

ISUB

JULIO - DICIEMBRE DE 2020 VOL. 7 NRO. 2

La Revista Investigación en Salud Universidad de Boyacá,
está indizada a texto completo en:





REVISTA
INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIVERSIDAD DE BOYACÁ

Revista Investigación en Salud Universidad de Boyacá, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Boyacá
Vol. 7 Nro. 2 Julio - Diciembre 2020 - Tunja, Colombia

ISSN: 2389-7325

ISSN: 2539-2018 (En línea)

Periodicidad Semestral - Ediciones Universidad de Boyacá

POLÍTICA EDITORIAL

La Revista Investigación en Salud de la Universidad de Boyacá (ISUB), es una revista científica de publicación semestral arbitrada (modalidad doble ciego), la cual se encarga de publicar artículos científicos derivados de trabajos de investigación y/o académicos Nacionales e Internacionales con el fin de contribuir a aportar conocimientos del área de la salud, para la formación y actualización científica de sus lectores.

PÚBLICO OBJETIVO

La Revista está dirigida a profesionales, investigadores, docentes y estudiantes de Ciencias de la Salud.

PROPIEDAD INTELECTUAL

Los autores ceden a la Revista Investigación en Salud de la Universidad de Boyacá, los derechos de autor y propiedad intelectual, derechos de copia en todas las formas y medios conocidos. En caso de no ser publicado el artículo, la Universidad de Boyacá accede a retornar los derechos enunciados a los autores. La evidencia científica, el conflicto de intereses y el contenido de los documentos son de responsabilidad exclusiva y única de los autores.

DIRECTIVOS UNIVERSIDAD DE BOYACÁ

Presidente Emérito

Dr. Osmar Correal Cabral

Presidenta

Dra. Rosita Cuervo Payeras

Rector

Ing. MSc. Andrés Correal Cuervo

Vicerrector Académico

Ing. MSc. Rodrigo Correal Cuervo

Vicerrector Desarrollo Institucional

C.S. Mg. Ethna Yanira Romero Garzón

Vicerrectora Investigación, Ciencia y Tecnología

Ing. Mg. Claudia Patricia Quevedo Vargas

Vicerrector Administrativo y de Infraestructura

Dr. Camilo Correal C.

Editora

Mg. Sandra Helena Suescún Carrero

SOLICITUD DE CANJE

Politeca - Universidad de Boyacá
Carrera 2a. Este Nro. 64 - 169
Teléfono: +57 8 7 45 0000 Ext. 7300
Correo: politeca@uniboyaca.edu.co
Tunja, Boyacá - Colombia

INFORMACIÓN Y CORRESPONDENCIA

Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Boyacá
Correo: revcis@uniboyaca.edu.co
Teléfono: +57 8 7 45 0000 Ext. 1107
<http://revistasdigitales.uniboyaca.edu.co/index.php/rs/issue/archive>



Carrera 2a. Este Nro. 64 - 169
Teléfono: +57 8 7 45 0000 Ext. 3104 o 7 45 2742
Correo: publicaciones@uniboyaca.edu.co
Tunja, Boyacá - Colombia

COMITÉ EDITORIAL / CIENTÍFICO

MD. MSc. Rubén Darío Restrepo
Universidad de Texas, USA

F.T. Ph.D. Andrea Vásquez Morales
Universidad Manuela Beltrán, Colombia

MD. Gloria Eugenia Camargo Villalba
Universidad de Boyacá, Colombia

Bact. MSc. Luis Eduardo Traviezo Valles
UCLA, Venezuela

MD. Ph.D. Nicolás Ottone
Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

Biol. Ph.D. Orlando Torres
Instituto Nacional de Salud, Colombia

Biol. Ph.D. Jorge Eduardo Duque
Universidad de Caldas, Colombia

MD. Msc. Luis Ernesto Ballesteros Acuña
Universidad Industrial de Santander, Colombia

MD. Ph.D. Héctor Pons
Universidad del Zulia, Venezuela

Biol. Ph.D. Jazmir Quiroz
Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas IVI,
Venezuela

OD. Mg. Martha Inés Bernal García
Universidad de Boyacá, Colombia

Enf. Ph.D. Sonia Patricia Carreño Moreno
Universidad Nacional, Colombia

Enf. Ph.D. Lina María Vargas
Universidad Nacional, Colombia

Enf. Ph.D. Olivia Lorena Chaparro Díaz
Universidad Nacional, Colombia

Biol. MSc. Atilio Junior Ferrebuz Cardozo
Universidad de Boyacá, Colombia

MD. Ph.D. Mariano Guillermo del Sol
Universidad de Temuco Chile

MD. Ph.D. Gustavo Otegui
Universidad de Buenos Aires, Argentina

Biol. Ph.D. Cristiane Angélica Ottoni
Universidad estadual paulista "Julio de Mesquita Fillio",
Brasil

Biol. Ph.D. Patricia Locosque
Fundación Parque Zoológico de Sao Paulo, Brasil

ND. Dra. HC. Yolanda Torres de Galvis
Universidad CES-Universidad el Rosario, Colombia

MD. PHD. Julio César Carrero
Universidad Nacional Autónoma de México

Mic. Ph. D. Nuri Andrea Merchán
Universidad del Bosque, Colombia

Bac. Ph.D. Nadia Catalina Alfonso Vargas
Universidad de Boyacá, Colombia

FT. Ph.D. Dernival Bertocello
Universidad Federal do Triângulo Mineiro

MD. Ph.D. María Isabel Miguel Pérez
Universidad de Barcelona

Corrección de texto y estilo
ed. lit. Ella Suárez Pérez

Traducción al Inglés
MSc. Atilio Junior Ferrebuz Cardozo

Traducción al Portugués
Fil. Ph.D Juan Guillermo Díaz Bernal

Diseño y Diagramación
División de Publicaciones



COLABORADORES

Enf. Ph.D. Consuelo Vélez
Universidad de Caldas

Lic. Ph.D. Paulina Beverido Sustaeta
Universidad Veracruzana. México

Lic. Ph.D. María Cristina Ortiz León
Universidad Veracruzana. México

MD. MSc. Antonio José Sánchez Serrano
Centro de investigaciones oncológicas San Diego

Psic. Ph.D. Jaime Andrés Torres Ortiz
Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia

OD. Msc. Diana Georgina García Lozada
Universidad del Bosque

Bact. Ph.D. Dabeiba Adriana García Robayo
Pontificia Universidad Javeriana

Enf. Ph.D. Doris Rodríguez Leal
Universidad del Tolima
Ph.D. Juan Guillermo Díaz Bernal
Universidade Federal de Uberlândia

FT. Mg. Javier Martínez Torres
Universidad Santo Tomás, Colombia

FT. Mg. Diana Milena Díaz Vidal
Universidad San Buenaventura de Cartagena

MV. Ph.D. Roy José Andrade Becerra
Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia

MD. Ph.D. Bruno Lamonte
Universidad de Costa Rica

MD. Esp. José Luis Bustos Sánchez
Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia

MV. MSc. Diego José García Corredor
Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia

FT. MV. MSc. Germán Augusto Baquero Sastre
Universidad Manuela Beltrán

FT. Mg. Margareth Alfonso
Universidad de la Sabana

Enf. Ph.D. Gloria Carvajal Carrascal
Universidad de la Sabana

Biol. Mg. Diana di Filippo Villa
Universidad de Antioquia

Bact. Mg. Alexandra Porras
Universidad del Bosque

Enf. Mg. Guillermo Adrián Rivera Cardona
Pontificia Universidad Javeriana, Sede Cali

MD. Mg. Norton Pérez Gutiérrez
Universidad Cooperativa de Colombia

MD. Mg. Lu An González Santiago
Universidad Distrital, Colombia

MD. MSc. Kristian Andrés Espinosa Garnica
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS),
Colombia

Enf. Mg. Anyela Mancilla Lucumí
Hospital Universitario de la Samaritana, Colombia

IQ. Ph.D. (c) Anderson Rocha-Buelvas
Centro de Estudios en Salud de Universidad de
Nariño (CESUN), Colombia

FT. Mg. Alexandra López López
Universidad Autónoma de Manizales, Colombia

TR. MSc. Angela Mayerly Cubides Munévar
Universidad del Valle - Universidad Libre -
Fundación Universitaria San Martín, Colombia

TR. Ph.D. Giovane Mendieta Izquierdo
Universidad Militar, Colombia

FT. MSc. Edgar Drebay Hernández Álvarez
Universidad Nacional de Colombia, Colombia

FT. Ph. D. Jorge Enrique Correa Bautista
Universidad del Rosario, Colombia

FT. Mg. Adriana Lucía Castellanos Garrido
Universidad de la Sabana, Colombia

FT. Esp. Esther Cecilia Wilches Luna
Universidad del Valle, Colombia

Bact. MSc Marín Alonso Beyond Rojas
Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales
U.D.C.A, Colombia

Bact. Ph. D. Linda Patricia Rocha Muñoz
Universidad Santo Tomás, seccional Bucaramanga,
Colombia

Bact. Ph. D. Martha Lucía Díaz Galvis
Universidad Industrial de Santander, Colombia

CONTENIDO/CONTENT/CONTEÚDO

PRESENTACIÓN 11

EDITORIAL

Implicaciones iniciales en la salud mental y emocional de las personas a causa de la pandemia de COVID-19

Martha Bernal-García 13

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLES / ARTIGOS DE PESQUISA

Epidemiología de la fractura de cadera en el adulto atendido en un hospital de tercer nivel

Epidemiology of hip fracture in adults treated at a tertiary level hospital

Epidemiologia de fratura do quadril em adultos tratados em um hospital (nível III)

Diana Fernanda Caicedo Sanguino , Andrés Eduardo Araque Melo, Nicolás Ricardo Rojas Quintero, Salvador Enrique Villamizar Quintero18

Validación de contenido del Cuestionario de Percepción del Aprendizaje de la Anatomía a través del sistema interactivo en 3D, Cyber Anatomy

Content validation of the Anatomy learning perception questionnaire through the interactive 3-D system, Cyber Anatomy

Validação de conteúdo do Questionário de Percepção de Aprendizagem de Anatomia por meio do sistema interativo 3D, Cyber Anatomy

Sara Raquel Silva-Ortiz, Elisa Andrea Cobo-Mejía, Jhon Fredy Cepeda-Sainea 33

Factores de riesgo y clasificación de riesgo para enfermedad tromboembólica en mujeres posparto

Risk factors and risk classification for thromboembolic disease in postpartum women

Fatores de risco e classificação de risco para doença tromboembólica em mulheres no pós-parto

Mario Santiago Mesa Espinel, Mónica Paola Quemba Mesa, Nubia Mercedes González Jiménez, Gina Sofía Montañó Padilla, Juan David Vega Padilla 52

Tiempos y barreras de acceso para procedimientos quirúrgicos electivos en la población de Viracachá (Boyacá, Colombia), durante el periodo 2018-2019

Waiting Times and Barriers for Elective Surgical Procedures in the Population of Viracacha (Boyaca, Colombia) during the period 2018-2019

Tempos e barreiras de acesso para procedimentos cirúrgicos eletivos na população de Viraca-chá (Boyacá, Colômbia), no período 2018-2019

Cristian Camilo Becerra Gómez, Javier Martínez Torres 65

ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES/ ARTIGOS DE REVISÃO

Effects of angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors on COVID-19: a narrative review of the literature

Efectos de bloqueadores del receptor de angiotensina II e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en COVID-19: una revisión narrativa de la literatura

Efeitos dos bloqueadores do receptor da angiotensina II e inibidores da enzima de conversão da angiotensina no COVID-19: uma revisão narrativa da literatura

Juan David Muñoz Loaiza, Heitmar Santiago Infante, Brenda Stefanía Pérez Mahecha , Juan Esteban Herrera Cardona, David Ricardo Salamanca 80

Proteínas homólogas de unión a reticulocitos de *Plasmodium falciparum* involucradas en el proceso de invasión al eritrocito: revisión de la literatura

Plasmodium falciparum reticulocyte-binding homologous proteins involved in the process of erythrocyte invasion: literature review

