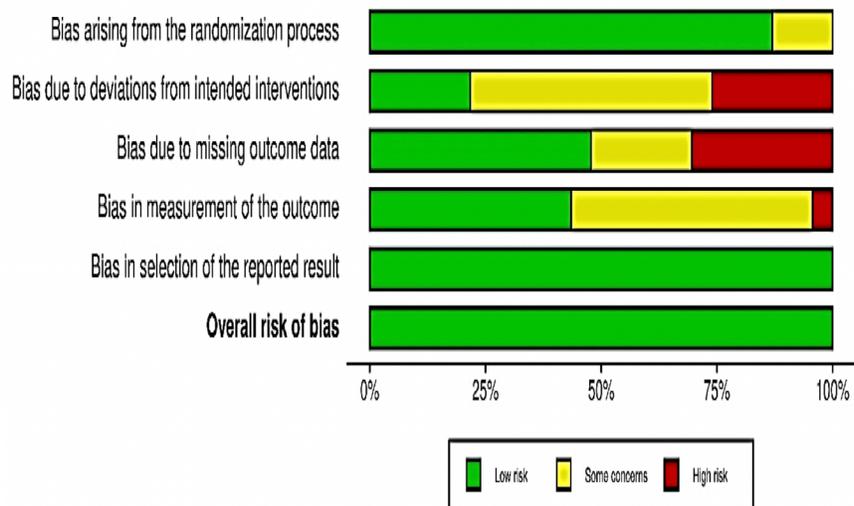


Figura 3. Porcentaje del riesgo de sesgo

Impacto en el control de la glucosa y peso mediado por la intervención intensiva en el estilo de vida combinando alimentación y ejercicio físico

Dos estudios efectuados en Arabia Saudita, Wani et al. [16] y Amer et al. [17], con el fin de valorar la eficacia de una intervención intensiva en los estilos de vida, el período fue entre doce y dieciocho meses de acuerdo con dos grupos, uno de intervención y otro de control, se evidenció que la adherencia a los cambios en hábitos relacionados al ejercicio físico y alimentación saludable tiene como resultado principal la regulación de los niveles de HOMA-IR (Índice de resistencia a la insulina) y glucosa en ayunas, mejorando el desempeño de las células beta del páncreas, derivado de la pérdida de peso corporal e índice de masa corporal (IMC). Tabla 1

Estudios que valoraban las intervenciones en estilos de vida en los que los pacientes llevaban control con una media mínima de 1,5 de medicación antihiper glucemiante Mottalib et al. [18], o ninguna medicación Ried-Larsen et al. [19], dilucidaron que se puede alcanzar y mejorar significativamente el control de la glucemia, y a la vez detener el uso de medicamentos hipoglucemiantes, con la adopción de ejercicio físico y cambios en la alimentación, la metodología de intervención incluía intervención dietética personalizada, ejercicio y asesoramiento sobre el estilo de vida. Tabla 1

Frente a lo señalado, los estudios de Lynch, et al. [20], Barengo, et al [21], Allaire, et al. [22] que abarcaron individuos con DM2, concluyeron que no se asegura que el control de la glucosa esté relacionado con la dieta y el ejercicio. Aunque tuvieron cambios significativos en su control, no existieron diferencias relevantes en los grupos de intervención respecto de los grupos de control. Existen varios factores ambientales que intervienen en los resultados y que no pueden ser controlados adecuadamente, los cambios importantes se dieron en un período de seis meses, puesto que en lapsos más prolongados se considera difícil que los pacientes continúen persistentes en el tratamiento de estilo de vida. Tabla 1

El estudio de Name et al. [23] incluía a mujeres hispanas, las cuales lograron reducir 3,8 kg (-4,4%) de peso total al final de la intervención, lo que se asoció con reducción en la glucosa. El estudio de Welsh, et al. [24] logró reducción de la glucosa en ayunas (p 0,0071), glucosa de 2h -2,3% (p 0,0002), HOMA-IR -4,5% (p 0,0002). La revisión sistemática de Kerrison, et al. [25] evidenció que la incidencia acumulada de diabetes se redujo drásticamente, obteniendo una normoglucemia. Tabla 1

Tabla 1. Impacto en el control del peso y glucosa mediado por la intervención intensiva en el estilo de vida, combinando alimentación y ejercicio físico (14-18)

Primer Autor/año, Cuartil	Tipo de Diseño	Sujetos del Estudio	Hallazgos principales
Kaiser Wani et al/2020, Q1	Ensayo Controlado Aleatorizado	N= 300 Completaron el Programa 267 Asesoramiento Gral. N=138 Intervención N=129	Reducción peso $\geq 5\%$ GI=37,2% AG=12,3% (p<0,01) Normalización FBG GI=46,5% AG=21,7% (p<0,01)
Osama E. Amer et al/2020, Q1	Ensayo multicéntrico aleatorizado	N= 300 Seguimiento 12 meses n=158(GC-85,ILIG-73) Seguimiento 18 meses n=28 (GC-11,ILIG-17)	Intervención 12 meses Reducción Peso: ILIG menor en comparación con la línea de base (77,7 \pm 16,2 frente a 79,6 \pm 16,0, p <0,05) GC (82,2 \pm 13,4 frente a 81,7 \pm 13,9) Reversión a Normogluceemia: ILIG= 52,1% GC= 30,6% (p=0,02)
Mathias Ried Larsen et al/2019, Q1	Ensayo aleatorizado	N=98 Intervención n=64 Atención Estándar=34 Personas con DMt2 no insulino dependientes	Remisión de DMt2 GI= 23% (n=14) GA =7% (2) (odds ratio [OR] 4,4, intervalo de confianza del 95% [CI] 0,8-21,4]; P = 0,08)
Adham Mottalib et al/2015,Q2	Ensayo controlado aleatorizado	N=120 Obesos con IMC >30Kg/m2, DMt2	Mejora en control glucémico=21,6% Remisión parcial o completa =4,5%(A1C <6,5% y <5,7%) sin medicación antihiper glucémica con diagnóstico de diabetes <5años y A1C <8%. Reducción peso= >7% después 12 semanas.
Elizabeth B Lynch/2019,Q1	Ensayo controlado aleatorizado	N=211 Personas con DMt2 no controlada	Disminución de la A1c 6 Meses GI mayor al GC (- 0,76 frente a - 0,21%, p = 0,03 12 Meses diferencia no significativa (GI 0,63 vs GC 0,45, p = 0,52) Durante 18 Meses GI(β = - 0.026, p = 0.003) GC(β = - 0.018, p = 0.048)

Tabla 1. Impacto en el control del peso y glucosa mediado por la intervención intensiva en el estilo de vida, combinando alimentación y ejercicio físico (19-23)

Noel C Barengo/ 2019, Q1	Ensayo Controlado aleatorizado	N=772 G.Control=246 G.Nutricional=261 G.Actividad Física=265	Riesgo relativo de reversión a normoglucemia I. Nutricional 0,88 (IC del 95%: 0,70-1,12) Actividad Física 0,95 (IC del 95%: 0,75-1,20)
Benjamín T Allaire et al/ 2020, Q1	Ensayo Controlado aleatorizado	N=3234 ILS n=1079 850 mg Metformina (BID) n= 1073 Placebo n= 1082	Aumento en la puntuación del índice alternativo de alimentación saludable 2010 (AHEI) se asoció con la pérdida de peso en ILS [β por aumento de 10 puntos (SE) -1,2 kg (0,3, p <0,001)], metformina [- 0,90 kg (0,2, p <0,001)] y placebo [- 0,55 kg (0,2, p = 0,01)].
Michelle A Van Name et al/ 2016, Q1	Ensayo Controlado aleatorizado	N=122 Sexo Femenino	Pérdida de peso Grupo ETI = 3,19kg (3,58%) a las 14 semanas, y 3,8kg (4,4%) a los 12 meses G. Atención Habitual = ganó 1,4kg (1,6%) a los 12 meses Disminución glucosa en ayunas LI= 15 mg / dL (0,85 mmol / L) GA= 1 mg / dL (0,07 mmol / L) p 0,03.
Welsh et al/ 2016, Q1	Ensayo controlado aleatorizado	N=120 Obesos con IMC >30Kg/m2, DMt2	Reducción peso: 1.44 kg (intervalo de confianza del 95% (IC del 95%): 0,18-2,71) Circunferencia de Cintura: 1,59 cm (IC del 95%: 0,08-3,09) La reducción en 1kg de peso se asoció con Reducción de insulina (-3,7%, P= 0,0005), glucosa en ayunas (-0,8%, P = 0,0071), glucosa de 2 h (-2,3%, P = 0,0002) y evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR: -4,5%, P = 0,0002.
George Karrison et al / 2017, Q2	Ensayo controlado aleatorizado	N=211 Personas con DMt2 no controlada	Adherencia al estilo de vida saludable en el G.I redujo incidencia A1C: G12a en desarrollo de diabetes, mejoro control glucémico, capacidad de ejercicio físico, reducción de peso sobre el tratamiento estándar.

Q: cuartil, N: población, ILS: estilo de vida intensivo GI: grupo intervención, AG: asesoramiento general, GC: grupo control, ILIG: intervención intensiva de los estilos de vida A1C: hemoglobina glucosilada, FBG: control de glucosa en ayunas, DMt2: diabetes mellitus tipo2, HOMA IR: índice de resistencia a la insulina.

Efectos en el control del peso y glucosa influidos por la intervención nutricional

La educación nutricional [26] se considera un pilar de suma importancia para contrarrestar la enfermedad. En un ensayo controlado de personas con DM2, Li, et al. [27] que recibieron educación nutricional intensiva durante 30 días, lograron efectos significativos en el control de la glucosa en sangre, la HbA1c (Hemoglobina glicosilada) disminuyó en un 0,6%, sin embargo, los efectos secundarios como la pérdida de peso no fueron reveladores. Se expone lo eficaz que resulta elegir un alimento de menor densidad energética, índice glicémico y contenido de grasa, como legumbres, verduras, cereales, frutas, lácteos, carnes, pescados y huevos, contribuyendo a cultivar buenos hábitos alimenticios en sujetos que padecen la enfermedad. Tabla 2

Existen dietas en las que se limita cierta cantidad de carbohidratos, en el estudio de Snorgaard, et al. [28], la restricción de carbohidratos por debajo del 45% podía combinarse con una mayor ingesta de grasas y proteínas, el resultado de esta medida indujo a una mayor disminución de la HbA1c -3,7mmol/mol; sin embargo, la reducción tanto del peso como del IMC no fueron significantes, en el estudio de Mottalib, et al. [29], el resultado fue la disminución significativa de la HbA1c en -0,66% , el peso corporal se redujo en -3,4kg, la grasa corporal disminuyó en 1,6%, para la circunferencia de cintura fue de -5,0cm, todo ello debido a la reducción del consumo de grasas saturadas, carbohidratos, e incremento de fibra y proteínas. Tabla 2

Las dietas muy bajas en calorías (VLCD, Very Low Carbohydrate Diets) que se limitan a 800 kcal y 450 kca/d y las dietas bajas en calorías (LCD, Low Carbohydrate Diets) consistentes entre 800 y 1200 kcal/d, han cambiado de acuerdo con el nivel de restricción de la energía. En torno a ello, una intervención fundamentada en dieta Cetogénica (VLCD), Goday, et al. [30], alcanzó efectos satisfactorios valiéndose de esta dieta, puesto que, una cantidad >85% de estos sujetos logró una pérdida de peso mayor al 10%, la glucosa plasmática en ayunas tuvo una disminución latente con valor estadístico $p < 0,0001$ siendo muy significativo; sin embargo, la sensibilidad a la insulina evaluada con HOMA-IR fue mayor en el grupo LCD, siendo de 4,61 frente al 3,51 del grupo VLCD. Tabla 2

En contraste a lo expuesto, la revisión sistemática de Goldenberg, et al. [31], obtuvo resultados importantes aplicando la dieta LCD, ya que el producto de la intervención estuvo dado por mayores tasas de remisión de diabetes, sujetos a la dieta baja en calorías LCD con una HbA1c <6,5% a los 6 meses, en ellos no se identificaron efectos perjudiciales significativos sobre factores de riesgo cardiovascular, además la tendencia a bajar de peso fue muy buena, se redujo el uso de medicamentos. Tabla 2