Proteínas de ligação a reticulócitos de *Plasmodium falciparum* homólogas envolvidas no pro-cesso de invasão de eritrócitos: revisão da literatura

Wendy Royero-Bermeo, César Mauricio Reyes Santofimio, Mabel Patricia Franky Rojas, Yelson Alejandro Picón Jaimes, Jessica Molina Franky 100

Rehabilitación Pulmonar en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Pulmonary Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Reabilitação pulmonar em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Flor Á Umbacía-Salas, Laura J Silva-Rodríguez, Clara L Palencia-Mojica, Alba Y Polanía-Robayo 119

Fundamentos y aplicaciones biomédicas de las principales tecnologías de secuenciación: una revisión de literatura

Biomedical Foundations and Applications of Major Sequencing Technologies: A Literature Review

Fundamentos e aplicações biomédicas das principais tecnologias de sequenciamento: uma re-visão da literatura

Anny Jineth Camargo Mancipe, Karen Nattaly Valero González, Alida Marcela Gómez Rodríguez, Diego Fernando Camargo Mancipe, Carlos Fernando Suárez Martínez, Laura Esperanza Cuy Chaparro 138

Utilidad de los índices de oxigenación en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia respiratoria. Revisión narrativa

Usefulness of oxygenation indices in adult and pediatric patients with respiratory failure. Narrative review

Utilidade dos índices de oxigenação em pacientes adultos e pediátricos com insuficiência respi-ratória. Revisão narrativa

Yelson A Picón-Jaimes, Javier E Orozco-Chinome, Leec Fabían David Ortega-Urbe 173

INDICACIONES PARA LOS AUTORES

INDICATIONS TO AUTHORS

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

ÍNDICE DE ARTÍCULOS PUBLICADOS (2014-2020/1)

INDEX OF ARTICLES PUBLISHED (2014-2020/1)

ÍNDICE DE ARTIGOS POSTADOS (2014-2020/1)

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a white circle. This circle is set against a horizontal grey band that spans the width of the image.

ISUB

PRESENTACIÓN

Sin duda, la transición a la segunda década del Siglo XXI pasará a la historia como una de las circunstancias más inciertas y desafiantes para la humanidad en los últimos tiempos. El Coronavirus ha ratificado la vulnerabilidad y la resiliencia del ser humano como dos caras de una misma moneda. De un lado, las instituciones y la Ciencia fueron rebasados por un virus sin precedentes, que parecía desbordar todas las medidas de contención día tras día, que llegó a retratar literalmente un callejón sin salida en las calles vacías, y más aún, en la mente y en los corazones de cada una de las generaciones que asisten la pandemia. De otro lado, la fraternidad y la solidaridad han aflorado en medio de la desesperanza; la empatía no sólo se ha multiplicado como parte de la narrativa del cuidado, sino como un gesto espontáneo, humano, de supervivencia como especie.

Tal vez quienes mayormente han encarnado el poder de la empatía, de la esperanza y de la fuerza de la humanidad han sido nuestros profesionales de la salud, quienes han ratificado su vocación al servicio de la vida y la trascendencia de su labor. Este reconocimiento trae a contexto las reiteradas demandas de la sociedad en torno al mejoramiento del sistema de atención en salud, entre otras cosas, mediante el fortalecimiento de la investigación en salud.

Alrededor de esta necesidad de divulgar los avances en las ciencias de la salud, la Revista Investigación en Salud de la Universidad de Boyacá en su edición número 2, presenta al lector una recopilación de los hallazgos que refiere la literatura acerca de la identificación y/o el tratamiento de algunas enfermedades o eventos condicionantes tales como: la fractura de cadera en adulto, enfermedades tromboembólicas en mujeres posparto, la malaria y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). De igual manera, se expone el análisis de algunas prácticas y tendencias como los métodos de secuenciación de ADN en las ciencias biomédicas, el uso de índices de oxigenación para el tratamiento de insuficiencia respiratoria de niños y adultos, y fenómenos que desafortunadamente aún persisten: las limitaciones para acceder a los servicios de cirugía, específicamente de aquellas de tipo ambulatorio.

Así mismo, la aplicación de herramientas tecnológicas en la investigativa académica supone nuevos y novedosos escenarios para el cumplimiento de la labor y la evaluación de los procesos de enseñanza en salud; Cyber Anatomy, por ejemplo, precisa ser una herramienta útil en las tareas de validación de instrumentos de recolección de la información. Igualmente, de cara a la pandemia, se aborda la relación epidemiológica que puede establecerse entre enfermedades como la hipertensión y la infección del Covid-19.

La Universidad de Boyacá extiende un saludo de reconocimiento a los autores que en esta oportunidad plasman aquí los resultados de sus ejercicios de investigación, así como a las instituciones que representan. Los hallazgos aquí expuestos no sólo aportan a la generación de conocimiento, también orientan a los entes gubernamentales, a las instituciones del sector y a sus profesionales en la gestión de políticas y programas de atención que favorezcan la prevención, identificación y tratamiento de las enfermedades y/o situaciones adversas que puedan desencadenar determinadas condiciones de salud. Al lector, a los pacientes, a sus familiares o cuidadores, se allega el trabajo de los profesionales que desde la Academia también velan por el mejoramiento de su bienestar y calidad de vida.

ANDRÉS CORREAL

RECTOR

Universidad de Boyacá

EDITORIAL

Martha Bernal-García 

Universidad de Boyacá

Correspondencia: mibernal@uniboyacá.edu.co

Citar este artículo así:

Bernal-García M. Implicaciones iniciales en la salud mental y emocional de las personas a causa de la pandemia de COVID-19. 2020; 7(2): 13-16. doi: <https://doi.org/10.24267/23897325.702>

Implicaciones iniciales en la salud mental y emocional de las personas a causa de la pandemia de COVID-19

Fue el 11 de marzo del 2020, cuando la Organización Mundial de la Salud anunció que, tras su evaluación, la nueva enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el SARS-CoV-2, podía caracterizarse como una pandemia (1). Ante esa afirmación, el mundo entero manifiesta alta preocupación por la amenaza global para la salud y la vida de las personas. En ese sentido, las revistas médicas y de la salud incitaron a los investigadores y autores afines a que comunicaran sus informes y apresuraran el procesamiento editorial, en procura de obtener prontamente los avances ligados a este fenómeno y ponerlos, sin costo alguno, a disponibilidad de las comunidades científicas. De esta forma, con un ligero vistazo se encuentran diversas aproximaciones al problema y enfoques metodológicos de los estudios, así como la adopción de términos relacionados con el asunto, en los que también se pronuncia la Real Academia Española, que informó su récord con cien millones de consultas en su versión en línea en abril, con tres de las palabras más buscadas, directamente relacionadas con la crisis provocada por la COVID-19: cuarentena, confinamiento y pandemia (2). En ese sentido, a medida que avanza la propagación de esta pandemia, los entes gubernamentales autorizados implementan disposiciones que derivan afectaciones en las condiciones de la salud mental y emocional de las personas, por lo que, en particular, a continuación se abordan, a manera de síntesis, algunas de las implicaciones iniciales.

Sobre las medidas de cuarentena se encuentran, aunque incipientes, publicaciones de revisiones rápidas para explorar sus probables efectos en la salud mental y el bienestar psicológico. Se menciona que si bien las cuarentenas en situaciones de enfermedades altamente contagiosas son esenciales, se convierten en

polémicas y deben manejarse con cuidado. Se ha descrito que el estar en cuarentena genera una experiencia desagradable, por la “separación de los seres queridos, pérdida de la libertad e incertidumbre sobre el estado de la enfermedad”, que revela situaciones de suicidio, ira y ansiedad; además de miedo, nerviosismo, tristeza, alta prevalencia de síntomas de angustia y trastornos psicológicos negativos para aquellos que tienen contacto directo con personas contagiadas o pertenecen a un grupo de riesgo (3). Asimismo, en el curso inicial de esta pandemia de la COVID-19, se ha revelado la proyección de un mayor uso de medidas sólidas de distanciamiento social, como el cierre de instituciones educativas o la cancelación de diferentes tipos de reuniones públicas, prohibiciones de viaje, cuarentena obligatoria o ampliación de los cordones sanitarios, en las áreas geográficas que están en cuarentena, que plantean serias cuestiones constitucionales (4).

En ese contexto, llama la atención el concepto de *salud mental*, y aun cuando existen varios, antes de esta pandemia, Galderisi et al. habían propuesto que:

La salud mental es un estado dinámico de equilibrio interno que permite a las personas utilizar sus capacidades en armonía con los valores universales de la sociedad. Habilidades cognitivas y sociales básicas; capacidad para reconocer, expresar y modular las propias emociones, así como empatizar con los demás; flexibilidad y capacidad para hacer frente a los acontecimientos adversos de la vida y desempeñar funciones sociales; y la relación armoniosa entre cuerpo y mente representan componentes importantes de la salud mental que contribuyen, en diversos grados, al estado de equilibrio interno. (5,6)

Es conveniente subrayar, hasta ahora, cómo la salud mental permea la “capacidad” ante este fenómeno que ningún ser humano esperaba, y que puede catalogarse como adverso para la vida, ya que imposibilita el equilibrio interno y crea adaptaciones como mediación para afrontar las distintas dimensiones de supervivencia, empezando por reeducar el cuidado de sí mismo y de los demás, según anuncios de los estamentos encargados, que como “avalanchas” entre resoluciones, implementación de las medidas de prevención y extraordinarias de la salud pública, vigilancia activa de casos, nuevos casos y cercos epidemiológicos, así como declaraciones de emergencias sanitarias por causa de la COVID-19, además de la actividad de los medios de comunicación masiva (televisión, radio, periódicos, etc.), campañas de educación y de la infodemia del contexto social, generan ansiedad ante la incertidumbre sobre lo que “pueda pasar”.

Qué decir, entonces, del personal médico, que inicialmente como una actividad ineludible de su labor profesional ha hecho frente a esta situación desconocida sin estabilidad en sus capacitaciones relacionadas con esta pandemia y pocas estrategias de afrontamiento, que junto con extremado trabajo, presión, discriminación, frustración y aislamiento, viven con agotamiento y problemas de salud mental, como estrés general (relacionado con el trabajo y con ellos mismos), ansiedad, síntomas depresivos, insomnio, negación, ira y miedo. Ello afecta directamente la atención, la comprensión y la capacidad de toma de decisiones (7), que se constituyen en factores de riesgo asociados con la calidad de su salud a corto plazo e impredecibles consecuencias a largo plazo, considerados por ello un colectivo vulnerable.

Así mismo, sobre el impacto de la COVID-19 en la salud mental en los adultos mayores se sabe muy poco, ya sea sobre los problemas existentes que podrían agravar y desmejorar la función neurobiológica, neurocognitiva y emocional, o sobre problemas nuevos ligados a la actual situación del brote pandémico, por la limitación de actividades cotidianas propias de su edad, que les genera mayor aislamiento social, depresión y, por ende, mucha soledad, relacionados directamente con su salud mental afectiva y angustia emocional generalizada. Lo cierto al presente es que la gravedad y la letalidad de la COVID-19 se han relacionado directamente con la edad, por el aumento de la vulnerabilidad, el miedo, el pánico y la aprensión en las personas mayores y sus familias (8), que se tornan en una situación difícil para que este grupo de personas, y sumadas aquellas con trastornos geriátricos de salud mental, acaten las disposiciones del distanciamiento, la higiene en general y el constante lavado de manos.

Por ahora, solo desde la propia experiencia de las personas y sus familias se interioriza lo que sucede en otros grupos extensivos, como los adultos, los adolescentes y los niños sanos, que se comunican voz a voz el miedo ante la confusión, sus afectaciones socioeconómicas, la adaptación a la atención médica por teleconsulta, la educación virtual y remota, el teletrabajo, el incremento en el uso de las redes sociales, la vivencia de diversas situaciones emocionales, la dualidad entre el contacto real deseado y el virtual a causa del aislamiento social involuntario y otras tantas experiencias. Lo anterior no significa que en la fase inicial de esta pandemia del COVID-19 no se hayan presentado también factores positivos para la salud mental en medio del confinamiento, como: estar tiempo completo y de calidad con la familia, ser reconocido como parte importante de esta, apreciar su vida y salud, valorarse a sí mismo y a los demás como personas, desarrollar habilidades colaborativas, de solidaridad y de resolución de conflictos, incrementar los sentimientos afectivos, replantear condiciones de vida y “reinventarse”, como concepto de moda.

Si bien se han reportado varias combinaciones entre estas perspectivas de la salud (mental y emocional), es conveniente mencionar que, además, existe un vínculo entre la salud mental y la física, y viceversa, mediada en este caso por adopciones de estilo de vida e interacciones sociales que se incluyen en el bienestar de las personas, que plantean situaciones desafiantes y muchas preocupaciones, como los efectos directos de la evolución de esta pandemia. Por ello, su perspectiva de patogenia e implicaciones y control, aún es incierta en este tiempo, pese a las capacidades científicas y de la salud pública, pues hasta ahora existe confusión y miedo.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [internet]. [Citado 2020 may 18]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
2. Real Academia de la Lengua Española. El "Diccionario de la lengua española" alcanza su récord con 100 millones de consultas en el último mes [internet]. [Citado 2020 may 18]. Disponible en: <http://www.rae.es/noticia/crisis-del-covid-19-sobre-la-escritura-de-coronavirus>
3. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020 Mar 14;395(10227):912-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
4. Parmet WE, Sinha MS. Covid-19: the law and limits of quarantine. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):e28. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2004211>
5. Galderisi S, Heinz A, Kastrup M, Beezhold J, Sartorius N. Toward a new definition of mental health. *World Psychiatry*. 2015;14:231-3. <https://dx.doi.org/10.1002%2Fwps.20231>
6. Galderisi S, Heinz A, Kastrup M, Beezhold J, Sartorius N. A proposed new definition of mental health. *Psychiatr Pol*. 2017 Jun 18;51(3):407-11. <https://doi.org/10.12740/PP/74145>
7. Kang L, Li Y, Hu S, Chen M, Yang C, Yang BX, et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry*. 2020 Mar;7(3):e14. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30047-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30047-X)
8. Banerjee D. The impact of Covid-19 pandemic on elderly mental health. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020 04 May;35:1466-7. <https://doi.org/10.1002/gps.5320>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a white circle. This circle is superimposed on a horizontal gray band that spans the width of the image. The gray band is composed of two parallel lines, creating a central channel where the circle is placed.

ISUB

Epidemiología de la fractura de cadera en el adulto atendido en un hospital de tercer nivel

Diana Fernanda Caicedo Sanguino¹ , Andrés Eduardo Araque Melo¹ ,

Nicolás Ricardo Rojas Quintero¹ , Salvador Enrique Villamizar Quintero¹ 

RESUMEN

Introducción: las fracturas del fémur proximal, también llamadas fracturas de cadera, se encuentran entre las principales causas de morbilidad en el mundo, donde la población más afectada son los adultos. Esto produce serias repercusiones en la salud pública, debido a su alto costo socioeconómico y la incapacidad laboral que genera.

Objetivo: determinar la epidemiología de la fractura de cadera en el adulto atendido en un hospital de tercer nivel de Cúcuta (Norte de Santander, Colombia).

Materiales y métodos: estudio descriptivo, transversal, de análisis retrospectivo, con enfoque cuantitativo. Se tomaron 175 pacientes con fractura de cadera que cumplían con los criterios de inclusión, con una población diana de mayores de 50 años de edad. Adicionalmente se registraron: edad, género, causa, comorbilidad, clasificación, intervalo de cirugía y tipo de intervención quirúrgica.

Resultados: de los 175 pacientes, se encontró una edad media general de 75,35 años. El 60% fueron mujeres y la causa más común de la fractura correspondió a factores extrínsecos. La mayoría de los pacientes no padecía ninguna enfermedad, y en mayor proporción, acudieron por una fractura intertrocanterica. El 50% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente en un periodo superior a los 4 días.

Conclusiones: a partir de los hallazgos encontrados, se acepta que la frecuencia de la fractura de cadera está asociada con diversas variables, analizadas en este estudio, que obtuvo resultados novedosos y que quedan a disposición de la academia en bienestar de la salud, a fin de que se impulsen nuevos estudios.

Palabras clave: fracturas de cadera; epidemiología; clasificación; comorbilidad; adulto.

¹ Universidad de Santander (Cúcuta, Colombia).

Autora de correspondencia: Diana Fernanda Caicedo Sanguino. Correo electrónico: dianafernanda08@hotmail.com

Citar este artículo así:

Caicedo Sanguino DF, Araque Melo AE, Rojas Quintero NR, Villamizar Quintero SE. Epidemiología de la fractura de cadera en el adulto atendido en un hospital de tercer nivel. Rev Investig Salud Univ Boyacá. 2020;7(2):18-32. <https://doi.org/10.24267/23897325.551>

Epidemiology of hip fracture in adults treated at a tertiary level hospital

Abstract

Introduction: Proximal femur fractures, also called hip fractures, are among the main causes of morbidity in the world where the most affected population is adults. This greatly affects public health due to its high socio-economic cost and the incapacity for work it generates.

Objective: To determine the epidemiology of hip fracture in adults treated in a tertiary hospital in Cúcuta (Norte de Santander, Colombia).

Materials and methods: A descriptive, cross-sectional study, of retrospective analysis, with a quantitative approach. 175 patients with hip fracture, who met the inclusion criteria, were taken with a target population over 50 years of age. In addition to the variables that were recorded: age, gender, cause, comorbidity, classification, surgery interval, type of surgical intervention.

Results: Of the 175 patients, a general mean age of 75.35 years was found, 60% corresponds to female patients, the most common cause is extrinsic factors, most of the patients did not suffer from any disease, in greater relevance they came for an intertrochanteric fracture. 50% of patients undergo surgery in a period of time greater than 4 days.

Conclusions: Based on the findings, it is accepted that the frequency of hip fracture is associated with various variables which were analyzed in this study, obtaining novel results that are available to the academy in health wellness, promoting new studies.

Keywords: hip fractures; epidemiology; clasification; comorbidity; adult.

Epidemiologia de fratura do quadril em adultos tratados em um hospital (nível III)

Resumo

Introdução: as fraturas do fêmur proximal, chamada também de fraturas de quadril, estão entre as principais causas de morbidade no mundo, onde a população mais acometida são os adultos. Isso produz sérias repercussões na saúde pública, devido ao seu alto custo socioeconômico e à incapacidade para o trabalho que gera.

Objetivo: determinar a epidemiologia da fratura do quadril em adultos atendidos em um hospital (nível III) em Cúcuta (Norte de Santander, Colômbia).

Materiais e métodos: estudo descritivo, transversal, análise retrospectiva, com abordagem quantitativa. Foram tomados 175 pacientes com fratura do quadril que preencheram os critérios de inclusão, com uma população-alvo com mais de 50 anos de idade. Além disso, foram registrados: idade, sexo, causa, comorbidade, classificação, intervalo cirúrgico e tipo de intervenção cirúrgica.

Resultados: dos 175 pacientes, encontrou-se uma média geral de idade de 75,35 anos. 60% eram mulheres e a causa mais comum da fratura correspondeu a fatores extrínsecos. A maioria dos pacientes não tinha nenhuma doença e, em maior proporção, vieram por causa de uma fratura intertrocanterica. 50% dos pacientes foram operados em período superior a 4 dias.

Conclusões: com base nos achados, aceita-se que a frequência de fratura de quadril está associada a diversas variáveis, analisadas neste estudo, que obtiveram resultados inéditos e que se encontram à disposição da academia em bem-estar da saúde, para que novos estudos sejam promovidos.

Palavras-chave: fraturas do quadril; epidemiologia; classificação; comorbidade; adulto.

INTRODUCCIÓN

Para 2015-2016, en Colombia se calculaba que había habido de 8000 a 10.000 fracturas de cadera solo en las mujeres (1). Las pacientes mayores de 65 años de edad equivalen a más del 95% de los casos de fractura de cadera. La mortalidad en la fase aguda de la población general tras una fractura de cadera suele ser inferior al 10% (2). Según la evidencia, un retraso quirúrgico mayor a 24-48 horas después del diagnóstico aumenta dos veces el riesgo de mortalidad a un año; de ahí la importancia de conocer en la población colombiana el efecto de la demora quirúrgica, que interviene en gran medida en el pronóstico o mortalidad del paciente (3,4).

Cada año, en Estados Unidos ocurren aproximadamente 250.000 fracturas de cadera. Se dice que el 30% de estos pacientes fallece al año de la fractura de cadera y que más del 50% de ellos no podrá volver a su vida cotidiana (5-7). Tan solo un porcentaje de los pacientes recupera a los dos años una movilidad similar a la que tenía previa a la fractura (8,9).

Las fracturas del fémur proximal, también llamadas *fractura de cadera* (FC), se clasifican respecto a su ubicación anatómica. Las del trocánter mayor y menor son raras, y las intertrocántéricas y del cuello de fémur ocurren con la misma frecuencia, en mayor proporción. Las complicaciones difieren dependiendo de su clasificación. Se sabe que las

FC intertrocántéricas se consolidan si se reducen y fijan adecuadamente, y rara vez se complican, a diferencia de la fractura de cuello de fémur, que es intracapsular y afecta el aporte vascular al fragmento proximal. Por esta razón, suelen suceder los cambios degenerativos de la cabeza femoral y la necrosis avascular. Las fracturas subtrocántéricas se asocian con altas tasas de pseudoartrosis y roturas del implante, por fatiga del material, debido a que es una zona de alta tensión (10).

El adulto promedio presenta una carga de comorbilidades que condiciona una demora del procedimiento quirúrgico, lo cual es ventajoso y bien tolerado durante 12-24 horas; sin embargo, no debe permitirse un retraso excesivo, ya que una espera de más de 3 días duplica la mortalidad en el primer año posterior a la cirugía (10,11). Además, el aumento de la expectativa de vida en los últimos años ha incrementado la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles, como la osteoporosis (1).

Entre las principales causas de morbilidad en el mundo, la FC afecta más a los adultos, y ello repercute, en gran medida, en la salud pública, debido a su alto costo socioeconómico y a la incapacidad laboral que genera (11,12). Este tipo de fractura se relaciona, en especial, con la edad y con la osteoporosis (13,14). Se ha encontrado mayor incidencia de fracturas en pacientes ≥ 60 años, donde predomina el sexo femenino,

en comparación con el sexo masculino (15-17), y como principal factor de riesgo, la caída de su propia altura. Aproximadamente, la mitad de los pacientes sufre alteraciones en sus condiciones clínicas, funcionales, cognitivas y sociales (18,19). Al existir pocos estudios epidemiológicos en Colombia y ninguno en Norte de Santander sobre prevalencia, incidencia, causas, entre otros aspectos, y dado que la mayor parte de la información de la que disponemos corresponde a estudios en población norteamericana o europea, se decidió realizar esta investigación, con la finalidad de conocer la prevalencia y el verdadero impacto de esta patología en la población nortesantandereana. Además, pretende incentivar la búsqueda de estrategias para prevenir esta entidad y resaltar la importancia de un manejo integral, que le permita retomar al adulto sus actividades cotidianas en el menor tiempo posible.

Así mismo, este estudio tuvo como propósito determinar la epidemiología de los pacientes adultos con FC atendidos en un hospital de tercer nivel, teniendo en cuenta las causas, las comorbilidades del paciente, el tiempo promedio del ingreso hasta la cirugía y el tipo de fractura con el rango de edad más común.

MATERIALES Y MÉTODOS

Análisis estadístico

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, transversal, de análisis retrospectivo, con enfoque cuantitativo. Se utilizó el método inductivo, debido a que se va de lo particular a lo general. Cada caso se revisó de manera individual y, posteriormente, se sintetizó y generalizó la información. Así mismo, se empleó el método deductivo, porque se analizó y se descompuso el todo en cada una de las partes.