Algunos autores proponen la dieta mediterránea [32] como la mejor alternativa para personas que adolecen diabetes tipo 2. De acuerdo con una revisión sistemática sobre varios ensayos clínicos aleatorizados llevada a efecto por Milenkovic, et al. [33], señala que la dieta mediterránea contribuye de manera eficaz en el tratamiento de esta patología, puesto que da como resultado reducción de la HbA1c y pérdida de peso, lo que infiere positivamente la diversidad del microbioma y reduce el estrés oxidativo, la inflamación, al tiempo que mejora la sensibilidad a la insulina y la función inmunológica. Tabla 2

Tabla 1. Impacto en el control del peso y glucosa mediado por la intervención intensiva en el estilo de vida, combinando alimentación y ejercicio físico (19-23)

Primer Autor/año, Cuartil	Tipo de Diseño	Sujetos del Estudio	Hallazgos principales o conclusiones
Ye Li et al/2016, Q1	Ensayo Controlado Aleatorizado	N= 196 Edad 50 y 65 años	Después de 30 días de intervención, FPG, PG y HbA1c en el grupo de tratamiento disminuyeron significativamente que en el grupo de control (p <0.05).
Ole Snorgaard et al/2016, Q1	Revisión sistemática y metaanálisis controlado aleatorizados	N= 1376 participantes (10 estudios)	12 meses: LCD fue seguida por una HbA1c 0,34% más baja en comparación con las de alta cantidades de carbohidratos 0,63%. Cuanto mayor es la restricción de carbohidratos, mayor es el efecto hipoglucemiante (R = -0,85, p <0,01).
Adham Mottalib et al/2018, Q1	Ensayo controlado aleatorizado	N=108 Edad 46 hombres y 62 mujeres	16 semanas: el% de HbA1c no cambió con respecto al valor inicial en el grupo A, pero disminuyó significativamente en los grupos B (- 0,66%, IC del 95%: -1,03 a - 0,30) y C (- 0,61%, IC del 95%: -1,0 a - 0,23) (p <0,001 para la diferencia entre grupos). El peso corporal no cambió con respecto al valor inicial en el grupo A, pero disminuyó significativamente en los grupos B (- 3,49 kg, IC del 95%: -4,93 a - 2,05) y C (- 2,93 kg, IC del 95%: -4,45 a - 1,42).
A. Goday et al/2016,Q1	Ensayo controlado aleatorizado	N=89	Pérdida de peso y reducción de circunferencia de la cintura en el grupo VLCD fue significativamente mayores que en los sujetos de control (ambos p <0,001). La disminución de la HbA1c y el control glucémico fue mayor en el grupo de dieta VLCD (p <0,05)
Joshua Z Goldenberg et al/2021, Q1	Revisión sistemática y metaanálisis controlado aleatorizados	N= 1357 (23 estudios)	A los 6 meses: LCDs consiguen mayores tasas de remisión de la diabetes y sensibilidad a la insulina. A los 12 meses, se observaron grandes mejoras clínicamente importantes en la pérdida de peso.
Tatjana Milenkovic et al/2021, Q1	Revisión sistemática con metaanálisis controlado aleatorizado	13 estudios	Dieta mediterránea sus principales componentes mantienen la homeostasis de la diabetes, mejorando la sensibilidad a la insulina y microbiota intestinal, o estimulando acciones antiinflamatorias y antioxidantes.

Q: cuartil, FPG: control de glucosa en ayunas, PG: glucosa postprandial, HbA1c: hemoglobina glucosilada, LCD: dieta baja en carbohidratos, VLCD: dieta muy baja en carbohidratos.

Intervención del ejercicio físico en el control del peso y glucosa

Ante la evolución del sedentarismo [34] y la obesidad, el ejercicio físico se torna una estrategia importante en el tratamiento de la DM2 [35], por esa razón se evaluó la eficiencia de ciertos tipos de ejercicio. Shah, et al. [36], en su revisión sistemática y metaanálisis, demostró valores significativos en la hemoglobina glicosilada con un valor $p < 0,0001$, glucosa en sangre en ayunas $p = 0,03$, IMC ($p = 0,04$) y circunferencia de la cintura ($p = 0,007$) mediados por ejercicios de entrenamiento aeróbico, de resistencia, combinado y caminata. Según el estudio de Pan, et al. [37], el entrenamiento aeróbico y de resistencia supervisado consiguieron una reducción importante de HbA1c (0,30% más bajo), mientras que el ejercicio combinado logró un reducción en un 0,23% más alta, la glucosa plasmática en ayunas tuvo significativa mejoría con los ejercicios aeróbicos supervisados (9,39mg/dl) más baja. Respecto a la pérdida de peso, el ejercicio combinado supervisado demostró mayor efectividad (-5,02 kg) en comparación a los efectos de no hacer ejercicio. Tabla 3

Un metaanálisis realizado por Moghetti, et al. [38], en personas diabéticas, empleó un programa estructurado de caminata y determinó que caminar disminuye la HbA1c en 0,50% (IC 95%, 0,21 - 0,70%), reduce el IMC en 0,91 kg/m² (IC 95%, 0,59 - 1,22 kg/m²), el entrenamiento debe ser supervisado y precedido de una evaluación médica y funcional personalizada, teniendo en cuenta las complicaciones crónicas de quienes padecen esta enfermedad [39]. Tabla 3

Frente a una conducta sedentaria, se estima que un poco de ejercicio físico es mejor que no hacer nada, la investigación de Fayehun, et al. [40], estuvo mediada por la caminata y consiguió que el 6,1% de los participantes intervenidos logre la meta de 10.000 pasos al día. El resultado fue una HbA1c basal media de 6,6% con un valor $p = 0,015$. El estudio de Heiskanen, et al. [41], alcanzó una disminución de grasa pancreática en individuos con prediabetes y DM2 del 8,7% al 6,7%, con un valor $p \geq 0,31$ optimizando la funcionalidad de las células beta pancreáticas. A pesar de estos resultados, la poca adherencia al ejercicio físico en personas sedentarias hizo que no existan cambios importantes en peso y circunferencia de cintura. Tabla 3

Es por ello que los ejercicios estructurados obtienen mejores resultados en el control del peso y glucosa en diabéticos. Shampath Kumar, et al. [42], efectuó una revisión sistemática en la que se analizó los efectos del entrenamiento en los estudios intervinientes, se obtuvo diferencia media para el nivel de insulina en ayunas de -1,64 (IC 95%: 0,10 - 3,38), HOMA IR 0,14 (IC 95%: 1,48 a 1,76), glucosa en ayunas -5,12 (IC 95%: 245 - 7,78). Tabla 3

Tabla 3. Intervención de la actividad física en el control del peso y glucosa (Continuación) (39-41)

Primer Autor/año, Cuartil	Tipo de Diseño	Sujetos del Estudio	Hallazgos principales
Shah et al/2021, Q2	Revisión sistemática y metaanálisis controlado aleatorizado	32 estudios, intervención de ejercicios de más de 8 semanas	Disminución HbA1c; $p < 0,0001$, glucosa en ayunas ($p = 0,03$), IMC ($P = 0,04$) y circunferencia de la cintura ($P = 0,007$) después de la intervención de ejercicio.
Bein Pan et al/2018, Q1	Revisión sistemática y metaanálisis controlado aleatorizados	N=2208 con DM2 37 estudios	El ejercicio combinado: reducción significativa en HbA1c en comparación con aeróbicos supervisados (- 0,23, IC del 95%: -0,30% a - 0,08%), aeróbicos no supervisados (- 0,75, IC del 95%: -0,98% a - 0,53%), ejercicios de resistencia supervisados (- 0,23, IC del 95%: -0,38% a - 0,15%) y ejercicios de resistencia no supervisados (- 0,75, IC del 95%: -0,98% a - 0,45%). En comparación con el ejercicio aeróbico sin supervisión, combinado (- 8,37 kg, IC del 95%: -13,39 kg a - 3,35 kg), aeróbico supervisado (- 5,02 kg, IC del 95%: -8,37 kg a - 1,67 kg), resistencia supervisada (- 5,02 kg, IC del 95%: -9,21 kg a - 0,84 kg) y las formas de ejercicio anaeróbicas (- 8,37 kg, IC del 95%: -15,07 kg a - 1,67 kg) mostraron una mayor reducción de peso. El ejercicio aeróbico supervisado redujo significativamente la glucosa alterada en ayunas en 9.38 mg / dl.
P. Moghetti et al/2020, Q1	Revisión sistemática controlado aleatorizado	28 estudios	Caminar mejora el control de la glucosa en personas con DM2, el entrenamiento de la marcha supervisada es preferible, siempre que sea posible, en pacientes diabéticos.
Ayorinde F. Fayehun et al/2018 Q1	Ensayo controlado aleatorizado	N= 46 10 semanas de intervención	La HbA1c final: menor en el GI que en el GC (diferencia de medias -0,74%, IC del 95% = -1,32 a -0,02, $F = 12,92$, $P = 0,015$) después de ajustar la HbA1c inicial. No hubo cambios en los índices antropométricos. La adherencia a la prescripción de 10 000 pasos por día es baja, pero aún puede estar asociada con un mejor control glucémico en la DM2.
Marja A. Heiskanen et al/2018, Q1	Ensayo controlado aleatorizado	N=54 2 semanas de intervención	El ejercicio disminuyó la grasa pancreática de manera similar en hombres sanos (del 4,4% [3,0%, 6,1%] al 3,6% [2,4%, 5,2%] [media, IC del 95%]) y prediabético o diabéticos tipo 2 (del 8,7% [6,0 %, 11,9%] a 6,7% [4,4%, 9,6%]; $p = 0,036$)

Sampath Kumar. A et al/2019, Q1	Revisión sistemática con metaanálisis controlado aleatorizado	11 artículos N= 846 GI=440 GC= 406	El nivel de insulina en ayunas la diferencia media fue -1,64 (IC del 95%: -3,38 a 0,10) vp 0,0002, el HOMA IR la diferencia media fue de 0,14 (IC del 95%: -1,48 a 1,76) pv 0,00001, glucosa en sangre en ayunas la diferencia media fue de -5,12 (IC del 95%: -7,78 a -2,45) pv 0,00001, la hemoglobina glucosilada la diferencia media fue de 0,63 (IC del 95%: -0,82 a 2,08)vp 0.00001, el índice de masa corporal la diferencia media fue de -0,36 (IC del 95%: -1,51 a 0,79) vp 0,05.
Cris A. Slentz/2016, Q1	Ensayo controlado aleatorizado	N= 247 con glucosa en ayunas alterado intervención de 6 meses	Las medias y los IC del 95% para los cambios en la glucosa en ayunas (mmol / l) para cada grupo fueron: cantidad alta / intensidad moderada -0,07 (-0,20, 0,06); cantidad alta / vigorosa 0,06 (-0,07, 0,19); cantidad baja / moderada 0,05 (-0,05, 0,15); y dieta / ejercicio -0,32 (-0,46, -0,18).Para la tolerancia a la glucosa, se observaron mejoras similares para los grupos de dieta y ejercicio (mejora del 8,2%, tamaño del efecto 0,73) y los grupos de ejercicio de intensidad moderada de 67 KKW (mejora del 6,4%, tamaño del efecto 0,60); El ejercicio de intensidad moderada fue significativamente más efectivo que la misma cantidad de ejercicio de intensidad vigorosa (p < 0,0207).La cantidad equivalente de ejercicio de intensidad vigorosa por sí sola no mejoró significativamente la tolerancia a la glucosa

Q: cuartil IMC: índice de masa corporal, HbA1c: hemoglobina glucosilada, DMT2: diabetes mellitus tipo 2, HOMA IR: índice de resistencia a la insulina, KKW: kilocalorías semanal, AUC: área bajo la curva de la glucosa.

DISCUSIÓN

La obesidad es un padecimiento crónico que figura como factor de riesgo de enfermedades no transmisibles, entre ellas la DM2, puesto que la mayor parte de personas que ha sido diagnosticada con esta patología tiene sobrepeso u obesidad, este vínculo ha sido denominado “Diabesidad”[45].

En pro de mejorar el control glucémico se considera que las intervenciones de tipo nutricional son fundamentales en el manejo de pacientes con esta enfermedad, como se manifiesta en el estudio de Raveendran, et al. [46] en el cual se aduce que la consecución de una pérdida de peso por medio de la restricción dietética de energía ayuda al control de la diabesidad, se sugiere una terapia de nutrición médica (MNT) puesto que el resultado conseguido con ello es la reducción significativa en HbA1c (-0,47 %) y peso corporal (-1,84 kg en promedio).