Métodos específicos de análisis: estadística descriptiva para organizar y presentar la información; estadística inferencial, utilizando modelos de correlación para medir grado de asociación, estimadores, pruebas de hipótesis e intervalos de confianza.

El universo son todos los pacientes con edad igual o mayor a 50 años, con FC recibidos en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Cúcuta (Norte de Santander, Colombia), tratados en el periodo 2015-2017, que presentaron los datos completos de la historia clínica.

La población excluida fueron los pacientes reintervenidos, es decir, que tuvieron cirugías previas por FC o fractura de fémur, pacientes con historia clínica incompleta y pacientes con fracturas patológicas.

Previo autorización, se solicitó la información sobre el número de adultos atendidos. Posteriormente, se consultó el número de intervenciones por FC y los datos generales de los pacientes tratados por esta causa. Luego, se consultaron bases de datos hemerográficas para obtener un promedio de los días de estancia hospitalaria posterior a la intervención quirúrgica por FC.

Se realizó un muestreo aleatorio simple en que todos los elementos de la población que cumplieron con las condiciones de inclusión tuvieron la misma oportunidad de ser seleccionados. El nivel de confianza es del 95% y el error máximo admisible es del 5%, para tener una buena muestra, que no solo sea representativa con respecto al tamaño, sino en cuanto a las características o variable fundamental.

En aras de recolectar los datos de la investigación, se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de fractura de cadera recibidos en un hospital de tercer nivel, tratados en el periodo 2015-2017, a fin de obtener así la información necesaria para cumplir los objetivos planteados con la hoja de datos, verificada por el asesor académico y metodológico.

La sistematización es la organización de los datos y la información, de manera que se obtenga el mayor provecho en el logro de los objetivos propuestos. En este sentido, se utilizó estadística

descriptiva o deductiva que, además de haber permitido este requisito del proyecto, facilitó la presentación y el análisis de los datos e información suministrada por la muestra. Este proceso se realizó de manera tabular, gráfico (diferentes tipos) y analítico (diferentes medidas de tendencia central y dispersión, de posición, cuartiles y percentiles). También para el análisis de estadística inferencial o inductiva, para la obtención de conclusiones sobre la población, se utilizaron datos e información de la muestra, varios análisis con estadística paramétrica y a libre distribución.

RESULTADOS

Epidemiología

De los 175 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión que ingresaron bajo el diagnóstico de FC a un hospital de tercer nivel entre el 2015 y el 2017, el 60% (n = 105) correspondió a mujeres. El intervalo de edades con mayor proporción corresponden de 69,5 a 89,5 años, con un 59% (n = 104). Con una edad media general de 75,35 años (tabla 1).

Tabla 1. Grupos de edades, en años, sexo

Categoría	Frecuencia	Masculino	Femenino	Total
		(%)	(%)	(%)
49,5 a 59,5	20	8,00	3,43	11,43
59,5 a 69,5	35	8,00	12,00	20,00
69,5 a 79,5	52	9,71	20,00	29,71
79,5 a 89,5	52	10,86	18,86	29,71
89,5 a 99,5	16	3,43	5,71	9,14
	175	40,00	60,00	99,99

Causas de fractura de cadera

Las causas extrínsecas (mobiliario inestable, mala iluminación, piso resbaloso, alfombras o tapetes arrugados, escaleras inseguras, entre otras) tienen la frecuencia de ocurrencia más alta, con el 66,86% (n = 117), de todos los casos contemplados en la muestra. Esta tendencia parece sobrepasar significativamente el, 22,86% restante, conformado por las causas intrínsecas (enfermedades que alteren la marcha, hipotensión arterial, trastorno visual o vestibular, cardiopatía, neuropatía periférica, fármacos, alcohol) y el 10,29% de las causas situacionales (actividades que realiza el paciente).

Comorbilidades medicas asociadas con la fractura de cadera

El 44,57% de la muestra no refiere ninguna comorbilidad. La hipertensión arterial, la diabetes, la osteoporosis, el Alzheimer y la epilepsia constituyen

las 5 primeras enfermedades que padece el paciente (tabla 2). Entre ellas, se destaca, en mayor grado, la hipertensión arterial, con 29,71% (n = 52) de casos registrados; seguido de la diabetes mellitus, con 9,71% (n = 17). La comorbilidad más común del sexo femenino fue la hipertensión arterial, con un 21,14%; seguido de la diabetes, con un 7,43%, y de la osteoporosis, con un 2,29%.

Intervalo de cirugía

El intervalo de días transcurrido desde el ingreso del paciente al hospital hasta la ejecución de la cirugía obtuvo una mediana por encima de 4 días, con una gran variación, debido a que realizaron intervenciones hasta en el día 38. Los hombres se intervinieron con una media de 7 días, y las mujeres, con una media de 6 días (figura 1).

Figura 1. Tiempo de intervención quirúrgica

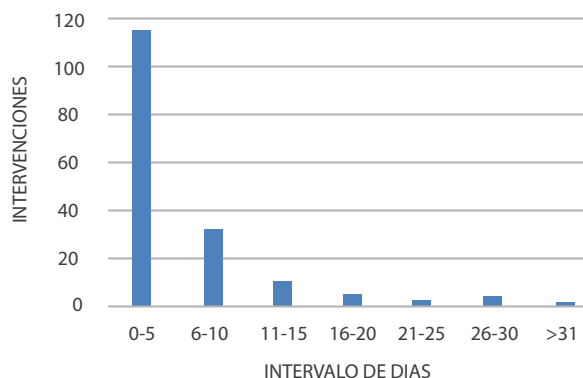


Tabla 2. Comorbilidades con la fractura de cadera

Comorbilidad	Frecuencia masculino	%	Frecuencia femenino	%	Frecuencia total	Total (%)
No refiere	37	21,14	41	23,43	78	44,57
Hipertensión arterial	15	8,57	37	21,14	52	29,71
Diabetes	4	2,29	13	7,43	17	9,71
Osteoporosis	4	2,29	4	2,29	8	4,57
Alzheimer	1	0,572	4	2,288	5	2,86
Epilepsia	3	1,716	2	1,144	5	2,86
Enfermedad cerebro-vascular	3	1,716	1	0,572	4	2,29
Parkinson	1	0,572	2	1,114	3	1,71
Isquemia miocárdica	1	0,572	2	1,114	3	1,71
Hipotiroidismo	1	0,572	2	1,114	3	1,71
Carcinoma	1	0,572	2	1,114	3	1,71
Retardo mental	0	0	3	1,71	3	1,71
Cardiopatía	1	0,572	2	1,114	3	1,71
Anemia	2	1,114	0	0	2	1,14
Fibrilación auricular	0	0	2	1,114	2	1,14
Infección de vías urinarias	1	0,572	1	0,572	2	1,14
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1	0,572	1	0,572	2	1,14
Hernias	1	0,572	1	0,572	2	1,14
Dislipidemia	0	0	1	0,572	1	0,57
Hiperplasia prostática benigna	1	0,572	0	0	1	0,57
Asma	0	0	1	0,572	1	0,57
Artritis reumatoide	0	0	1	0,572	1	0,57
Hipoacusia	1	0,572	0	0	1	0,57
Insuficiencia renal aguda	1	0,572	0	0	1	0,57
Vértigo	0	0	1	0,572	1	0,57
Ateromatosis	1	0,572	0	0	1	0,57

Clasificación de la fractura

Para la clasificación de la fractura, según su ubicación, las de mayor ocurrencia fueron la intertrocantérica, con 61,14% (n = 107), seguida de la subcapital o cuello de fémur, con 34,29% (n = 60). Prácticamente estas dos categorías cubren el 95,43% de todos los casos estudiados (tabla 3). El tipo de intervención quirúrgica de mayor proporción es osteosíntesis, con 70,29% (n = 123), vs. la artroplastia, con 29,71% (n = 52).

Tabla 3. Ubicación de la fractura en el paciente

Ubicación	Frecuencia	%
Intertrocantérica	107	61,14
Transcervical	2	1,14
Subcapital o cuello de fémur	60	34,29
Subtrocantérica	3	1,71
Subtrocantérica + transcervical	2	1,14
Intertrocantérica + subcapital o cuello de fémur	1	0,57
	175	

DISCUSIÓN

A partir de los hallazgos encontrados, se acepta que la frecuencia de la FC aumenta con la edad. Para nuestro estudio, la edad media fue de 75,35 años. Teniendo en cuenta que el 95% de los intervalos de confianza que se estimen van a contener los valores reales de la edad, en nuestro muestreo, el intervalo de confianza estuvo entre 74,82 y

78,59 años de edad. Hubo mayor presentación de FC en el sexo femenino, con 76,71 años, lo que contrasta levemente con otros estudios, como el realizado por Serra et al. (20), en España, donde de 146.383 FC, fueron estudiadas 130.414 (89%). Estas correspondieron a mayores de 64 años, y la edad media fue de 82 años (78% mujeres). Otro estudio de alto impacto realizado por Valdez et al. (21), en La Habana, demostró que el rango de edad de mayor incidencia fue el de los 80-90 años. La edad o rango de esta varía en diferentes poblaciones, y no hay una explicación clara para esta situación, pero probablemente se deba al estilo de vida de los pacientes, como la alimentación y el ejercicio, el cual puede influir en la presentación temprana de la FC.

En un estudio analítico de casos y controles realizado por Morales et al. (22), en el Hospital Militar Nueva Granada, con 147 pacientes, la edad promedio fue de 74,3 años (desviación estándar: 13,8 años), de los cuales el 65% eran mujeres, y el 35%, hombres. El 53,6% de los pacientes presentaba hipertensión arterial, y el 15,7%, diabetes, datos semejantes a nuestro estudio, ya que se evidenció que el sexo femenino supera con creces al masculino. Aquí el intervalo de confianza muestra que la verdadera proporción de pacientes del sexo femenino está entre el 52,74% y el 67,26%. Se destacó en mayor grado la hipertensión arterial, con un 29,71% de los casos registrados; seguido de la diabetes mellitus, con un 9,71%.

No obstante, en nuestro estudio incluimos que el mayor porcentaje de los pacientes no refirió ninguna enfermedad, con un 44,57%; esto probablemente por desconocimiento del propio paciente o por falta de tiempo en las urgencias para profundizar en la historia clínica, ya que la osteoporosis es frecuente en este grupo de edad. Pensamos que esta sea probablemente infradiagnosticada en nuestro medio. En el mismo estudio realizado por Morales et al. (22) se documentó que el promedio de horas entre el ingreso del paciente y la realización de la cirugía fue de 120 horas (desviación estándar: 90 horas). Entre tanto, en nuestro estudio, la mediana indica que el 50% de los pacientes tienen un intervalo de cirugía por encima de los 4 días, y el resto, por debajo de este valor, debido a la variabilidad de tiempos encontrados. De los 175 pacientes estudiados, 19 fueron intervenidos luego de 12 días; además, con rangos de 1-38 días para los hombres y 1-27 días para las mujeres.

En México, Sánchez-Hernández et al. (23) estudiaron 84 pacientes con fractura intertrocanterica, de los cuales 43 (51,11%) tenían diabetes mellitus; 32 (38,09%), hipertensión arterial sistémica; 9 (10,71%), enfermedad isquémica del corazón, y 8 (9,52%) insuficiencia renal crónica, lo que guarda similitud con nuestro estudio, que evidenció que la comorbilidad más frecuente es la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.

En Málaga (España), Díaz y Navas (24) llevaron a cabo un estudio transversal con 428 pacientes, de los cuales 202 (51,4%) presentaron fractura cervical, y 208 (48,6%), trocantérica. En contraste con nuestro estudio, el tipo de fractura más frecuente fue la intertrocanterica, con 61,14%; seguida de la subcapital o cuello de fémur, con 34,29%. Prácticamente, estas dos categorías cubren el 95,43% de todos los casos estudiados.

El aumento de la edad se asocia con mayor prevalencia de FC, debido a alteraciones del equilibrio, y dentro de sus causas está la sarcopenia, reflejada en pérdida de fuerza muscular, aumento de la masa grasa y menor rendimiento físico, por falta de actividad. La habilidad de desplazarse está comandada por múltiples sistemas, como la visión, los reflejos propioceptivos, el aparato vestibular, el sistema nervioso periférico y el sistema músculo-esquelético (25). Además, existen factores no relacionados con el paciente. En nuestro estudio se observó que los factores extrínsecos (mobiliario inestable, mala iluminación, piso resbaloso, alfombras o tapetes arrugados, escaleras inseguras, entre otras) tienen mayor frecuencia de ocurrencia, con un 66,86% de todos los casos contemplados en la muestra.

Esta tendencia parece sobrepasar significativamente al 50% restante, conformado por las causas intrínsecas (22,86%) y situacionales (10,29%). Santillana-Hernández et al. (26) estudiaron a 924

pacientes, de quienes las mujeres fueron las más prevalentes y la mayoría de sus FC ocurrieron en el hogar (62 %); entre tanto, para los hombres las FC fueron más frecuentes en la vía pública (26 %). Por otro lado, los mecanismos más referidos que provocaron la caída fueron: resbalo, en 360 pacientes (39%); tropezado o atorado, en 248 (27%), y pérdida del equilibrio por causas diversas, en 215 (23%).

Los datos nombrados se vinculan con nuestro estudio, ya que los factores extrínsecos se relacionan directamente con la caída del adulto, pues, según el intervalo de confianza estimado, la proporción real de pacientes que ingresan por lesiones de cadera debido a causas extrínsecas va del 59,89% al 73,83%. Respecto a la relación de la FC con el sexo, destaca la superioridad de fracturas intertrocantericas y de cuello de fémur, con el 34,86 y el 24%, en el sexo femenino; en comparación con el masculino, del 26,29% y el 10,29%, respectivamente (26). Un estudio realizado por Espinosa et al. (27) en un hospital de tercer nivel en Colombia, con 478 pacientes sometidos a cirugía de cadera, evidenció que el retraso quirúrgico superior a 4 días y el índice de comorbilidad de Charlson ≥ 3 , junto con anemia <10 g/dl y edad ≥ 80 años, fueron factores asociados con mayor mortalidad. Morales Piñeiro et al. (28) demostraron un predominio del sexo femenino de 2:1, una media de edades de 80,8 años y una moda de 91 años, las fracturas intertrocantericas

y el lado izquierdo, en una muestra de 119 fracturas en un estudio de corte transversal realizado en Cuba.

Durante nuestro estudio se realizó una profunda investigación sobre la FC en Cúcuta, proceso en el cual no se encontró una epidemiología clara; por ello, se realizó el presente estudio, dado que es de gran importancia conocer y aclarar todo lo que concierne a las variables epidemiológicas. En el estudio actual, encontramos que la edad y el sexo que prevalece se asemeja a la literatura mundial publicada.

CONCLUSIONES

La fractura de cadera es una patología quirúrgica relativamente común en nuestro medio. Por lo general, afecta a pacientes mayores de 60 años de edad, a causa de un traumatismo de baja energía, como lo es la caída de su propia altura. Influyen diversos factores, directa o indirectamente en la FC, entre los cuales el padecimiento de osteoporosis, diabetes y alteraciones nutricionales son las más frecuentes. Afecta más a mujeres que a hombres, con una edad aproximada de 60-70 años.

La causa más común de FC corresponde a los factores extrínsecos, por lo que se recomienda prestar especial atención a la infraestructura del hogar, teniendo en cuenta la necesidad de una

adecuada iluminación y de superficies de apoyo sólido, mediante las cuales se puedan evitar las caídas. Con frecuencia, se asocia la FC con osteoporosis, pero en nuestro estudio se presentó un subregistro importante de este antecedente patológico. El lapso entre el ingreso y la cirugía es de cuatro días en la mitad de los casos estudiados, lo cual contrasta notablemente con la literatura nacional e internacional.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta, por la información referenciada del proyecto.

CONFLICTOS DE INTERESES

No se declaran conflictos de intereses

FINANCIACIÓN

Este proyecto de investigación fue financiado por los autores de este artículo.

REFERENCIAS

1. González ID, Becerra MC, González J, Campos AT, Barbosa-Santibáñez J, Alvarado R. Fracturas de cadera: satisfacción posquirúrgica al año en adultos mayores atendidos en Méderi-Hospital Universitario Mayor, Bogotá, D. C.

Rev Cienc Salud. 2016;14(3):409-22. <https://doi.org/10.12804/revsalud14.03.2016.08>

2. González-Montalvo JI, Alarcón-Alarcón T, Gotor-Pérez P, Martín-Maestre I. ¿Es posible mejorar la atención al paciente con fractura de cadera? Aportaciones del programa Fonda. En: Valverde García JA, Sáez López P, Sánchez Hernández P, editores. 3a actualización en ortogeriatría [internet]. Ávila: Sociedad Castellanoleonesa-Cántabro-Riojana de Traumatología y Ortopedia; 2015. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Juan-Gonzalez-Montalvo/publication/307560150_El_Programa_FONDA-HULP_para_pacientes_con_Fractura_de_Cadera/links/57c8799708ae9d640480e19d/El-Programa-FONDA-HULP-para-pacientes-con-Fractura-de-Cadera.pdf

3. Zamora-Navas P, Esteban-Peña M. Seasonality in incidence and mortality of hip fracture. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2019; 63(2):132-7. <https://doi.org/10.1016/j.recot.2018.05.008>

4. Novoa-Parra CD, Hurtado-Cerezo J, Morales-Rodríguez J, Sanjuan-Cerveró R, Rodrigo-Pérez JL, Lizaur-Utrilla A. Factores predictores de la mortalidad al año de pacientes mayores de 80 años operados tras fractura de cuello femoral. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2019; 63(3):202-8. <https://doi.org/10.1016/j.recot.2018.10.007>

5. Urgell C, Massot Mesquida M, Valles Fernández R, García Vicente JA, Franzi Siso A, Muñoz Ortiz L, et al. Adecuación del tratamiento de la osteoporosis en prevención primaria. Estudio cuantitativo y cualitativo. *Aten Prim*. 2018; 50(1):6-15. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.01.007>
6. Black DM, Rosen CJ. Clinical practice: postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016; 374 (3):254-62. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1513724>
7. Singer BR, McLauchlan GJ, Robinson CM, Christie J. Epidemiology of fractures in 15,000 adults: the influence of age and gender. *J Bone Joint Surg Br*. 1998; 80(2):243-8. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.80b2.7762>
8. Izaguirre A, Delgado I, Mateo-Troncoso C, Sánchez-Nuncio HR, Sánchez-Márquez W, Luque-Ramos A. Rehabilitación de las fracturas de cadera: revisión sistemática. *Acta Ortop Mex* [internet]. 2018;32(1):28-35. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=80134>
9. Barrios-Moyano A, Contreras-Mendoza EG. Frecuencia de complicaciones en pacientes mayores de 60 años con fractura de cadera. *Acta Ortop Mex* [internet]. 2018;32(2):65-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ortope/or-2018/or182c.pdf>
10. Canale TS, Beaty JH. *Campbell cirugía ortopédica* Vol. 6. Madrid: Marban; 2015.
11. Artal MM, Roca-Chacón O, Martínez-Alonso M, Serrano Godoy M, Mas-Atance J, García GR. Fractura de cadera en el paciente anciano: Factores pronóstico de mortalidad y recuperación funcional al año. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018;53(5):247-54. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.04.447>
12. Dy CJ, McCollister KE, Lubarsky DA, Lane JM. An economic evaluation of a systems-based strategy to expedite surgical treatment of hip fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93(14):1326-34. <https://doi.org/10.2106/jbjs.i.01132>
13. Ensrud KE, Crandall CJ. Osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2017; 167(3):ITC17-ITC32. <https://doi.org/10.7326/aitc201708010>
14. Nossa JM, Escobar N, Márquez D, Leal E, Cabal F, Barreto A. Aplicación de un programa multidisciplinario para el manejo de fracturas de cadera en el adulto mayor. Incidencia de comorbilidades y su impacto en la oportunidad quirúrgica. *Rev Colomb Ortop Traumatol*. 2016;30(3):84-9. <https://doi.org/10.1016/j.rccot.2016.10.005>

15. Bengoa F, Carrasco M, Amenábar PP, Schweitzer D, Botello E, Klaber I. Optimización perioperatoria del paciente anciano con fractura osteoporótica de cadera. *Rev Med Chil*. 2017 Nov;145(11):1437-46. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017001101437>
16. Etxebarria-Foronda Í. Incidencia de la fractura de cadera en España. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(11):482-4. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.04.009>
17. Viveros-García JC, Torres-Gutiérrez JL, Alarcón-Alarcón T, Condorhuamán-Alvarado PY, Sánchez-Rábago CJ, Gil-Garay E, et al. Fractura de cadera por fragilidad en México: ¿en dónde estamos hoy? ¿Hacia dónde queremos ir? *Acta Ortop Mex* [internet]. 2018; 32(6):334-341 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ortope/or-2018/or186f.pdf>
18. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Censo Nacional de Población y Vivienda 2018 [internet]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/censo-nacional-de-poblacion-y-vivenda-2018>
19. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Osteoporosis. *Rev Clín Esp*. 2016;12(16):900-8. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.07.003>
20. Serra JA, Garrido G, Vidán M, Marañón E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An Med Interna (Madrid)* [internet]. 2002;19(8):9-19. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002000800002&lng=es
21. Hirandrés Valdés HV, Nápoles-Pérez M, Peña-Atrio GA, Pereda-Cardoso O. Morbimortalidad de las fracturas de caderas. *Rev Cuba Ortop Traumatol* [internet]. 2018;32(1). Disponible en: <http://www.revortopedia.sld.cu/index.php/revortopedia/article/view/140/114>
22. Morales O, Parra Hernández JD, Mateus R. Morbimortalidad posterior a fracturas intertrocantéricas de cadera: efecto del retraso en el tratamiento quirúrgico. *Rev Colomb Ortop Traumatol*. 2018;32(1):33-7. <https://doi.org/10.1016/j.rccot.2017.07.005>
23. Sánchez-Hernández E, Mejía-Rohenes LC, Benítez-Romero A. Comorbilidades en pacientes operados por fractura transtrocantérica. *Rev Esp Méd Quir* [internet]. 2014;19(2):145-51. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47331518002>
24. Díaz AR, Navas PZ. Factores de riesgo en fracturas de cadera trocantéricas y de cuello femoral. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*.

2018;62(2):134-41. <https://doi.org/10.1016/j.recot.2017.09.002>

25. Quintar E, Giber F. Caídas en el adulto mayor: factores de riesgo y consecuencias. Actual. Osteología [internet]. 2014;10(3):278-86. Disponible en: http://osteologia.org.ar/files/pdf/rid39_quintar.pdf

26. Santillana-Hernandez SP, Moctezuma A, Medina-Beltrán GR, Gómez-Ortega G, Cortés González RM. Caídas en el adulto mayor: factores intrínsecos y extrínsecos. Rev Med IMSS [internet]. 2002;40(6):489-93. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2002/im026f.pdf>

27. Espinosa KA, Gélvez AG, Torres LP, García MF, Peña OR. Pre-operative factors associated with increased mortality in elderly patients with a hip fracture: a cohort study in a developing country. Injury. 2018;49(6):1162-8. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.04.007>

28. Morales Piñeiro S, Morera Estévez L, Martínez Aparicio L, Cedré González JC, Mata Cuevas R, Gómez Sarduy A. Caracterización epidemiológica de la fractura de cadera. Acta Med Cent [internet]. 2020;14(2):193-200. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medica-delcentro/mec-2020/mec202f.pdf>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

Validación de contenido del Cuestionario de Percepción del Aprendizaje de la Anatomía a través del sistema interactivo en 3D, Cyber Anatomy

Sara Raquel Silva-Ortiz¹ , Elisa Andrea Cobo-Mejía¹ , Jhon Fredy Cepeda-Sainea¹ 

RESUMEN

Introducción: la validez garantiza la medición, al dar cuenta del atributo que contribuye a mejorar estrategias de enseñanza y aprendizaje de la anatomía.