En relación con una dieta idónea para individuos con DM2, se propone seguir una dieta baja en carbohidratos por debajo del 45% ya que a mayor restricción mayor disminución de glucosa [28,29], cabe destacar que no todas las dietas bajas en carbohidratos son recomendables a la hora de elegir un plan de alimentación para contrarrestar la DM2. No obstante, muchos autores señalan apta a la dieta mediterránea ya que se caracteriza por un alto consumo de aceite de oliva, frutas, verduras, frutos secos y cereales; una ingesta moderada de pescado y aves; bajo consumo de carnes rojas, lácteos enteros y postres dulces; y se permite el consumo moderado de vino con las comidas [47], razón por la cual es una dieta más fácil de seguir. En la investigación de Sandouk y Lansang [7], las mayores reducciones en HbA1c se produjeron con las dietas bajas en carbohidratos (-0,12 %, p= 0,04), de bajo índice glucémico (-0,14 %, p= 0,008), mediterráneas (-0,47 %, p < 0,001) y dietas ricas en proteínas (-0,28, p < 0,001).

El estudio multicéntrico DIRECT [48] de 2 años de seguimiento basado en una dieta baja en calorías de 825 a 853 kcal/día, revirtió la DM2 en el 46% de los participantes a los 12 meses y 36% a los 24 meses, el peso corporal disminuyó en 15 kg, reduciendo la acumulación ectópica de grasa en el hígado y páncreas mejorando la sensibilidad de la insulina.

Otra de las alternativas eficaces para contrarrestar la DM2 y las conductas sedentarias que llevan a obesidad es el ejercicio físico, ya que la contracción muscular provoca cambios moleculares [49] y constituye el primer tratamiento para mejorar la sensibilidad de la insulina y la homeóstasis de la glucosa en diabéticos [50], como lo demuestra un estudio de 16 semanas de intervención con ejercicio aeróbico de Kevin R, et al. [51], los participantes presentaron disminución de la grasa abdominal, triglicéridos, se acrecentaron los niveles de ARNm y proteína del GLUT 4 muscular, aumentó en el consumo de oxígeno y actividad de enzimas mitocondriales musculares, los niveles de ARNm de genes mitocondriales, y genes participantes en la biogénesis mitocondrial, los cuales son componentes claves del músculo esquelético para la captación de glucosa.

Bajo estas premisas, los cambios en el estilo de vida son primordiales para tratar la “Diabesidad”, tal como se alega en el estudio de Glechner, et al. [52], donde las modificaciones referentes a una alimentación saludable y ejercicio físico durante un año de seguimiento obtuvieron un riesgo 54% menor de progresión a diabetes en personas con prediabetes, algo similar a lo que se propone en el estudio de Colberg, et al. [35], donde se compara la atención habitual con una intervención intensiva compuesta de dieta y ejercicio físico, el resultado es la reducción en la incidencia de diabetes tipo 2, el peso corporal y la glucemia en ayunas, al mismo tiempo mejoran otros factores de riesgo cardiometabólicos, convirtiéndose en una estrategia de tratamiento recomendada. El programa LIFE is LIGHT [53] asentado en intervenciones intensivas de estilo de vida señaló que en un período de 12 meses, la pérdida de peso fue clínicamente significativa de $\geq 5\%$ en el 50% de los participantes en el grupo de intervención, la HbA1c descendió en $-0,69\%$ ($p= 0,002$).

Por tanto, los resultados obtenidos por combinación de dieta balanceada y ejercicio físico fueron favorables en el control metabólico de la glucosa y el peso, sin embargo, es importante destacar que estas intervenciones funcionaron a corto plazo, por lo general en un período de seis meses a un año, ello en función de la poca adherencia de los participantes al tratamiento [20-22]. La consecución de los objetivos de las investigaciones estuvo dada principalmente por la remisión de la DM2, la reducción en el peso corporal de 5 al 10%. El estudio DIANEM-I [54] concuerda en que, mientras más anticipada se realice la intervención en los estilos de vida, se pueden alcanzar mejores resultados, la probabilidad de conseguir una remisión de diabetes mediada por la pérdida de peso es más factible mientras el diagnóstico de la enfermedad haya sido reciente y a más temprana edad.

CONCLUSIÓN

Conforme los resultados obtenidos, se concluye que la mejor opción al iniciar un tratamiento primario para contrarrestar la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad es adoptar un estilo de vida que se base en un plan alimentario bien diseñado junto con ejercicio físico frecuente, la alimentación debe ser balanceada, baja en calorías, de fácil adherencia y acceso, se debe evitar el consumo de comida ultraprocesada que contiene altas cargas energéticas. En relación con el ejercicio físico se ha demostrado que el ejercicio combinado de fuerza y resistencia es una alternativa eficaz que promueve amplios beneficios para el control óptimo de la enfermedad, está evidenciado que una reducción del 10% del peso corporal tanto en hombres como en mujeres, consigue un mejor control metabólico de la glucosa, motivo por el cual la pérdida de peso es relevante en personas con DM2. Se estima que las capacitaciones desde la manera de preparación y elección tanto de los alimentos y ejercicios a realizar por las personas enfermas, constituye una poderosa vía u opción terapéutica para contrarrestar o prevenir el desarrollo de la DM2 y la obesidad, ya que al implementar estas

medidas terapéuticas se puede mejorar la sensibilidad de la insulina a nivel de los tejidos hepático y muscular en particular, suscitando con ello altos beneficios y una abrupta reducción de la morbilidad.

Declaración de Conflicto de Interés:

No existe un posible conflicto de intereses en este manuscrito.

Declaración de Financiamiento:

El presente trabajo investigativo fue autofinanciado, no tuvo participación de terceros en su desarrollo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [citado 2021 oct 9]; Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. La obesidad como factor de riesgo asociado a diabetes mellitus tipo 2. *Cienc. Lat. Rev. Científica Multidiscip.* 2022;5:296-322.
3. Diabetes - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 2021 ago 24]; Available from: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
4. Ng ACT, Delgado V, Borlaug BA, Bax JJ. Diabesity: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;18:291-304.
5. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2021;50:337-55.
6. Zhang Y, Guo X, Zhang N, Yan X, Li M, Zhou M, et al. Effect of Mobile-Based Lifestyle Intervention on Body Weight, Glucose and Lipid Metabolism among the Overweight and Obese Elderly Population in China: A Randomized Controlled Trial Protocol. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* 2021;18:4854.
7. Sandouk Z, Lansang MC. Diabetes with obesity—Is there an ideal diet? *Cleve. Clin. J. Med.* 2017;84:S4-14.
8. Gargallo Fernández M, Basulto Marset J, Breton Lesmes I, Quiles Izquierdo J, Formiguera Sala X, Salas-Salvadó J. Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos (consenso FESNAD-SEEDO): Metodología y resumen ejecutivo (I/III). *Nutr. Hosp.* 2012;27:789-99.
9. Webb VL, Wadden TA. Intensive Lifestyle Intervention for Obesity: Principles, Practices, and Results. *Gastroenterology* 2017;152:1752-64.
10. Röhling M, Kempf K, Banzer W, Berg A, Braumann KM, Tan S, et al. Prediabetes Conversion to Normoglycemia Is Superior Adding a Low-Carbohydrate and Energy Deficit Formula Diet to Lifestyle Intervention—A 12-Month Subanalysis of the ACOORH Trial. *Nutrients* 2020;12:2022.
11. ENCUESTA STEPS ECUADOR 2018 MSP, INEC, OPS/OMS - PDF Descargar libre [Internet]. [citado 2021 jun 17]; Available from: <https://docplayer.es/201359481-Encuesta-steps-ecuador-2018-msp-inec-ops-oms.html>

12. Brenes EN. Fallecimientos por diabetes mellitus aumentaron 32.6% del 2019 al 2020 [Internet]. Minist. Salud Costa Rica [citado 2022 nov 11]; Available from: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/prensa/43-noticias-2021/1150-fallecimientos-por-diabetes-mellitus-aumentaron-32-6-del-2019-al-2020>
13. Wong McClure R. Vigilancia de los factores de riesgo cardiovascular [Internet]. CCSS; 2016 [citado 2022 nov 11]. Available from: <http://repositorio.binasss.sa.cr/xmlui/handle/20.500.11764/628>
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev. Esp. Cardiol.* 2021;74:790-9.
15. Jpt H. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. :639.
16. Wani K, Alfawaz H, Alnaami AM, Sabico S, Khattak MNK, Al-Attas O, et al. Effects of a 12-Month Intensive Lifestyle Monitoring Program in Predominantly Overweight/Obese Arab Adults with Prediabetes. *Nutrients* 2020;12:464.
17. Amer OE, Sabico S, Alfawaz HA, Aljohani N, Hussain SD, Alnaami AM, et al. Reversal of Prediabetes in Saudi Adults: Results from an 18 Month Lifestyle Intervention. *Nutrients* 2020;12:804.
18. Mottalib A, Sakr M, Shehabeldin M, Hamdy O. Diabetes Remission after Nonsurgical Intensive Lifestyle Intervention in Obese Patients with Type 2 Diabetes. *J. Diabetes Res.* 2015;2015:e468704.
19. Ried-Larsen M, Johansen MY, MacDonald CS, Hansen KB, Christensen R, Wedell-Neergaard AS, et al. Type 2 diabetes remission 1 year after an intensive lifestyle intervention: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2019;21:2257-66.
20. Lynch EB, Mack L, Avery E, Wang Y, Dawar R, Richardson D, et al. Randomized Trial of a Lifestyle Intervention for Urban Low-Income African Americans with Type 2 Diabetes. *J. Gen. Intern. Med.* 2019;34:1174-83.
21. Barengo NC, Acosta T, Arrieta A, Ricaurte C, Smits D, Florez K, et al. Early Lifestyle Interventions in People with Impaired Glucose Tolerance in Northern Colombia: The DEMOJUAN Project. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* 2019;16:1403.
22. Allaire BT, Tjaden AH, Venditti EM, Apolzan JW, Dabelea D, Delahanty LM, et al. Diet quality, weight loss, and diabetes incidence in the Diabetes Prevention Program (DPP). *BMC Nutr.* 2020;6:74.
23. Name MAV, Camp AW, Magenheimer EA, Li F, Dziura JD, Montosa A, et al. Effective Translation of an Intensive Lifestyle Intervention for Hispanic Women With Prediabetes in a Community Health Center Setting. *Diabetes Care* 2016;39:525-31.
24. Welsh P, Cezard G, Gill JM, Wallia S, Douglas A, Sheikh A, et al. Associations between weight change and biomarkers of cardiometabolic risk in South Asians: secondary analyses of the PODOSA trial. *Int. J. Obes.* 2016;40:1005-11.
25. Kerrison G, Gillis RB, Jiwani SI, Alzahrani Q, Kok S, Harding SE, et al. The Effectiveness of Lifestyle Adaptation for the Prevention of Prediabetes in Adults: A Systematic Review. *J. Diabetes Res.* 2017;2017:e8493145.

26. Bowen ME, Cavanaugh KL, Wolff K, Davis D, Gregory RP, Shintani A, et al. The diabetes nutrition education study randomized controlled trial: A comparative effectiveness study of approaches to nutrition in diabetes self-management education. *Patient Educ. Couns.* 2016;99:1368-76.
27. Li Y, Xu M, Fan R, Ma X, Gu J, Cai X, et al. The Effects of Intensive Nutrition Education on Late Middle-Aged Adults with Type 2 Diabetes. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* 2016;13:897.
28. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 2017;5:e000354.
29. Mottalib A, Salsberg V, Mohd-Yusof BN, Mohamed W, Carolan P, Pober DM, et al. Effects of nutrition therapy on HbA1c and cardiovascular disease risk factors in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Nutr. J.* 2018;17:42.
30. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, García-Luna PP, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr. Diabetes* 2016;6:e230-e230.
31. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, Yamada S, Jönsson T, et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ* 2021;372:m4743.
32. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease. *Am. J. Med.* 2015;128:229-38.
33. Milenkovic T, Bozhinovska N, Macut D, Bjekic-Macut J, Rahelic D, Velija Asimi Z, et al. Mediterranean Diet and Type 2 Diabetes Mellitus: A Perpetual Inspiration for the Scientific World. A Review. *Nutrients* 2021;13:1307.
34. Schoeppe S, Alley S, Van Lippevelde W, Bray NA, Williams SL, Duncan MJ, et al. Efficacy of interventions that use apps to improve diet, physical activity and sedentary behaviour: a systematic review. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2016;13:127.
35. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2065-79.
36. Shah SZA, Karam JA, Zeb A, Ullah R, Shah A, Haq IU, et al. Movement is Improvement: The Therapeutic Effects of Exercise and General Physical Activity on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Ther.* 2021;12:707-32.
37. Pan B, Ge L, Xun Y qin, Chen Y jing, Gao C yun, Han X, et al. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2018;15:72.
38. Moghetti P, Balducci S, Guidetti L, Mazzuca P, Rossi E, Schena F. Walking for subjects with type 2 diabetes: A systematic review and joint AMD/SID/SISMES evidence-based practical guideline. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2020;30:1882-98.