Objetivo: determinar la validez de contenido del Cuestionario de Percepción del Aprendizaje de la Anatomía con el software Cyber Anatomy en estudiantes de ciencias de la salud.

Métodos: evaluación por juicio de cinco expertos (grado de acuerdo por ítem), desde el modelo de planilla para la validez de contenido. Los datos obtenidos se registraron en Excel, y el análisis, en ReCal Statistics, a fin de conseguir el coeficiente de confiabilidad para múltiples codificadores nominales, porcentaje medio de concordancia por parejas y kappa de Fleiss, consistencia interna mediante el coeficiente alfa de Cronbach y análisis factorial para correlación entre los ítems. Además, se empleó la estrategia varimax.

Resultados: la fuerza de concordancia según el coeficiente kappa de Fleiss para el instrumento general es casi perfecta (0,861), el porcentaje de acuerdo entre los expertos evaluadores fue del 92 % en la comprensión y el alfa de Cronbach (0,806) expone una fuerte aglutinación entre las preguntas desde las dos dimensiones del instrumento: proceso de aprendizaje y ambiente de aprendizaje. Desde el análisis factorial, los factores corresponden a 2, que explican en un 66 % la varianza, y el componente 1, con 50 %. Finalmente, la rotación varimax indica que el componente 1 explica la varianza en un 42 %.

Conclusiones: la implementación de estrategias investigativas para el uso de cuestionarios validados en recursos didácticos como el Cyber Anatomy permiten comprender la percepción del aprendizaje mediante herramientas tecnológicas.

Palabras clave: anatomía; enseñanza; aprendizaje; tecnología educacional; estudios de validación.

¹ Universidad de Boyacá (Tunja, Colombia).

Autora de correspondencia: Sara Raquel Silva Ortiz. Correo electrónico: srsilva@uniboyaca.edu.co

Citar este artículo así:

Silva-Ortiz SR, Cobo-Mejía EA, Cepeda-Sainea JF. Validación de contenido del Cuestionario de Percepción del Aprendizaje de la Anatomía a través del sistema interactivo en 3D, Cyber Anatomy. Rev Investig Salud Univ Boyacá. 2020;7(2):33-51. <https://doi.org/10.24267/23897325.420>

Content validation of the Anatomy learning perception questionnaire through the interactive 3-D system, Cyber Anatomy

ABSTRACT

Introduction: The validity guarantees the measurement, when giving account of the attribute contributing to the improvement of teaching and learning strategies of the Anatomy.

Objective: To determine the content validity of the Anatomy learning perception questionnaire with the Cyber Anatomy software in Health Sciences students.

Methods: Evaluation by trial of 5 experts (degree of agreement per item), from the form model for the validity of content, the data obtained were recorded in Excel and the analysis in ReCal statistics, obtaining the reliability coefficient for multiple nominal encoders, average percentage of concordance in pairs and Kappa de Fleiss. Internal consistency using Cronbach's alpha coefficient and factor analysis for correlation between the items, in addition the varimax strategy was used.

Results: The force of agreement according to the Fleap Kappa coefficient, for the general instrument is almost perfect (0.861), percentage of agreement between the evaluating experts of 92% in the understanding, and Cronbach's alpha (0.806) exposes a strong agglutination between the questions from the two dimensions of the instrument: learning process and learning environment. From the factorial analysis, the factors correspond to 2, which explain in 66% the variance, the component 1 with 50%, finally, the varimax rotation indicates that the component 1 explains the variance in 42%.

Conclusions: The implementation of research strategies for the use of validated questionnaires in teaching resources such as Cyber Anatomy, allow the understanding of the perception of learning through technological tools.

Keywords: anatomy, teaching learning, educational technology, validation studies.

Validação de conteúdo do Questionário de Percepção de Aprendizagem de Anatomia por meio do sistema interativo 3D, Cyber Anatomy

RESUMO

Introdução: a validade garante a medição, por considerar o atributo que contribui para o aprimoramento das estratégias de ensino e aprendizagem da anatomia.

Objetivo: determinar a validade de conteúdo do Questionário de Percepção de Aprendizagem de Anatomia com o software Cyber Anatomy em estudantes de ciências da saúde.

Métodos: avaliação por julgamento de cinco especialistas (grau de concordância por item), a partir do template de validade de conteúdo. Os dados obtidos foram registrados no Excel, e a análise, no ReCal Statistics, para obtenção do coeficiente de confiabilidade para múltiplos codificadores nominais, porcentagem média de concordância por pares e kappa de Fleiss, consistência interna pelo coeficiente alfa de Cronbach e análise fatorial para correlação entre itens. Além disso, a estratégia varimax foi usada.

Resultados: a força de concordância pelo coeficiente kappa de Fleiss para o instrumento geral é quase perfeita (0,861), o percentual de concordância entre os avaliadores especialistas foi de 92% na compreensão e o alfa de Cronbach (0,806) expõe forte aglutinação entre as perguntas desde as duas dimensões do instrumento: processo de aprendizagem e ambiente de aprendizagem. Desde a análise fatorial, os fatores correspondem a 2, que explicam a variância em 66%, e ao componente 1, a 50%. Finalmente, a rotação varimax indica que o componente 1 explica a variância em 42%.

Conclusões: a implementação de estratégias de pesquisa para a utilização de questionários validados em recursos didáticos como a Cyber Anatomy permite compreender a percepção da aprendizagem por meio de ferramentas tecnológicas.

Palavras-chave: anatomia; ensino; aprendizagem; tecnologia educacional; estudos de validação.

INTRODUCCIÓN

La anatomía humana, disciplina dedicada al estudio de la forma y estructura del cuerpo humano desde los sistemas que lo componen, ha generado a través del tiempo grandes avances científicos en el conocimiento del organismo para profundizar en su estudio desde un abordaje integral (1). Esto ha repercutido favorablemente en el campo médico y, en general, en las áreas profesionales de las ciencias de la salud. Por lo tanto, su enseñanza debe ir más allá del ejercicio de memorizar conceptos científicos y repetir contenidos, y ello precisa prácticas pedagógicas que despierten en los estudiantes la curiosidad por aprender (2) y que les permita aplicar sus conocimientos en el contexto práctico. Al mismo tiempo, le exige al docente orientador una reflexión constante sobre su labor educativa, mediada por la investigación, para evaluar los procesos del aula, no solo desde la enseñanza, sino desde el aprendizaje, en que analice la influencia de los medios y los recursos que día a día se configuran como ayudas didácticas que pretenden mejorar el proceso académico de los estudiantes (3,4). En este caso particular, la tecnología 3D como herramienta de vanguardia.

Así, se hace necesario indagar, desde la experiencia de los estudiantes, cómo estas tecnologías se reflejan en el proceso de aprendizaje, en este caso desde el Cuestionario de Percepción del Aprendizaje de la Anatomía con el software Cyber

Anatomy (véase anexo), resultado de la investigación *Anatomía 3D. Cyber Anatomy en el aprendizaje de la morfología: percepción de los estudiantes*, desarrollada con estudiantes universitarios de diferentes programas académicos de las ciencias de la salud de una institución universitaria de Boyacá (Colombia). Así, como una primera fase en el desarrollo de la investigación en mención, se validó el contenido del instrumento, que pretende que el cuestionario elaborado contenga los ítems o reactivos de lo que se espera medir. Este instrumento se estructuró para recolectar información de caracterización sociodemográfica y sobre la experiencia de aprendizaje de los estudiantes que cursaron las asignaturas de Morfología, base para el futuro desempeño profesional de los médicos, fisioterapeutas, instrumentadores quirúrgicos y terapeutas respiratorios.

Cabe mencionar que el proceso de validez de contenido de un instrumento, según lo planteado por Escobar-Pérez y Cuervo-Martínez, es "un componente importante de la estimación de la validez de inferencias derivadas de los puntajes de las pruebas, ya que brinda evidencia acerca de la validez de constructo y provee una base para la construcción de formas paralelas de una prueba en la evaluación a gran escala" (5). Por lo tanto, el objetivo de este artículo es determinar la validez de contenido del Cuestionario de Percepción del Aprendizaje de la Anatomía con el *software* Cyber Anatomy en estudiantes de ciencias de la salud.

Así, es preciso afirmar que contar con un instrumento validado de la percepción de los estudiantes en su proceso de aprendizaje de la anatomía, contribuye de forma directa al desarrollo de futuras investigaciones nacionales e internacionales sobre las experiencias de enseñanza y aprendizaje, desde los marcos conceptuales y metodológicos de la didáctica general, para la formación en pensamiento crítico disciplinar desde la anatomía. Lo anterior, en relación con las estrategias que empleen *software*, como estrategias útiles y pertinentes en el desarrollo de competencias en formación básica que acerquen al estudiante a los conocimientos anatómicos pero, sobre todo, a su aplicabilidad, entre otras, en los análisis fisiológicos o patológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se desarrolló un estudio de tipo descriptivo con diseño instrumental para identificar la validez de contenido del Cuestionario de Percepción. Así, se recurrió a la evaluación por expertos, desde el modelo de planilla para la validez de contenido de instrumentos, propuesto por Escobar-Pérez y Cuervo-Martínez (5), donde participaron cinco profesionales seleccionados por el perfil docente y posgrado de maestría en áreas propias de la anatomía o en educación. Las variables y categorías de descripción definidas en el instrumento las construyeron los investigadores participantes, con el fin de relacionar los factores sociodemo-

gráficos y la percepción del aprendizaje con el uso del Cyber Anatomy en estudiantes de diferentes programas académicos de ciencias de la salud de una institución universitaria de Boyacá (Colombia).

Las 23 preguntas del cuestionario se evaluaron con una planilla que fue diligenciada por cada experto incluido en la investigación. Los datos obtenidos se registraron en una hoja de cálculo Excel 2016 de Microsoft® y en el análisis se utilizó el *software* libre ReCal Statistics, para obtener el coeficiente de confiabilidad para múltiples codificadores nominales, el porcentaje medio de concordancia por parejas y la kappa de Fleiss. Los valores se interpretaron desde la clasificación propuesta en 1977, por Landis y Koch (6).

El instrumento presentado a las expertas fue elaborado por dos investigadores (SRSO y JFCS), quienes, con base en la literatura sobre percepciones y aprendizaje, lo estructuraron en dos partes: la primera, correspondiente a datos sociodemográficos, con un total de 10 preguntas (1 a 10), y la segunda, con 13 preguntas, constituida por un componente de preguntas con escala de valoración Likert: 5 (excelente), 4 (muy bueno), 3 (bueno), 2 (regular) y 1 (deficiente), para las preguntas 1 a 8; y preguntas abiertas (de la 9 a la 13), más el espacio de observaciones generales. El instrumento se aplicó a 233 estudiantes que participaron de la investigación. De este modo, se analizaron los datos recabados y se sometieron a

procesos de confiabilidad a través de la evaluación de consistencia interna, utilizando el coeficiente alfa de Cronbach, siguiendo a Morales y Morillo (7).

Posteriormente, se realizó un análisis factorial, a efectos de comprobar los supuestos que evidencian correlación entre los ítems. Como parte de este análisis se obtuvo el cumplimiento de los supuestos de medida de Kaiser-Meyer-Olkin(KMO), así como la prueba de esfericidad de Bartlett. Una vez verificado el cumplimiento de los supuestos requeridos para un análisis factorial, se aplicó el criterio de varianza explicada, empleando el método de factores comunes. Con el propósito de obtener la máxima variabilidad, se aplicó la estrategia varimax, que busca que cada ítem sea solo representativo en un único factor, partiendo de su no correlación, para finalmente, determinar las dimensiones que integran el instrumento. Como consideraciones éticas se estableció la obtención del consentimiento informado de los participantes; igualmente, la investigación, calificada sin riesgo, fue aprobada por el Comité de Ética de la Universidad de Boyacá.

RESULTADOS

Evaluación por expertos

“El juicio de expertos se define como una opinión informada de personas con trayectoria en el tema, que son reconocidas por otros como expertos

cualificados en este, y que pueden dar información, evidencia, juicios y valoraciones” (5). En esta etapa del proceso, participaron cinco expertas, nominadas como experta 1 a experta 5, cuatro de ellas profesionales del área de ciencias de la salud: odontología, enfermería, bacteriología, fisioterapia y una licenciada en ciencias de la educación, todas con maestría en educación o en pedagogía o áreas afines a salud. Así, se analizaron las observaciones realizadas por las expertas a las dos partes del instrumento, con el fin de determinar su pertinencia en virtud de los propósitos del cuestionario.

De igual forma, se incluyeron preguntas abiertas que se evaluaron mediante las observaciones realizadas por las expertas, análisis que se presenta desde dos perspectivas: una, con el propósito de considerar ajustes en el cuestionario, relacionados con pertinencia y redacción del ítem, y otra, para realizar la validación de contenido, que permita identificar el acuerdo expresado por las jueces evaluadoras. Una vez hechos los ajustes según la evaluación de las expertas, se rediseñó el cuestionario y se decidió no mantener la discriminación de primera y segunda partes. Por lo tanto, se dejaron las preguntas en secuencia numérica de 1 a 24. En la tabla 1 se presenta el análisis de las preguntas abiertas, donde A corresponde al acuerdo expresado por cada experta y NA al desacuerdo. Al corresponder a cinco juezas, cada una representó el 20%.

Tabla 1. Grado de acuerdo de las expertas para las preguntas abiertas del instrumento

Pregunta	Experta	Experta	Experta	Experta	Experta	Acuerdo total (%)
	1	2	3	4	5	
9	NA	NA	NA	NA	NA	0
10	A	A	A	A	A	100
11	A	A	A	A	A	100
12	A	A	A	NA	A	80
13	A	A	A	NA	A	80
Espacio de obser- vaciones	A	A	A	NA	A	80

A: acuerdo; NA: desacuerdo.

El 100% de las expertas recomiendan reorientar la pregunta 9, referida a “Para usted ¿qué es percepción?”, teniendo en cuenta lo amplio del concepto, el contexto desde donde se indaga y el nivel de formación de la población a la cual va dirigida la pregunta. Las preguntas 10 y 11 representan un 100% de acuerdo, y las preguntas 12 y 13 y espacio de observaciones, un 80%.

Coefficiente de concordancia

El coeficiente de concordancia para múltiples codificadores nominales se obtuvo con el porcentaje medio de concordancia por parejas y kappa de Fleiss, valores interpretados desde la clasificación propuesta por Landis y Koch (6), donde la fuerza de concordancia es de una fuerza casi perfecta

(0,861). A partir de convertir a variable dicotómica la calificación de la escala de valoración utilizada por las expertas (1 a 4, donde 1 no cumple con el criterio, y 2, bajo nivel, se codifican como 0; mientras que 3, moderado nivel, y 4, alto nivel, se codifica como 1). De este modo, se evidenció la fuerza de concordancia según el coeficiente kappa de Fleiss para los diferentes ítems, donde se observa una fuerza de casi perfecta en los ítems 3 al 8 (1,0000); en tanto para los ítems 1 y 2 es considerable (0,86) y moderada (0,52), respectivamente.

Con relación a la concordancia de parejas, se identificó que, en general, el instrumento reporta una fuerza de concordancia casi perfecta; mientras que para las preguntas 1 y 2 es moderada y aceptable, respectivamente. En la tabla 2 se relaciona el porcentaje de concordancia obtenido de acuerdo con la evaluación por parejas de expertas, y se observa una coincidencia del 92% en la comprensión de las preguntas. Sin embargo, por pregunta, el más bajo corresponde a la 2.

De igual forma, con relación al porcentaje de acuerdo para las preguntas valoradas por escala, se identificó que todas obtuvieron un valor por encima del 60%, donde de la 3 a la 8 reportan 100%, en tanto que la 1, un 80%, y la 2, un 60%. Posterior a este proceso de análisis, se obtuvo la versión validada del instrumento, que correspondió al cuestionario que se aplicó durante el primer

Tabla 2. Concordancia por parejas de expertas
(porcentaje)

Preguntas percepción	Coeficiente kappa de Fleiss-Concordancia por parejas de expertas										
	1-5	1-4	1-3	1-2	2-5	2-4	2-3	3-5	3-4	4-5	Total
1	100	100	100	0	0	0	0	100	100	100	60
2	0	0	0	100	0	0	0	100	100	100	40
3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
4	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
6	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
7	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
8	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Total	87,5	87,5	87,5	87,5	75	75	75	100	100	100	87,5

semestre académico de 2018 a los estudiantes de las asignaturas de Morfología de los programas participantes en la intervención. Es importante aclarar que este instrumento fue discriminado con la nominación de las asignaturas para cada programa, es decir, modificada exclusivamente en estos datos, con el fin de garantizar un control en la aplicación por parte de los investigadores. La versión validada del instrumento se relaciona en el anexo del presente artículo.

Evaluación de consistencia interna

La versión validada del instrumento se aplicó a 233 estudiantes y los datos resultantes se sometieron a procesos de confiabilidad a través de la

evaluación de la consistencia interna de la escala de medida. Para ello se utilizó el coeficiente alfa de Cronbach (0,806), que produjo una fuerte aglutinación entre las preguntas concernientes a percepción (7 preguntas, de la 12 a la 18).

Análisis factorial

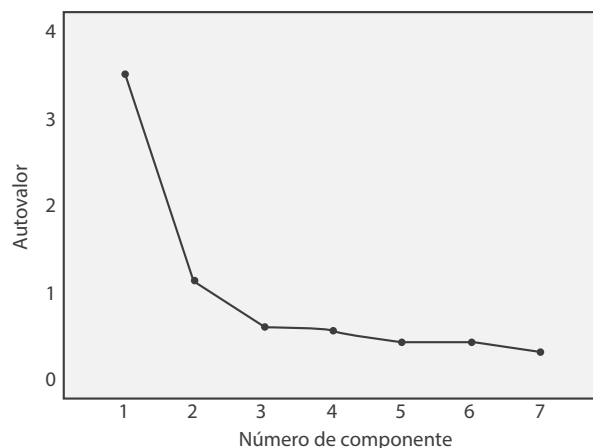
Con el fin de adelantar la validez de contenido, se realizó un análisis factorial, con el cual se comprobaron los supuestos que evidencian correlación entre los ítems. Fundamentalmente, "lo que se pretende con el análisis factorial (análisis de componentes principales o de factores comunes) es simplificar la información que nos da una matriz de correlaciones para hacerla más fácilmente

interpretable" (8). Para esto, se llevó a cabo un análisis de matriz de correlación con el objeto de verificar la existencia de correlaciones altas o superiores a 0,7 (se observaron valores entre 0,795 y 0,892), lo cual permite dar continuidad al proceso con la totalidad de preguntas incluidas en la matriz. Así, se obtuvo el cumplimiento de los supuestos de Medida de KMO (medida = 0,851; $p = 0,000$) con valores superiores a 0,6, relacionada con el cálculo de correlaciones parciales entre todos los ítems. De igual manera, la prueba de esfericidad de Bartlett con valores inferiores a 0,05, que se basa en la matriz de correlación, plantea como hipótesis nula que no existe correlación entre las variables.

Varianza explicada

Con el cumplimiento de los supuestos requeridos para un análisis factorial, se aplicó el criterio de *varianza explicada*, empleando el método de factores comunes para extraer los nuevos factores a partir de la estrategia de evaluar los componentes mayores a 1 (los datos se relacionan en la tabla 3). De esta forma, los nuevos factores para el instrumento de percepción de la experiencia de aprendizaje corresponden a 2, que explican en un 66% de la varianza, donde el componente 1 corresponde a un 50%, y teniendo en cuenta que el porcentaje acumulado es superior al 50%, son aceptables los dos componentes (figura 1).

Figura 1. Sedimentación



Estrategia varimax

Con el propósito de obtener la máxima variabilidad, se rotaron los nuevos factores (1 y 2), teniendo en cuenta que el estudio no estableció inicialmente criterios de correlación entre estos. Por lo tanto, se empleó la rotación ortogonal (independencia de los factores), que permite maximizar el peso de los ítems a uno de los criterios, a través de la estrategia varimax, cuyo objetivo es que cada ítem sea solo representativo en un único factor, partiendo de su no correlación. Igualmente, en la tabla 3 se evidencia la rotación varimax y se determinan las dimensiones que integran el instrumento, donde el componente 1 explica la varianza en un 42%.

Tabla 3. Varianza total explicada y rotación varimax

Varianza total explicada									
Preguntas	Autovalores iniciales			Sumas de cargas al cuadrado de la extracción					
	Total	Porcentaje de varianza	Porcentaje acumulado	Total	Porcentaje de varianza	Porcentaje acumulado	Total	Porcentaje de varianza	Porcentaje acumulado
1	3,513	50,191	50,191	3,513	50,191	50,191			
2	1,121	16,017	66,208	1,121	16,017	66,208			
3	0,612	8,748	74,956						
4	0,570	8,144	83,100						
5	0,437	6,247	89,347						
6	0,424	6,055	95,402						
7	0,322	4,598	100,000						

Rotación varimax									
Componente	Autovalores iniciales			Sumas de cargas al cuadrado de la extracción			Sumas de cargas al cuadrado de la rotación		
	Total	Porcentaje de varianza	Porcentaje acumulado	Total	Porcentaje de varianza	Porcentaje acumulado	Total	Porcentaje de varianza	Porcentaje acumulado
1	3,513	50,191	50,191	3,513	50,191	50,191	2,948	42,107	42,107
2	1,121	16,017	66,208	1,121	16,017	66,208	1,687	24,101	66,208
3	0,612	8,748	74,956						
4	0,570	8,144	83,100						
5	0,437	6,247	89,347						
6	0,424	6,055	95,402						
7	0,322	4,598	100,000						

Método de extracción: análisis de componentes principales.

Así, la conformación de los dos componentes queda de la siguiente manera: dimensión uno, proceso de aprendizaje (preguntas 12 [D1: 0,858; D2: 0,048], 13 [D1: 0,822; D2: 0,183], 14 [D1: 0,783; D2: 0,093], 15 [D1: 0,682; D2: 0,318] y 18 [D1: 0,640; D2: 0,483]) y dimensión dos, ambiente de aprendizaje (preguntas 16 [D1: 0,080; D2: 0,819] y 17 [D1: 0,201; D2: 0,798]).

DISCUSIÓN

“El estudio de las estructuras orgánicas y sistemas del cuerpo humano, y la comprensión de sus funciones, forma parte de las materias consideradas básicas e imprescindibles en la formación de los profesionales de la salud” (9). Así, su enseñanza debe incorporar estrategias didácticas y pedagógicas que motiven su aprendizaje. Tal como lo menciona Mompeó-Corredera: “dos son los aspectos que obligan a reconsiderar las metodologías a utilizar en el proceso de enseñanza-aprendizaje de la anatomía humana. El primero, las características de la nueva generación de estudiantes y su nueva forma de acceder y procesar la información, y el segundo, las nuevas habilidades que los estudiantes de medicina deben desarrollar para afrontar los avances tecnológicos en la medicina clínica” (10). En la actualidad, han surgido nuevas propuestas enfocadas en reevaluar la enseñanza tradicionalista de la anatomía y sumar nuevas tecnologías que motiven y produzcan alumnos con una mejor preparación y capacidad para resolver problemas en la práctica clínica (4,11).

Diferentes investigaciones se han centrado en conocer la percepción de los estudiantes en torno al uso de distintas herramientas tecnológicas en la enseñanza de la anatomía; empero no se encuentra información detallada sobre la percepción del aprendizaje a través del Cyber Anatomy. En este

sentido, la validación de contenido del cuestionario propuesto en el presente estudio resulta un gran aporte para el desarrollo de investigaciones que permitan comprender los procesos de aprendizaje de la anatomía de estudiantes universitarios y, de esta manera, generar estrategias para el uso de recursos tecnológicos que, como el Cyber Anatomy, mejoren las dinámicas de la enseñanza.