39. Peer N, Balakrishna Y, Durao S. Screening for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet] 2020 [citado 2021 nov 30]; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005266.pub2/full>
40. Fayehun AF, Olowookere OO, Ogunbode AM, Adetunji AA, Esan A. Walking prescription of 10 000 steps per day in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised trial in Nigerian general practice. *Br. J. Gen. Pract.* 2018;68:e139-45.
41. Heiskanen MA, Motiani KK, Mari A, Saunavaara V, Eskelinen JJ, Virtanen KA, et al. Exercise training decreases pancreatic fat content and improves beta cell function regardless of baseline glucose tolerance: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2018;61:1817-28.
42. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2019;62:98-103.
43. Slentz CA, Bateman LA, Willis LH, Granville EO, Piner LW, Samsa GP, et al. Effects of exercise training alone vs a combined exercise and nutritional lifestyle intervention on glucose homeostasis in prediabetic individuals: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2016;59:2088-98.
44. Sakaguchi K, Takeda K, Maeda M, Ogawa W, Sato T, Okada S, et al. Glucose area under the curve during oral glucose tolerance test as an index of glucose intolerance. *Diabetol. Int.* 2016;7:53-8.
45. Cantú Martínez P, Waliszewski S, Jiménez Pimentel M. Diabetesidad: Una compleja epidemia. 2016. página 71-82.
46. Raveendran AV, Chacko EC, Pappachan JM. Non-pharmacological Treatment Options in the Management of Diabetes Mellitus. *Eur. Endocrinol.* 2018;14:31-9.
47. Basterra-Gortari FJ, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA, Babio N, Sorlí JV, Fito M, et al. Effects of a Mediterranean Eating Plan on the Need for Glucose-Lowering Medications in Participants With Type 2 Diabetes: A Subgroup Analysis of the PREDIMED Trial. *Diabetes Care* 2019;42:1390-7.
48. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet* 2018;391:541-51.
49. Röhling M, Herder C, Stemper T, Müssig K. Influence of Acute and Chronic Exercise on Glucose Uptake. *J. Diabetes Res.* 2016;2016:e2868652.
50. Gabriel BM, Zierath JR. The Limits of Exercise Physiology: From Performance to Health. *Cell Metab.* 2017;25:1000-11.
51. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN, Rizza RA, Coenen-Schimke JM, et al. Impact of Aerobic Exercise Training on Age-Related Changes in Insulin Sensitivity and Muscle Oxidative Capacity. *Diabetes* 2003;52:1888-96.
52. Glechner A, Keuchel L, Affengruber L, Titscher V, Sommer I, Matyas N, et al. Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim. Care Diabetes* 2018;12:393-408.

53. Galstyan GR, Valeeva FV, Motkova SI, Surkova EV, Savelyeva LV, Rudina LM, et al. Lifestyle modification program, LIFE is LIGHT, in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity: Results from a 48-week, multicenter, non-randomized, parallel-group, open-label study. *Obes. Sci. Pract.* 2021;7:368-78.
54. Zaghloul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, Suleiman N, Naama AA, et al. Clinical and metabolic characteristics of the Diabetes Intervention Accentuating Diet and Enhancing Metabolism (DIADEM-I) randomised clinical trial cohort. *BMJ Open* 2020;10:e041386.

Caracterización por microscopía electrónica de barrido de mascarillas de protección respiratoria utilizadas por la población costarricense en la época de la pandemia COVID-19.

Scanning electron microscopy characterization of respiratory masks used by Costa Rican population during pandemic COVID-19

Melissa Moya Granados¹, Idalia Valerio Campos².

¹ Maestría en Gerencia de la Salud Laboratorio de Investigación Básica, Universidad de Ciencias Médicas, San José, Costa Rica.

² Especialidad en parasitología, Facultad de Microbiología y Laboratorio de Investigación Básica, Universidad de Ciencias Médicas, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: moyagm@ucimed.com

RESUMEN

Dada la pandemia COVID-19 y la obligatoriedad en el uso de mascarillas de protección respiratoria, se presentó una oportunidad de negocio para industrias y emprendedores en la confección y venta de estas. Con base en esto, se supone que han existido en el mercado mascarillas que no son confeccionadas en las condiciones óptimas de calidad y según las normas; ofreciendo una falsa protección respiratoria a los ciudadanos, lo cual pone en riesgo a la población, favoreciendo la propagación del virus SARS-CoV-2. Adicional a lo anterior, un etiquetado erróneo referente a la cantidad de capas, tamaños de poro y la protección luego de ciclos de lavado en el caso de las mascarillas reutilizables.

La generación de evidencia científica es de suma importancia para corroborar los aspectos anteriormente mencionados, dado el impacto que tiene sobre la salud pública, por lo que se ha utilizado la microscopía electrónica de barrido como herramienta de análisis para realizar una caracterización de las capas, poros y morfología para dar soporte a la hipótesis planteada, demostrando el incumplimiento en algunos casos, de los requisitos mínimos para ofrecer una protección real ante la propagación del agente viral. Adicional, brinda un antecedente para tomar en consideración en futuros casos necesarios en la obligatoriedad del uso de mascarillas, con el fin de proteger a la población ante otro brote de COVID-19 u otro virus que requiera este tipo de protección.

Cómo citar:

Moya Granados M., & Valerio Campos, I. Caracterización por microscopía electrónica de barrido de mascarillas de protección respiratoria utilizadas por la población costarricense en la época de la pandemia COVID-19. Revista Ciencia Y Salud, 6(5). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i6.541>

Recibido: 07/Jul/2022

Aceptado: 28/Oct/2022

Publicado: 19/Dic/2022

Palabras Clave: Microscopía electrónica de barrido, SARS-CoV-2, mascarillas higiénicas.



ABSTRACT

Because of COVID-19 pandemic and the mandatory use of respiratory protection masks, a business opportunity arose for industries and entrepreneurs in the manufacture and sales field. Based on this is assumed that there have been on the market, masks that have not been made in optimal quality conditions and according to standards; offering a false respiratory protection to citizens, which increases the risks of spread of SARS-CoV-2 virus. Besides a erroneous labeling referred to the number of layers, pore size and protection after washing cycles has been evidenced.

The generation of scientific support is necessary to corroborate the aspects mentioned above, because of the public health impact it has, therefore scanning electron microscopy technique has been used to characterized the layers, pore size and morphology before and after washing cycles supporting the hypothesis and demonstrating non compliance in some case with the minimal quality requirements to assure real protection against the virus. This provide a background for future actions in case of COVID-19 outbreak or posible protection against other viruses

Keywords: seizures, fever, status epilepticus, neurodevelopment.

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 ha requerido la implementación de barreras de protección respiratoria para evitar el contagio de la mayor cantidad de personas posible, resultando en la obligatoriedad del uso de mascarillas de protección respiratoria por las entidades rectoras en salud por un período de tiempo prolongado, como barrera de transmisión ante el contacto cercano no intencional con personas contagiadas (1,2,3). Lo anterior basado en evidencia técnico-científica que se presentó por diferentes grupos de investigación al inicio de la pandemia (2).

Sin embargo, la caracterización detallada de las propiedades químicas y la estructura física de los materiales comunes utilizados en las mascarillas no contaba con antecedente de literatura que respaldaran estos estudios (3). Por esto, se establecieron algunas normativas que deben cumplir las mascarillas para brindar una protección real y efectiva, como INTE ES S80 Mascarillas higiénicas reutilizables para adultos y niños: Requisitos de materiales, diseño, confección, etiquetado y uso (4), INTE ES S79 Mascarillas higiénicas no reutilizables. Requisitos de materiales, diseño, confección, etiquetado y uso (5), INTE S76:2020 Mascarillas quirúrgicas. Requisitos y métodos de ensayo (6), convergiendo todas ellas en la importancia de que las mismas deben contar con al menos tres capas de protección y ofrecer un proceso de filtración de las partículas.

Debido a la alta demanda de respiradores tipo N95, se incurrió en una escasez de los mismos y se han utilizado las mascarillas médicas desechables y de tela como una alternativa de protección respiratoria, las cuales han brindado protección ante ciertos tipos de aerosoles, pero estas son desechables, poco ajustables a la cara y son menos eficaces contra gotículas pequeñas (7). Aun así, la demanda en la adquisición de nuevas alternativas de mascarillas de protección generó una gran oportunidad para los comercios, en la elaboración de diferentes tipos, las cuales podrían no ser confeccionadas en las condiciones óptimas establecidas por las normativas anteriormente mencionadas, ofreciendo una falsa protección respiratoria a la población; favoreciendo así la propagación del virus.

Con base en esto, ha sido importante realizar evaluaciones sobre la calidad de las mascarillas que los costarricenses han utilizado durante el período de pandemia, y brindar evidencia científica que corrobore si las mismas han cumplido o no con lo recomendado por las normativas y las instituciones de salud.

Autores como Zhao y colaboradores, refieren que mascarillas de materiales tales como telas comunes de poliéster, algodón, seda y nylon tienen una eficiencia de filtración entre en 5 y el 25% (8) y además se ha demostrado que las mascarillas hechas de tela de algodón simple u otras telas comunes, previenen las gotitas respiratorias >1-30 Qm dependiendo de las capas usadas (9).

Dentro de las técnicas de caracterización reportadas para evaluar propiedades físicas de las mascarillas, tales como la microestructura, grosor y morfología, se recomienda el uso de microscopía electrónica de barrido (10,11,12,13). Por lo que se utilizó esta técnica como herramienta de análisis, la cual permite evidenciar ciertos aspectos que no se logran observar a simple vista o por medio de la microscopía óptica convencional (14), la cual consiste en el uso de electrones para generar una imagen, que brinda información sobre la morfología de la muestra en estudio, en este caso, información sobre la disposición y tamaño de las fibras, tamaño de poros, acomodo espacial, así como cantidad de capas o eventuales alteraciones que sufre la morfología luego de procesos de uso o lavado (15,16).

Uno de los principales aspectos en la evaluación de la calidad es el tamaño de poro que existe entre cada una de las fibras y la protección en la filtración que brindan las mascarillas, teniendo en cuenta que el virus tiene un diámetro aproximado de 0.12 Qm (17) y que es propagado por medio de gotículas de 5-10 Qm y microgotas o aerosoles \leq 5 Qm (18).

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se adquirieron siete diferentes tipos de mascarillas. Una mascarilla no lavable con certificación de protección, una mascarilla desechable y cinco tipos de mascarillas de tela adquiridas en supermercados costarricenses de la Gran Área Metropolitana.

En el caso de las dos primeras, solamente se evaluaron sus condiciones control y de los cinco tipos adicionales se evaluó para cada una de ellas el control, así como luego de exponerlas a 5 y 10 ciclos de lavado, con detergente y lavadora de uso doméstico para analizar algún daño en la morfología que pudiera afectar la protección.

Luego de obtenidas las muestras de todas las condiciones anteriormente mencionadas, se realizaron cortes de 0,5cm x 0,5cm de cada una de las capas de las mascarillas y luego de un proceso de optimización de condiciones para obtener la imagen con el microscopio electrónico de barrido JEOL-JSM6010-LA, se definieron como modalidad de trabajo un bajo vacío a 60 Pa, voltaje de aceleración de los electrones de 10 kV, e imágenes adquiridas con electrones retrodispersados y se obtuvieron imágenes a ampliaciones de 50x, 100x y 200x, de la capa interna, media y externa para cada una de las mascarillas.

RESULTADOS

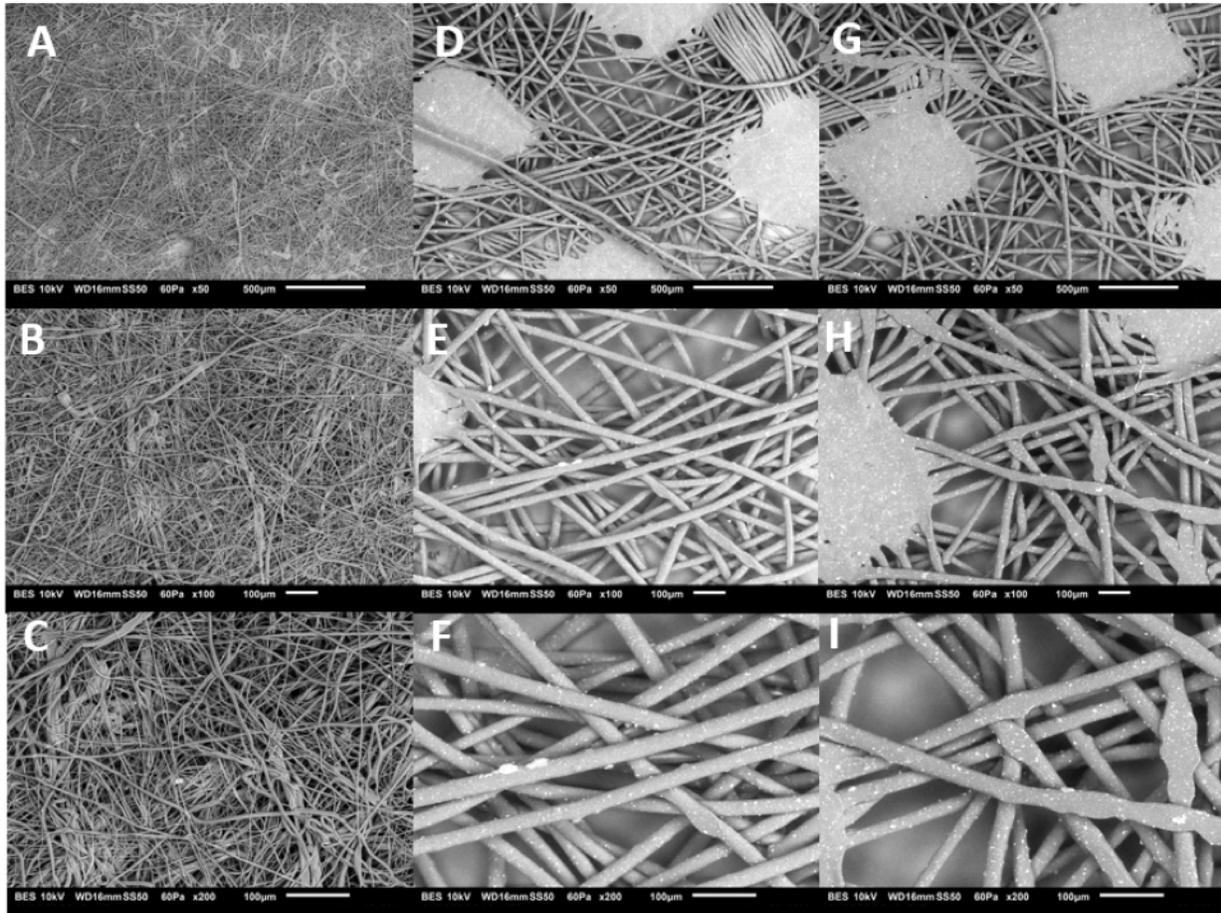


Figura 01. Mascarilla desechable. A, B y C corresponden a la capa interna a 50x, 100x y 200x respectivamente. D, E y F, corresponden a la capa media a 50x, 100x y 200x respectivamente. G, H e I corresponden a la capa externa a 50x, 100x y 200x respectivamente. Adquiridas a bajo vacío con una presión de 60 Pa y electrones retrodispersados y un voltaje de aceleración de 10 kV.

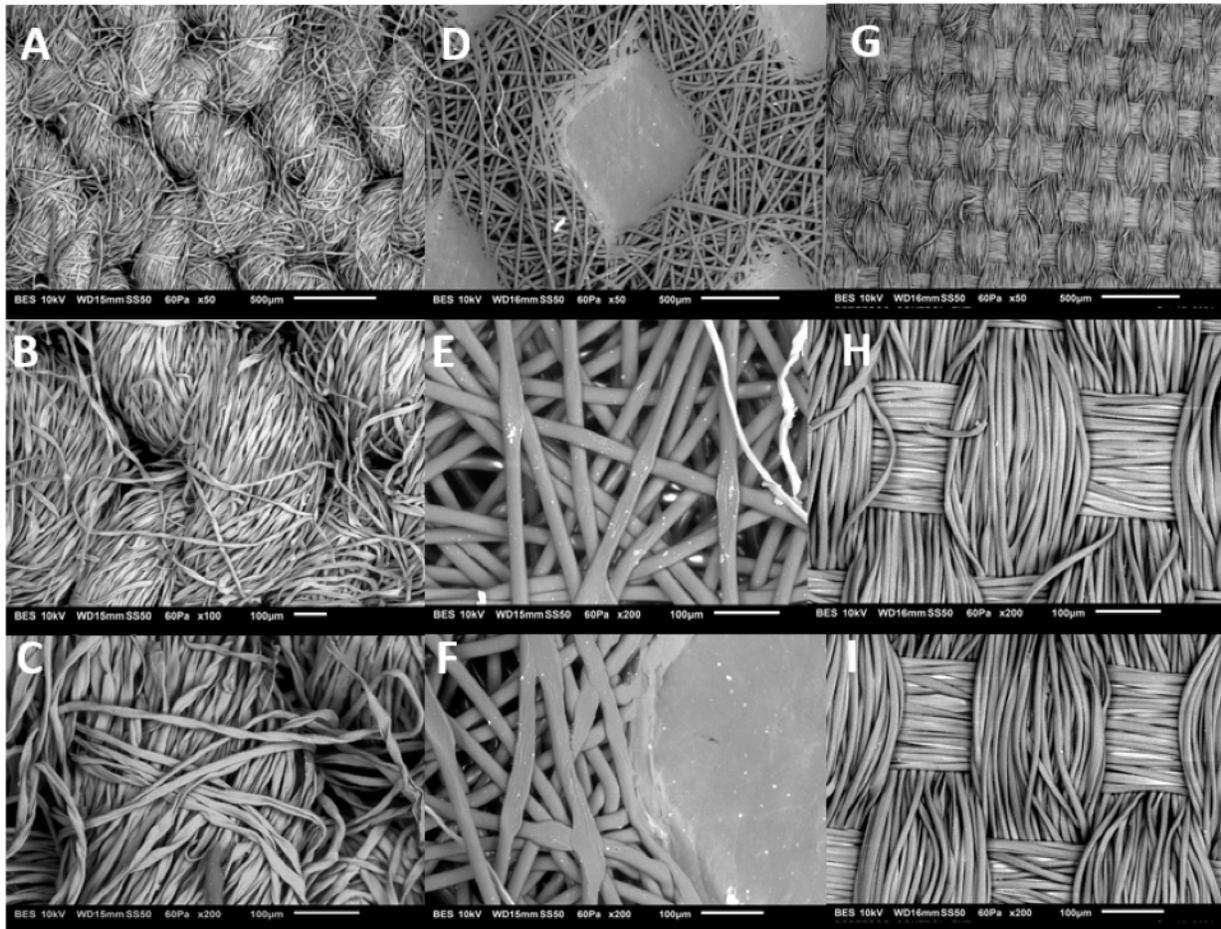


Figura 02. Mascarilla Masc01 de tela control. A, B y C corresponden a la capa interna a 50x, 100x y 200x respectivamente. D, E y F, corresponden a la capa media a 50x, 100x y 200x respectivamente. G, H e I corresponden a la capa externa a 50x, 100x y 200x respectivamente. Adquiridas a bajo vacío con una presión de 60 Pa y electrones retrodispersados y un voltaje de aceleración de 10 kV.

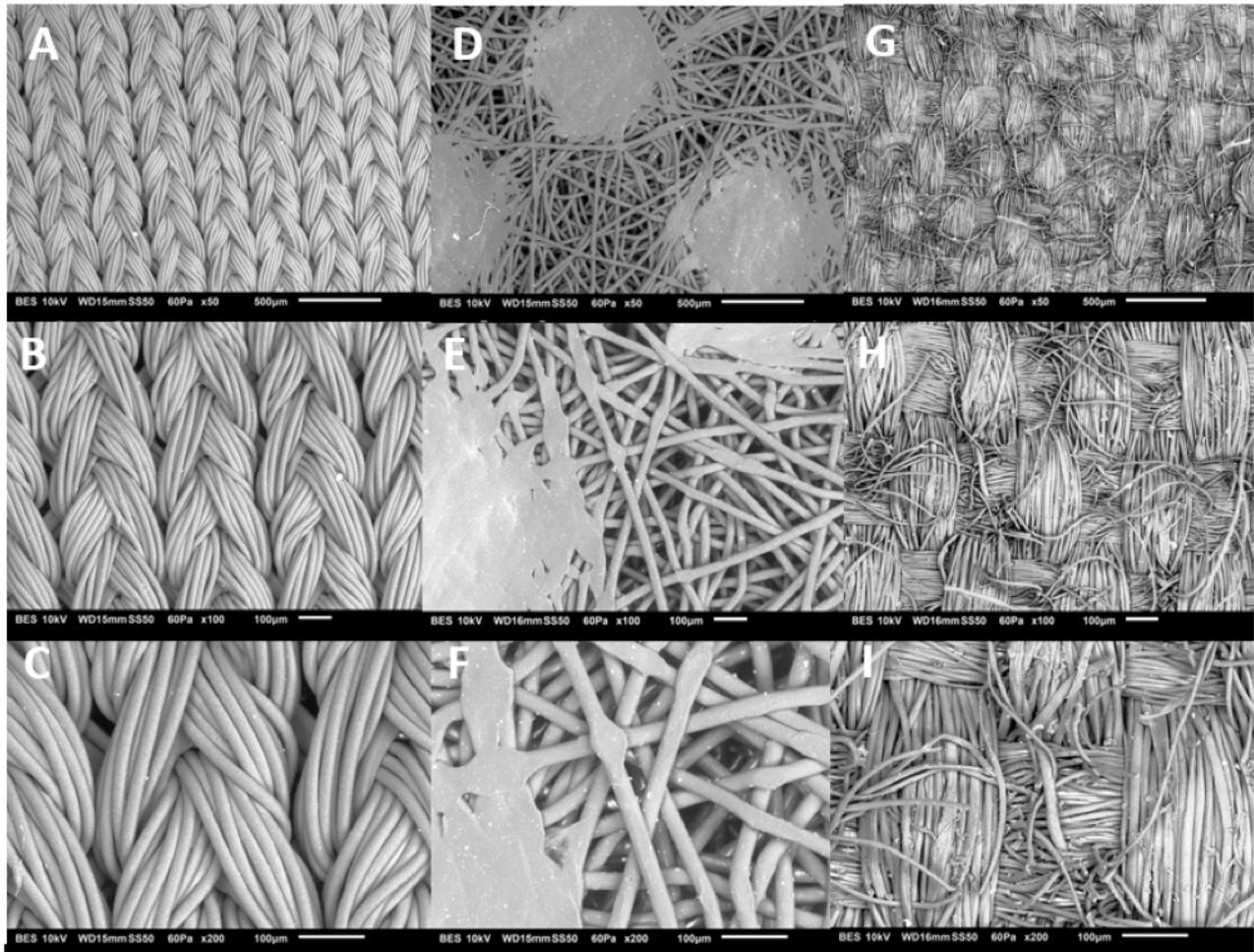


Figura 03. Mascarilla MascO2 control. A, B y C corresponden a la capa interna a 50x, 100x y 200x respectivamente. D, E y F, corresponden a la capa media a 50x, 100x y 200x respectivamente. G, H e I corresponden a la capa externa a 50x, 100x y 200x respectivamente. Adquiridas a bajo vacío con una presión de 60 Pa y electrones retrodispersados y un voltaje de aceleración de 10 kV.

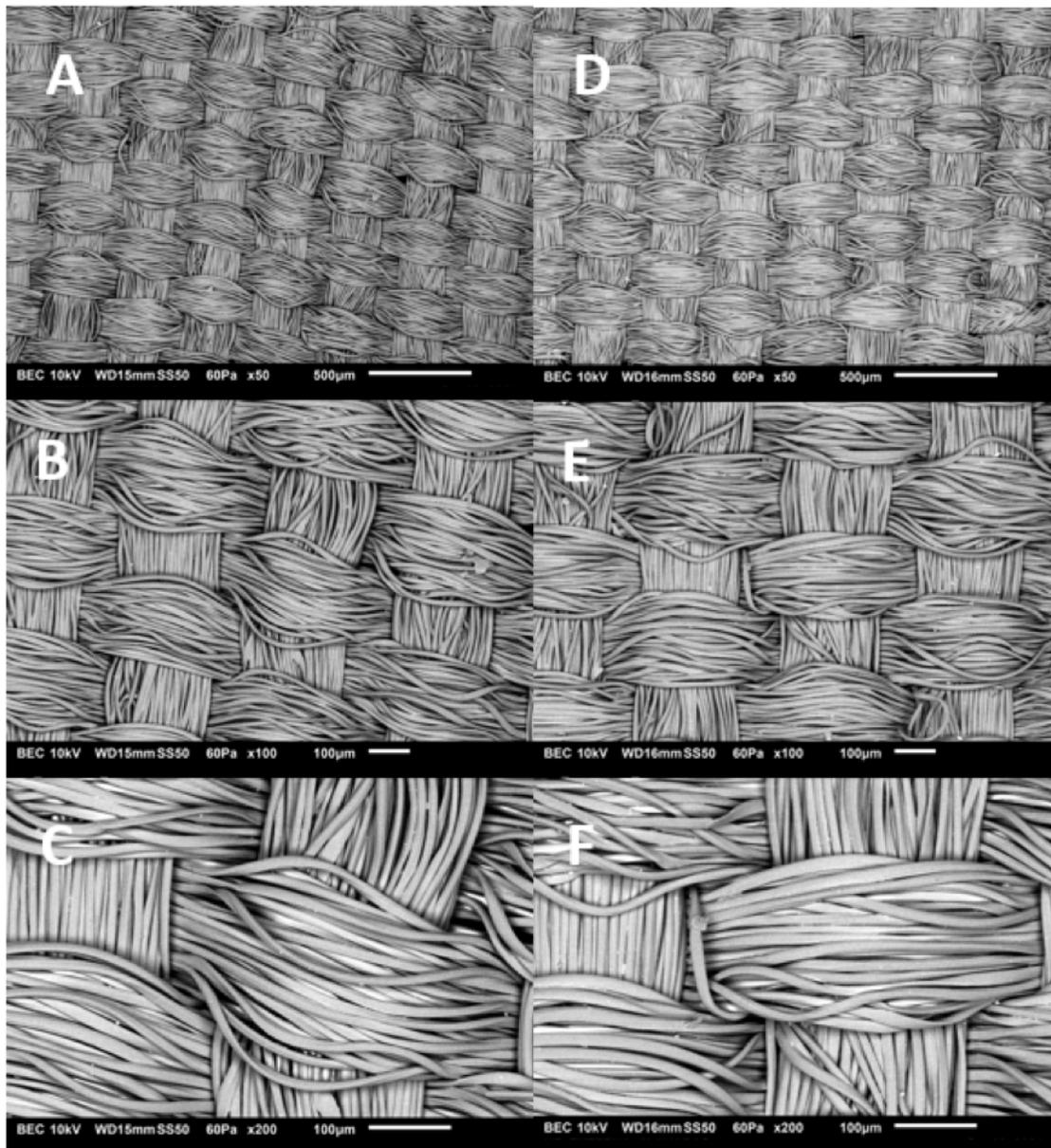


Figura 04. Mascarilla Masc03 tras 5 ciclos de lavado. A, B y C corresponden a la capa interna a 50x, 100x y 200x respectivamente. D, E y F, corresponden a la capa externa a 50x, 100x y 200x respectivamente. Adquiridas a bajo vacío con una presión de 60 Pa y electrones retrodispersados y un voltaje de aceleración de 10 kV.

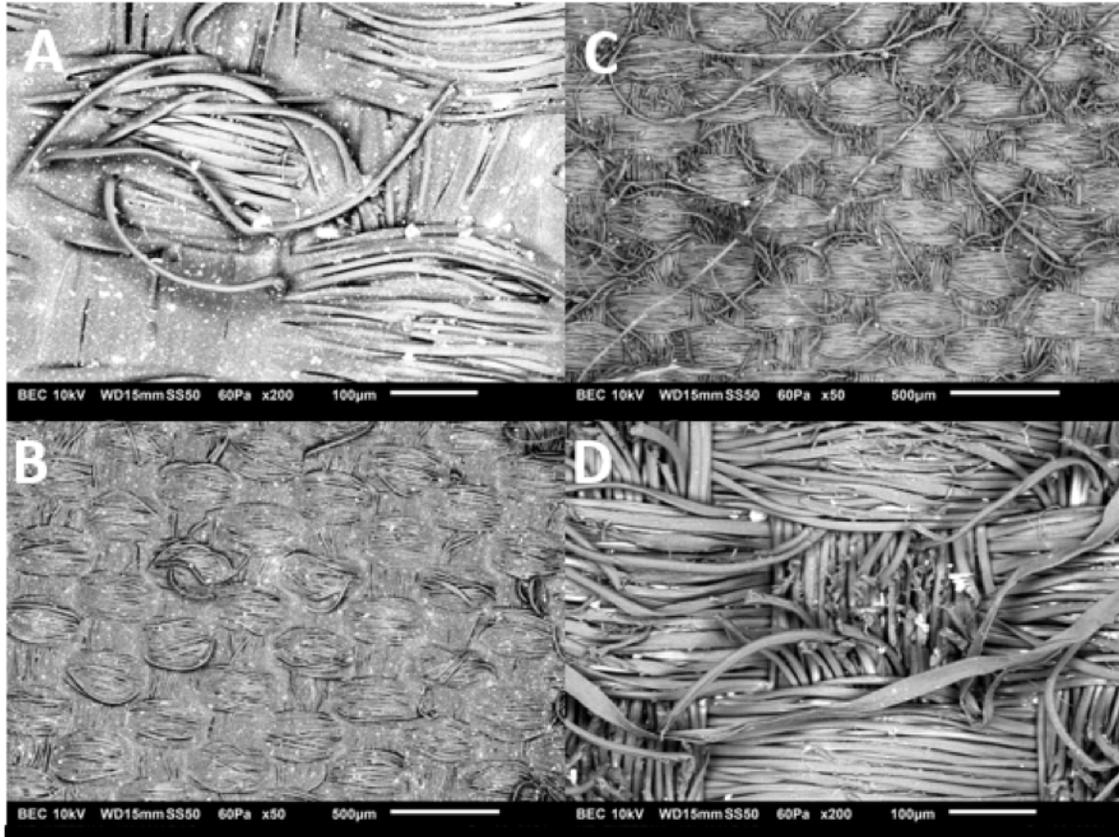


Figura 05. Mascarilla Masc03 tras 10 ciclos de lavado. A y B corresponden a la capa interna a 200x y 50x y respectivamente. C, D corresponden a la capa externa a 50x y 200x respectivamente. Adquiridas a bajo vacío con una presión de 60 Pa y electrones retrodispersados y un voltaje de aceleración de 10 kV.

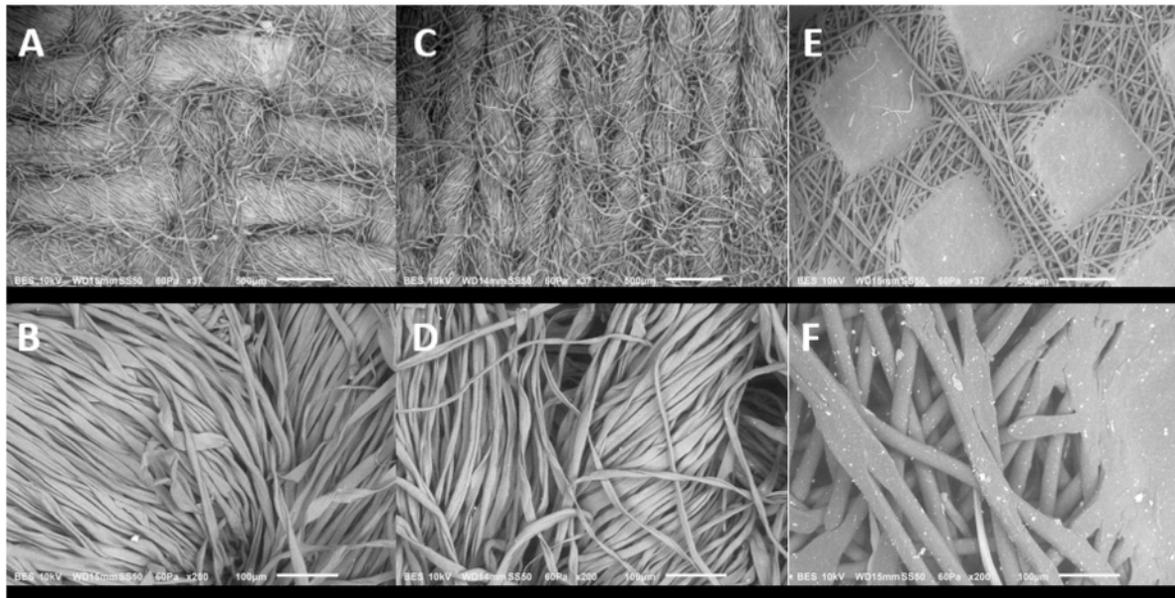


Figura 06. Mascarilla Masc04 control. A y B corresponden a la capa interna a 37x y 200x respectivamente. C y D corresponden a la capa media a 37x y 200x respectivamente. E y F corresponden a la capa externa a 37x y 200x respectivamente. Adquiridas a bajo vacío con una presión de 60 Pa y electrones retrodispersados y un voltaje de aceleración de 10 kV.

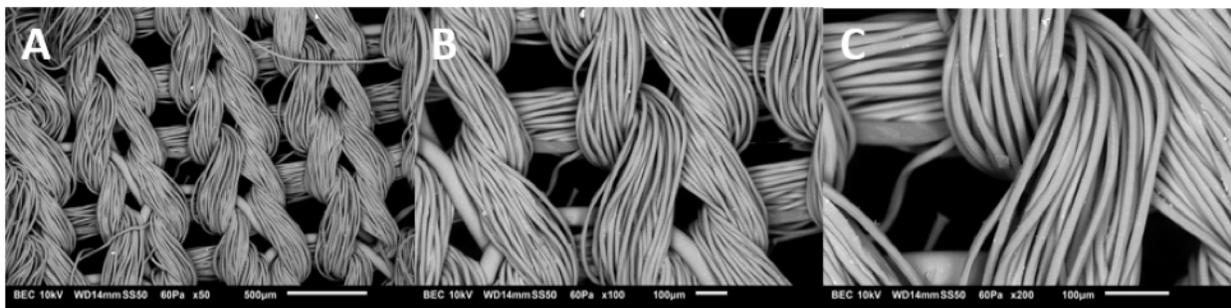


Figura 07. Mascarilla Masc05 control. Mascarilla monocapa siendo A, B y C adquiridas a 50x, 100x y 200x respectivamente. Adquiridas a bajo vacío con una presión de 60 Pa y electrones retrodispersados y un voltaje de aceleración de 10 kV

DISCUSIÓN

Como parte de la generación de evidencia científica que respalde la hipótesis sobre la carencia, en algunos casos, de la calidad de las mascarillas de protección respiratoria que se han distribuido en el mercado costarricense como barrera para disminuir la propagación del SARS- CoV-2, se utilizó el microscopio electrónico de barrido JEOL- JSM 6010 LA, en condiciones de bajo vacío a 60 Pa, 10 kV como voltaje de aceleración de electrones y generando la imagen con el detector de electrones retrodispersados de siete diferentes tipos de mascarillas, analizando cortes de 0.5 x 0,5 mm de cada una de ellas, en condiciones de control, así como luego de exponerlas a 5 y 10 ciclos de lavado con detergente y una lavadora convencional y analizadas cada una de las capas que las componen. Para fines de la investigación, se asignaron códigos para diferenciar cada una de ellas en el caso de las mascarillas reutilizables.

En primera instancia se logró demostrar que no todas las mascarillas cumplen con el criterio de elaboración de al menos tres capas en su confección como lo reportan muchos de los fabricantes en su etiquetado, existiendo diferencias hasta entre el mismo tipo de mascarilla de un mismo fabricante.

Por ejemplo, en el caso de la mascarilla Masc03, correspondiente a la figura 04 y 05, solo contaban con dos capas de protección, así como el caso de la mascarilla Masc04 correspondiente a la figura 06. Adicional a esto, se encontraron mascarillas como la Masc05, que se han vendido en una zona de muy fácil acceso para los costarricenses, la cual solamente contaba con una capa de protección, evidenciándose así en la figura 07.

En lo que compete a los cambios por ciclo de lavado y acción del detergente, es importante considerar que muchos fabricantes reportan resistencia de las mascarillas asegurando aun su protección luego de 50 ciclos de lavado. En el caso de este estudio, se realizaron 5 y 10 ciclos de lavado, y como se muestra en la figura 05, correspondientes a Masc03, en el caso de A, se evidencia una acumulación de detergente sobre el textil, y una clara ruptura de las fibras en la sección C, lo cual pone en cuestionamiento de la resistencia y utilidad luego de 50 ciclos de lavado, según lo reportado por los fabricantes.

Respecto a la protección por el tamaño de poros, es importante considerar que el virus se transmite por medio de gotículas de saliva o aerosoles, en el caso de las gotículas respiratorias grandes, oscilan entre 5 y 10 Qm y las micro gotas de un tamaño menor o igual a 5 Qm, al igual que los aerosoles, por lo que lo ideal es que las mascarillas no permitan el paso de estos.

En el caso de la mascarilla desechable analizada, correspondiente a la figura 1, vemos que solamente la capa interna presenta una mayor protección con tamaños de poro ≤ 25 Qm, dado que la capa intermedia y externa presentan tamaños de poros incluso mayores a 100Qm.

En el caso de las mascarillas con textil tejido, se evidencia una mayor protección, dada la carencia de poros y espacios entre las fibras textiles, como es el caso de Masc 01 y Masc 02, representadas en las figuras 2 y 3 respectivamente.

Se evidencia un caso de alerta, como lo es la mascarilla Masc05 en la figura 7, la cual además de solo contar con una capa protectora muestra tamaños de poro de hasta 200Qm.

CONCLUSIONES:

Como parte de las conclusiones más importantes de este estudio, se puede mencionar que existen en el mercado costarricense mascarillas que no cumplen completamente con la normativa de fabricación y que se encuentran fácilmente en lugares como la avenida central y supermercados reconocidos en la GAM, los cuales son puntos de acceso de gran cantidad de la población; esto basado en la directriz de tener al menos 3 capas de protección, que las mascarillas cuentan con tamaños de poro mucho mayores que las gotículas de las cuales deben proteger y que existe daño de las mismas, incluso en menos cantidad de ciclos de lavado, respecto a los reportados.

Es importante generar conciencia en la población y en los fabricantes de que las mismas deben cumplir con la calidad en la elaboración, para brindar una protección real ante el virus respiratorio y de la implementación de técnicas de análisis como la microscopía electrónica de barrido para asegurar la calidad del producto vendido.

Con base en lo anterior, se cumple la hipótesis del estudio, de que actualmente existen en el mercado mascarillas que no cumplen con los estándares de fabricación para brindar una mayor protección ante el virus SARS- CoV-2 o se utilizan luego de un periodo de lavado que no garantiza la adecuada protección,

lo cual brinda un antecedente para tomar en consideración para enfrentar futuros picos endémicos y otros contagios por otros virus respiratorios.

Declaración Conflicto de Interés:

Declaramos que no tenemos ninguna situación de conflicto de interés real, potencial o evidente, en relación el proyecto presentado para publicación.

Declaración de Financiamiento:

Fue aprobado y financiado por parte de la Comisión de Investigación de la Escuela Autónoma de Ciencias Médicas de Centro América Dr. Andres Vesalio Guzmán Calleja S.A con cédula jurídica número 3-101-045039

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Organización mundial de la Salud. Recomendaciones sobre el uso de mascarillas en el contexto de la COVID-19. WHO/2019-nCov/IPC_Masks/2020.4; 2020.
2. Chu D, Elie P, Duda S. "Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis". The Lancet Volume 395, ISSUE 10242, P1973-1987; 2020.
3. Chavis A, Shan Y, Wang L, Kisslinger K, Tappero R, Head A et al. Characterization of materials used as face covering for respiratory protection. ACS Applied Materials & Interfaces; 2021.
4. INTECO. INTE ES S80:2020. Mascarillas higiénicas reutilizables para adultos y niños. Requisitos de materiales, diseño, confección, etiquetados y uso; 2020.
5. INTECO. INTE ES S79 "Mascarillas higiénicas no reutilizables. Requisitos de materiales, diseño, confección, etiquetado y uso; 2020.
6. INTECO. INTE S76:2020 Mascarillas quirúrgicas. Requisitos y métodos de ensayo; 2020.
7. Milton D, Fabian M, Cowling J, Grantham M, McDevitt J. Influenza virus aerosols in human exhaled breath: particle size, culturability, and effect of surgical masks. PLoS Pathog; 2013.
8. Zhao M, Liao L, Xiao W, Yu X, Wang H, Wang Q, Lin Y et al. Household materials selection for homemade cloth face coverings and their filtration efficiency enhancement with triboelectric charging. Nano Lett; 2020.
9. Clase C, Fu E, Ashur A, Beale E, Clase I, Dolovich M et al. Forgotten technology in the COVID-19 pandemic. Filtration properties of cloth and cloth Masks: A narrative review, Mayo Clinic Proceedings; Elsevier, 2020.
10. Liao L, Xiao W, Zhao M, Yu X, Wang H, Wang Q et al. Can N95 respirators be reused after disinfection? And for how many times? ACS Nano, 2020.
11. Zhao M, Liao L, Xiao W, Yu X, Wang H, Wang Q, et al. Household materials selection for homemade cloth face coverings and their filtration efficiency enhancement with triboelectric charging. Nano Lett. 2020

12. Daeschler S, Manson N, Joachim K, Chin A, Chan K, Chen P, Tajdaran K, et al Reprocessing N95 respirators during the COVID-19 pandemic: Moist heat inactivates SARS-CoV-2 and maintains N95 filtration. MedRxiv, 2020.
13. Wang D, Sun B, Wang J, Zhou Y, Chen Z, Fang Y, et al. Can masks be reused after hot water decontamination during the COVID-19 Pandemic? Engineering, 2020.
14. Susan S. Scanning electron microscopy(SEM). University of Wyoming. SERC; 2017.Disponible en: https://serc.carleton.edu/research_education/geochemsheets/techniques/SEM.html
15. Verma D. Effectiveness of masks: fast answers with automated SEM análisis.2021. Obtenido de: <https://www.nanoscience.com/applications/materials-science/effectiveness-of-masks-fast-answers-with-automated-sem-analysis/>
16. Press R. Masks under the microscope. NIST. 2021. Obtenido de: <https://www.nist.gov/feature-stories/masks-under-microscope>
17. Laue M, Kauter A, Hoffmann T, et al. Morphometry of SARS-CoV and SARS-CoV-2 particles in ultrathin plastic sections of infected Vero cell cultures. Sci Rep 11, 3515; 2021.
18. Vargas F, Ruiz M, Marín I, Moreno S. Transmisión del SARS-CoV.2 por gotas respiratorias, objetos contaminados y aerosoles (vía aérea). Revisión de evidencias. Sociedad Española de sanidad; 2020.

Preformulación teórica de un producto natural antifúngico a partir de extractos obtenidos de las hojas del árbol *Pleodendron costaricense*.

Theoretical preformulation of a natural antifungal product from extracts obtained from the leaves of the *Pleodendron costaricense* tree

Melissa Mata Quirós¹, Melissa Mata Quirós².

¹ Coordinadora de Farmacia Industrial, Escuela de Farmacia, Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica.

² Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Melissa Mata Quirós mataqmelissa@gmail.com

RESUMEN

La familia *Canellaceae* es una pequeña familia endémica de África y América tropical. El *Pleodendron costaricense* es la única especie encontrada hasta el momento en Centroamérica y América tropical. Esta especie se ha utilizado históricamente para el tratamiento de diversas patologías según su administración, se tienen registros del uso de la planta aplicando calor e inhalando el humo; además de la decocción de las hojas de la planta. En un estudio se obtuvo evidencia de actividad antifúngica ante las especies *Alternaria alternata*, *Candida albicans*, *Wangiella dermatitides* and *Pseudallescheria boydii* debido a su alto contenido de sesquiterpenos, grupo de compuestos contenidos en la especie que aporta propiedades antifúngicas, antibacterianas y antivirales. La presente investigación, que tiene por objetivo analizar la preformulación teórica de un producto natural tópico con propiedades antifúngicas a partir de los extractos obtenidos de las hojas y corteza del árbol *Pleodendron costaricense*, fue financiada por el fondo común del Departamento de investigación e innovación UIA, el cual busca plantear una formulación teórica de un producto tópico antifúngico natural utilizando los extractos obtenidos de la corteza y las hojas de la nombrada especie, para en una segunda etapa, su posterior desarrollo y análisis de estabilidad.

Palabras clave: *Pleodendron costaricense*, preformulación, producto natural, antifúngicos.

ABSTRACT

Canellaceae family is a small family endemic to Africa and tropical America. The *Pleodendron costaricense* is the only species found so far in Central America and tropical America. This species has historically been used for the treatment of various conditions such as infections in the upper respiratory tract, among others. In one study, evidence of antifungal activity was obtained against the species *Alternaria alternata*, *Candida albicans*, *Wangiella dermatitides* and *Pseudallescheria boydii*. The present investigation which aims to analyze the theoretical preformulation of a topical natural product with antifungal properties from the extracts obtain from the leaves

Cómo citar:

Mata, M., & Calvo Guerrero, M.
Preformulación teórica de un producto natural antifúngico a partir de extractos obtenidos de las hojas del árbol *Pleodendron costaricense*. Revista Ciencia Y Salud, 6(6).
<https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i6.554>

Recibido: 30/Ago/2022

Aceptado: 09/Dic/2022

Publicado: 19/Dic/2022



and bark of the *Pleodendron costaricense* tree, was financed by the common fund of the Department of research and innovation UIA, seeks to propose a theoretical formulation of a natural antifungal topical product using the extracts obtained from the bark and leaves of the named species, for its subsequent development and stability analysis in a second stage.

Keywords: *Pleodendron costaricense*, preformulation, natural product, antifungals

INTRODUCCIÓN

La familia *Canellaceae* es una pequeña familia tropical endémica del este de África y América tropical. El *P. costaricense* es la única especie encontrada en Centroamérica, y al igual que las demás especies de plantas *Canellaceae*, es un árbol aromático que contiene compuestos volátiles. Sobre la actividad fitoquímica de la familia *Canellaceae* se encuentra poca información, sin embargo, se han identificado en varias especies de la familia al menos 19 tipos de sesquiterpenos y sus derivados (1). Las plantas pertenecientes a este género han sido utilizadas por generaciones de indígenas, pero a pesar de esto, muy pocas especies son desarrolladas comercialmente.

En Costa Rica se descubrió una nueva especie de *Canellaceae*, el *P. costaricense*, de la cual solo se han localizado unos cuantos especímenes. Amiguet, et al., (2) lograron aislar cuatro sustancias conocidas con actividad antifúngica en las hojas y la madera del árbol *Pleodendron costaricense*, estas sustancias demostraron tener actividad sobre al menos nueve hongos patógenos. Dentro de estas especies patógenas se encuentra la *Candida albicans*, un hongo oportunista, el cual predomina en infecciones genitales, orales y cutáneas.

La familia *Canellaceae*, en específico el género *Warburgia salutaris*, ha sido aprovechado por varias generaciones en el sur de África como medicina tradicional, empleando su corteza, hojas y raíces en diferentes formas, como polvo o infusiones, para ser utilizado tanto de manera tópica como enteral. De igual manera, en el este de África, dados sus problemas económicos y las deficiencias en el sistema de salud, esta familia de plantas es una de las más utilizadas por sus propiedades terapéuticas (3).

La corteza de la planta ha sido utilizada tradicionalmente en usos que van desde la inhalación del humo de la corteza como tratamiento de infecciones respiratorias del tracto superior, como en infecciones de glándulas, resfriado común y rinitis, además la infusión o decocción de la corteza para dolores abdominales, tratamientos de úlceras estomacales, dolor de espalda, desórdenes sanguíneos, malaria, enfermedades venéreas, dolores de dientes, entre otros (4).

Pocos especímenes de esta especie han podido ser localizados en el Pacífico Sur de Costa Rica, pero esto no ha evitado que se estudie su funcionalidad basándose en las propiedades terapéuticas identificadas para el resto de los géneros descubiertos de la familia *Canellaceae*. En un estudio realizado en conjunto con el Departamento de Biología y Química de la Universidad de Ottawa, Canadá y la Universidad Nacional de Costa Rica, se obtuvo evidencia de actividad antifúngica ante las especies *Alternaria alternata*, *Candida albicans*, *Wangiella dermatitides* an *Pseudallescheria boydii* (2). Por lo anterior descrito se planteó en la presente investigación el objetivo de analizar la preformulación teórica de un producto natural tópico con propiedades antifúngicas a partir de los extractos obtenidos de las hojas y corteza del árbol *Pleodendron costaricense*.

Materiales y Métodos

El presente trabajo de investigación tiene un enfoque cualitativo y descriptivo. Se aplicó estos enfoques debido a que con la investigación se pretendía identificar características fisicoquímicas del extracto obtenido a partir de las hojas y corteza del árbol *P. costaricense*, y a partir de la identificación, seleccionar los excipientes

idóneos para realizar la preformulación teórica de un producto natural tópico para un posible uso terapéutico. Por la forma en la que transcurre el presente estudio, la investigación es de tipo transversal, transeccional o sincrónica, donde se realizó una recolección de datos en un período corto de tiempo (diciembre 2021- abril 2022).

La investigación también es de tipo aplicada, empírica o práctica, lo cual es concreta y busca la aplicación de los conocimientos en resolver algún problema determinado. Todo esto se apoyó en literatura científica de revistas como la: International Journal on Orchidology, revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales; Journal of Biodiversity Data; Pharmacological Research; entre otras. De igual manera, se utilizaron fuentes de información de organismos e instituciones tanto nacionales como internacionales como lo son: el Sistema Costarricense de Información Jurídica (SCIJ) y la Farmacopea de Estados Unidos (USP)..

Resultados

Tabla 1. Propiedades físicas y químicas de las sustancias presentes en el P. costarricense identificadas por un estudio de separación cromatográfico de gases.

Sustancia	Peso molecular	Punto de fusión	Punto de ebullición	Reactividad	Solubilidad	Características generales	Referencia
α-pineno	136,3 g/mol	-55°C	156°C	Reacciona violentamente con oxidantes (percloratos, peróxidos, permanganatos, cloratos, nitratos, cloro, bromo); ácidos fuertes y ácidos oxidantes	Insoluble en agua	Líquido aceitoso, incoloro transparente. Componente principal del aguarrás. Es irritable e inflamable. Es un monoterpeno	(5)
β-pineno	136,2 g/mol	-61°C	169-179°C	Muy reactivo con riesgo de ignición	Insoluble en agua y soluble en alcohol	Es combustible. Líquido inflamable, incoloro-amarillo claro. Es un monoterpeno	(6)
β-mirceno	136,23 g/mol	< -10 °C	167°C	Tiene tres enlaces altamente reactivos	Insoluble en agua	Es un líquido oleoso amarillo. Con sabor dulce cítrico. Menos denso que el agua. Es un monoterpeno. Cuenta con un pH de 7.	(7)

β -thujene	136,23 g/mol	-	151.4 \pm 7.0 °C a 760 mmHg	-	Insoluble en agua	Es un monoterpeno alqueno	(8)
β -cariofileno	204,35 g/mol	<25°C	253 - 262 °C	No reactivo bajo condiciones ambientales normales	Insoluble en agua	Es un líquido aceitoso color amarillo pálido con olor a clavo de olor y trementina. Es un sesquiterpeno bicíclico	(9,10)
Linalool	154,25 g/mol	<25°C	197,5 °C - 200 °C		Soluble en alcohol, éter, aceites fijos, propilenglicol. Insoluble en glicerina y agua	Es un alcohol terciario y monoterpenoide. Tiene un olor floral y menta. Es un componente volátil del aceite. Es incoloro-amarillo pálido. Con sabor picante y cítrico. Presenta un pH de 4,1 a 1,45g/L a 25 °C.	(11)

Fuente: Elaboración propia (2021).

Tabla 1. Propiedades físicas y químicas de las sustancias presentes en el P. costaricense identificadas por un estudio de separación cromatográfico de gases.

Nombre	Descripción	Categoría	Aplicaciones	Porcentaje de uso sugerido
Alcohol cetoestearílico	Granulo blanco. Olor dulce característico.	Emoliente Agente emulsificante	Utilizado en preparaciones tópicas farmacéuticas (cremas y ungüentos), actúa como agente emulsificante	(14)

Petrolato	Amarillo pálido/ translucido Untuoso Sin olor ni sabor	Emoliente Base de ungüento	Utilizado en preparaciones tópicas farmacéuticas. Poco absorbido por la piel.	(14)
Parafina	Sustancia sin aroma, sin sabor. Translucido, sin color o blanco.	Agente endurecedor. Base de ungüento	Utilizado en preparaciones tópicas farmacéuticas (cremas y ungüentos).	(14)
Propilenglicol	Líquido viscoso, claro, sin olor. Posee un sabor un poco dulce.	Antimicrobiano Preservante Desinfectante Humectante Cosolvente	Utilizado como solvente, preservante en una variedad de formulaciones parenteral y enteral	(4)
Tween-80	Líquido aceitoso.	Tensoactivo Emulsionante	Utilizado mayormente como emulsionante en formulaciones tópicas. Aumenta la capacidad de retener agua de ungüentos.	(2)
Agua	Clara, sin color, sin olor, sin sabor.	Solvente	Ampliamente utilizado como materia prima en formulación y manufactura de productos farmacéuticos	(8)

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (15).

Los excipientes descritos en la tabla 2 son los elegidos de manera teórica, tomando en cuenta las características de las sustancias activas con las que se deberán de trabajar una vez se realice el desarrollo de la fórmula.

También se toman en cuenta posteriormente al llegar a su prototipo inicial, se deben realizar pruebas de estabilidad y determinación para asegurar que el principio descrito se encuentra en el producto desarrollado.

Discusión de los resultados

Con ayuda de la coordinadora de Conservación e Investigación de Osa Conservation, organización dedicada a la protección de la biodiversidad de la Península de Osa, se recolectó 1 kg de hojas de la especie de *Pleodendron costaricense*. Para la extracción inicial se tomó una muestra de 269,3 g de hojas frescas y se llevó al equipo de destilación por arrastre de vapor utilizando agua como solvente.

Se pudieron apreciar las características físicas que presentan las hojas de la especie *P. costaricense*, de las cuales resaltan su forma ovalada, más largas que anchas; de coloración verde y con un brillo en su superficie; y en el equipo de destilación, las hojas en presencia de agua y con una temperatura elevada, estas desprendían un olor similar al del clavo de olor. Esto coincide con lo que indica Hammel y Zamora cuando en su investigación sobre esta especie, analizaron estas mismas características. Ellos mencionan que la forma de las hojas es ovadas-falcadas, suelen ser brillantes en la parte superior cuando está seca y presentan un olor a pimienta y clavo de olor por uno de sus componentes (16).

El cinnamodial y cinnamosmolida son las sustancias extraídas que muestran actividad contra varias especies de hongos, entre estas está incluida *el Candida albicans*. Además, tienen una alta actividad contra *Alternaria alternate* y *Dermatides de Wangeiella*. El compuesto cinnamosmolida en el estudio elaborado por Treyvaud, et al. (12), mostró tener actividades antifúngicas menos potentes que *cinnamodial*, sin embargo, fue más efectivo contra *C. albicans*.

Lo anterior y lo expuesto en la tabla 1 permiten realizar una selección de excipientes en la posible formulación; esto porque cuando se desea realizar un producto, se deben tomar en cuenta diversos factores como lo son posibles incompatibilidades, características del principio activo, entre otros que puedan afectar la estabilidad de la fórmula. En la formulación de un producto tópico se deben tomar en cuenta también factores como las características reológicas, además se debe considerar que la vía tópica se pretende que actúe a nivel local, por lo que el nivel de absorción es importante.

Los compuestos presentes en la especie son insolubles en agua, por lo que se debe tomar en cuenta excipientes liposolubles para facilitar la homogenización y liberación de los componentes. También, al ser un producto que se aplicará de manera tópica, se debe tomar en cuenta la barrera de cutánea. La barrera cutánea se conforma por capas lipofílicas e hidrofílicas alternas. Las sustancias con permeabilidad alta son mejor absorbidas por la piel que aquellas con permeabilidad baja, de igual manera comenta que esta es impermeable a iones que se encuentren en solución acuosa por lo que se deben evitar.

A su vez, es de importancia evaluar el tipo de lesión que se quiere tratar. Si se requiere tratar una lesión exudativa se debe preferir una formulación donde se tenga un porcentaje mayor de agua que de grasas, por otro lado, si se tiene una lesión más seca y descamativa se debe precisar de una selección mayor de grasas en la formulación. En este caso se plantea trabajar con una formulación rica en grasas, o componentes lipofílicos ya que nos estaríamos enfrentando a una lesión descamativa.

Tomando en cuenta lo anterior, se expone en la tabla 2 una recopilación de excipientes aptos para una posible formulación de un producto tópico tipo crema o emulsión lipofílica para este tipo de sustancia, debido a que es ideal para formular fármacos o productos de carácter liposoluble.

CONCLUSIÓN

Inicialmente el objetivo de la investigación fue analizar la preformulación teórica de un producto natural tópico con propiedades antifúngicas a partir de los extractos obtenidos de las hojas y corteza del árbol *Pleodendron costaricense*, es necesario recalcar que al concluir esta investigación no se ha logrado analizar la extracción del aceite debido a factores externos de las investigadoras.

Una vez obtenido el extracto, se puede pasar a la segunda etapa de la investigación que sería la determinación de las sustancias con actividad antifúngica por medio de espectroscopia NRM y la formulación práctica del producto propuesto.

Como esta investigación se basó en la preformulación teórica, recomendamos, una vez que se formule, la evaluación de estabilidad química, física y microbiológica para determinar si se comportan de manera adecuada en la formulación del prototipo inicial.

El desarrollo de la preformulación teórica de un producto natural tópico con propiedades antifúngicas a partir de los extractos obtenidos de las hojas y corteza del árbol no se lleva a cabo más que, como se explicó con anterioridad, la elección de los excipientes. Para el correcto desarrollo de este objetivo planteado se recomienda continuar con las extracciones de la planta para obtener una cantidad suficiente de aceite, posterior a esto realizar las pruebas in vitro para obtener la concentración óptima para la formulación del producto antifúngico a partir de los extractos de la especie *P. costaricense*.

Declaración de conflicto de interés

Las autoras de este artículo declaran no tener ningún conflicto de interés.

Declaración de financiamiento

La investigación fue financiada por el fondo común del Departamento de investigación e innovación UIA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kenupp-Bastos J, Coelho-Kaplan MA, Richard-Gottlieb O. Drimane-Type Sesquiterpenoids as Chemosystematic Markers of Canellaceae. *Braz Chem So.* 1999; 10(2):136-9.
2. Treyvaud-Amiguet V, Petit P, Anh-Ta C, Nuñez R, Sánchez-Vindas P, Poveda-Alvarez L, et al. Phytochemistry and antifungal properties of the newly discovered tree *Pleodendron costaricense*. *J Nat Prod.* 2006;67(7):1005-9.
3. Maroyi A. *Warburgia salutaris* (Bertol. f.) Chiov.: A multi-use . *J. Med. Plant Res.* 2013: 53-60.
4. Khumalo GP, Sadgrove NJ, Van Vuuren S, Van Wyk B-E. Antimicrobial activity of volatile and non-volatile isolated compounds and extracts from the bark and leaves of *Warburgia salutaris* (Canellaceae) against skin and respiratory pathogens. *S. Afr. J. Bot.* 2019; 122:547-50.
5. New Jersey Department of Health. Hoja Informativa sobre Sustancias Peligrosas. 2017.
6. CarlRoth. Ficha de datos de seguridad:Beta pineno. 2021
7. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 31253, Myrcene. 2021
8. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 520384, beta-Thujene. 2021
9. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5281515, beta-Caryophyllene. 2021
10. CarlRoth. Ficha de datos de seguridad: β -Caryophyllene. 2021
11. National Center of Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6549, Linalool. 2021
12. Treyvaud V, Petit P, Anh C, Nuñez R, Sánchez P, Poveda L, Smith M, Thor J, Durst T. Phytochemistry and Antifungal Properties of the Newly Discovered Tree *Pleodendron costaricense*. *J. Nat. Pro.* 2006; 69(7): 1005-1009.
13. Abu-Izneid T, Rauf A, Shariati MA, Khalil AA, Imran M, Rebezov M, y Uddin MS. Sesquiterpenes and their derivatives-natural anticancer compounds: An update. *Pharmacol Res.* 2020; 161: 105165.
14. Cussy-Poma V, Fernández E, Rondevaldova J, Foffová H, y Russo D. Inventario etnobotánico de plantas medicinales utilizadas en el distrito de Qampaya, Bolivia. *B LATINOAM CARIBE PL.* 2017; 16(1): 68-77.
15. Rowe PJ. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* Washington, DC: Pharmaceutical Press; 2009.
16. Hammel BE, y Zamora NA. *Pleodendron costaricense* (Canellaceae), a new species for Costa Rica. *Lankesteriana.* 2005; 5(3): 211-218.