Cabe mencionar que la validez de contenido se establece en diferentes situaciones, y dos de las más frecuentes son el diseño de una prueba y la validación de un instrumento, que fue construido para una población diferente, pero que se adaptó mediante un procedimiento de traducción (equivalencia semántica) (5). En este caso, la fase cuantitativa de la investigación partió desde el diseño del cuestionario para su posterior validación. En consecuencia, para cumplir con dicho objetivo, se usaron medidas estadísticas que permitieron obtener la validez y confiabilidad de cada una de las preguntas. La confiabilidad o fiabilidad se refiere a la consistencia o estabilidad de una medida (12).

En primer lugar, se utilizó el coeficiente kappa de Fleiss, para determinar la fuerza de concordancia. Así, se obtuvo un valor de 0,861, que se interpreta como una fuerza casi perfecta. “El coeficiente kappa refleja la concordancia inter-observador y puede ser calculado en tablas de cualquier dimensión, para la evaluación de concordancia

de tres o más observadores se utiliza el coeficiente kappa de Fleiss" (13), medida pertinente para el presente estudio, donde participaron cinco expertas evaluadoras. De acuerdo con el resultado conseguido, y en concordancia con lo concluido por Torres Gordillo y Perera Rodríguez (14), es preciso indicar que el valor alcanzado mediante el coeficiente kappa de Fleiss ofrece una fiabilidad alta del instrumento, lo que asegura que cualquier investigador pueda alcanzar resultados semejantes al aplicarlo en otros estudios de percepción del aprendizaje con Cyber Anatomy, así como en diferentes momentos (evitando el deterioro de la fiabilidad). De este modo, se garantiza que las interpretaciones puedan ajustarse a la realidad estudiada.

Por otro lado, como parte del proceso de validación, se usó el coeficiente alfa de Cronbach (15), el recurso numérico más utilizado para evaluar la consistencia interna, con el cual se alcanzó un resultado de 0,806, que puede interpretarse como una fuerte aglutinación entre las preguntas concernientes a percepción (7 preguntas: de la 12 a la 18). En correspondencia con lo planteado por Cervantes (16), es posible concluir que esta estimación indica una enérgica intercorrelación entre los distintos componentes del instrumento, donde resulta posible evidenciar los factores comunes de los ítems.

Por otra parte, Garmendia plantea que "el análisis factorial es una técnica de análisis multivariante que se utiliza tanto para detectar y estudiar la estructura en las relaciones entre un grupo de variables" (17). En cuanto al análisis factorial realizado y en razón al criterio de varianza explicada manejado a través del método de factores comunes, se obtuvo que los dos componentes del cuestionario resultaron aceptables. Entonces, se considera que se logró un porcentaje acumulado superior al 50%.

En similitud con lo que concluyen Escalante Euán y Hernández Vázquez-Mellado (18), es posible afirmar que esta metodología establece las dimensiones de la estructura del cuestionario validado y determina la medida en que cada variable es explicada en relación con su dimensión. Según lo anterior, se debe considerar que la validez de contenido tiene como objetivo comprobar el grado en que un instrumento refleja un dominio específico de contenido de lo que se mide, es decir, el grado en que la medición representa al concepto medido (19), por lo que el instrumento Percepción del Aprendizaje de la Anatomía a través del Cyber Anatomy resulta válido y confiable a la hora de evaluar la percepción del aprendizaje de la anatomía en estudiantes universitarios a través de la herramienta tecnológica Cyber Anatomy. Tales percepciones, por su subjetividad, son difíciles de evaluar, pero son determinantes en el proceso de aprendizaje; así, se en-

cuentra un instrumento para medir percepciones físico-emocionales en disección anatómica, que si bien es una didáctica diferente, también exhibe una validez de contenido buena, con fuerza de concordancia casi perfecta y alto grado de comprensibilidad (20). El estudio muestra la importancia de la medición de las percepciones para el aprendizaje y de la necesidad de complementar el análisis psicométrico en relación con la validez y confiabilidad del cuestionario.

CONCLUSIONES

Conocer por medio de la investigación la percepción de estudiantes universitarios en el aprendizaje de la anatomía a través de una herramienta tecnológica, como lo es el Cyber Anatomy, trasciende en el mejoramiento de las estrategias de enseñanza en el aula. En este sentido, la validación de contenido del cuestionario analizado es una experiencia investigativa que contribuye en los procesos de enseñanza y aprendizaje de la anatomía, desde las percepciones que serían complementarias a la nota cuantitativa que, por lo general, se toma como reflejo del proceso. Sin embargo, es imprescindible resaltar que aunque el cuestionario obtuvo una buena evaluación de los jueces y un alto índice de concordancia, para asegurar resultados precisos en futuras investigaciones, es necesario que se mantenga la revisión y mejoramiento, basados en las sugerencias hechas por las expertas, concernientes a la exclusión de ítems y estructuración de preguntas abiertas.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Boyacá, por la disposición para facilitar el desarrollo del proyecto, y a los estudiantes de los diferentes programas académicos de la Facultad de Ciencias de la Salud, que participaron e hicieron posible esta investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Se declara que no existe ningún conflicto de intereses por parte de los autores para la correspondiente publicación del artículo.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran financiación de la Universidad de Boyacá de los medios necesarios para el desarrollo de todas las fases del proyecto de investigación.

REFERENCIAS

1. Rodríguez-Herrera R, Losardo RJ, Binvignat O. La anatomía humana como disciplina indispensable en la seguridad de los pacientes. *Int J Morphol.* 2019;37(1):241-50. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022019000100241>
2. Guiraldes H, Oddó H, Mena B, Velasco N, Paulos J. Enseñanza de la anatomía humana: experiencias y desafíos en una escuela de medicina. *Rev*

- Chil Anat. 2001;19(2):205-12. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-98682001000200013>
3. Vásquez-Flamenco G. Enseñar-aprender anatomía humana en el contexto de la relación numérica docente/estudiante. Rev Med Electrón [internet]. 2017 oct [citado 2019 oct 4];39(5):1061-72. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242017000500006&lng=es
 4. García JA, Avendaño R, Martínez AJ. El uso de la tecnología en la enseñanza de la anatomía en México y su comparación con la enseñanza internacional. Rev Fac Med (Méx.) [internet]. 2014 jun [citado 2019 oct 4];57(3):31-9. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422014000300031&lng=es
 5. Escobar-Pérez J, Cuervo-Martínez A. Validez de contenido y juicio de expertos: una aproximación a su utilización. Avances en Medición [internet]. 2008;6(1):27-36. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2981181>
 6. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977;33(1):159-74. <https://doi.org/10.2307/2529310>
 7. Morales AR, Morillo LE. Epidemiología clínica: investigación clínica aplicada. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2004.
 8. Vallejo PM. El análisis factorial en la construcción e interpretación de tests, escalas y cuestionarios [internet]. Madrid: Universidad Pontificia Comillas; 2013 [citado 2019 oct 5]. Disponible en: <http://www.upcomillas.es/personal/peter/investigacion/AnalisisFactorial.pdf>
 9. Falcó A. Orientar la asignatura de anatomía y fisiología hacia las competencias profesionales de enfermería: propuesta de un proyecto docente. Educ Med [internet]. 2005 dic [citado 2019 oct 5];8(4):32-9. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-18132005000500005&lng=es
 10. Mompeó-Corredera B. Metodologías y materiales para el aprendizaje de la anatomía humana: percepciones de los estudiantes de medicina 'nativos digitales'. FEM. 2014;17(2):99-104. <https://doi.org/10.4321/S2014-98322014000200007>
 11. Vidal M, Cañizares O, Sarasa N, Santana A. Las nuevas tecnologías en la enseñanza y el aprendizaje de la anatomía humana. Educ Med Super [internet]. 2004 dic [citado 2019 oct 5];18(4):1-1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412004000400010&lng=es

12. Quero M. Confiabilidad y coeficiente alpha de Cronbach. Telos [internet]. 2010;12(2):248-52. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/993/99315569010.pdf>
13. Cerda LJ, Villarroel L. Evaluación de la concordancia interobservador en investigación pediátrica: coeficiente de Kappa. Rev Chil Pediatr. 2008 feb;79(1):54-8. <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062008000100008>
14. Torres Gordillo JJ, Perera Rodríguez VH. Cálculo de la fiabilidad y concordancia entre codificadores de un sistema de categorías para el estudio del foro online en e-learning. Rev Invest Educ [internet] 2009 ene [citado 2019 oct 5];27(1):89-103. Disponible en: <http://revistas.um.es/rie/article/view/94291>
15. Soler Cárdena SF, Soler Pons. Usos del coeficiente alfa de Cronbach en el análisis de instrumentos escritos. Rev Med Electrón [internet]. 2012 feb [citado 2019 oct 5];34(1):1-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242012000100001&lng=es
16. Cervantes V. Interpretaciones del coeficiente alpha de Cronbach. Avances en Medición [internet]. 2005 feb [citado 2019 oct 5];3(1):9-28. Disponible en: http://www.humanas.unal.edu.co/psicometria/files/1113/8574/8604/Articulo_1_Alfa_de_Cronbach_9-28_2.pdf
17. Garmendia ML. Análisis factorial: una aplicación en el cuestionario de salud general de Goldberg, versión de 12 preguntas. Rev Chil Salud Pública. 2007 feb [citado 2019 oct 5];11(2):57-65. Disponible en: <https://auroradechile.uchile.cl/index.php/RCSP/article/view/3095>
18. Escalante Euán JF, Hernández Vázquez-Mellado F. Análisis factorial: validación de un cuestionario para explorar las prácticas logísticas ante contextos de riesgo. En: Logística y cadena de suministros: tendencias y desafíos en México. México; 2017
19. Carrión C, Soler M, Aymerich M. análisis de la validez de contenido de un cuestionario de evaluación del aprendizaje basado en problemas: un enfoque cualitativo. Form Univ, La Serena. 2015 feb. <https://doi.org/10.4067/S0718-50062015000100003>
20. Bernal-García MI, Salamanca DR, Pérez N, Quemba MP. Validez de contenido por juicio de expertos de un instrumento para medir percepciones físico-emocionales en la práctica de disección anatómica. Educ Med. 2020;21(6):349-56. <https://doi.org/10.1016/j.edumed.2018.08.008>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

Anexo

Cuestionario de Percepción del Aprendizaje de la Anatomía a través del Cyber Anatomy. Versión validada

Diseñado por: Sara Raquel Silva Ortiz y Jhon Fredy Cepeda Sainea

Instructivo

Respetado estudiante, lo invitamos a diligenciar el presente cuestionario, de acuerdo con la información solicitada y en las preguntas en que se deba marcar, ponga una X.

Caracterización de la población

1. Documento de identidad

Cédula de ciudadanía Tarjeta identidad Cédula de extranjería Pasaporte

Número _____

2. Sexo Masculino Femenino

3. Edad en años _____

4. Estado civil

Soltero Casado Viudo Separado Unión libre

5. Tiene hijos

Sí No

6. Estrato socioeconómico (vivienda de la ciudad de donde procede)

1: Bajo-bajo 2: Bajo 3: Medio-bajo 4: Medio 5: Medio-alto 6: Alto

7. Ciudad de procedencia _____

8. Validó el bachillerato (si su respuesta es SÍ, pase a la pregunta 10)

Sí No

9. Tipo de colegio en que se gradúo de bachiller

Público Privado Otro

Cuál _____

10. ¿Es usted estudiante de intercambio? Sí No

Universidad _____

País _____

11. Cursa la asignatura de morfología por:

Primera vez Segunda vez Tercera vez Más veces

Cuántas veces _____

Percepción del aprendizaje a través del Cyber Anatomy

Desde su experiencia con el uso del sistema interactivo en 3D Cyber Anatomy, evalúe las preguntas 12 a 18, marcando con una X de acuerdo con la presente escala de valoración.

5	4	3	2	1
Excelente	Muy bueno	Bueno	Regular	Deficiente

Fuente: modificada de Bojórquez Molina JA et al. Utilización del alfa de Cronbach para validar la confiabilidad de un instrumento de medición de satisfacción del estudiante en el uso del software Minitab [internet]. Memorias del 11th Latin American and Caribbean Conference for Engineering and Technology, Cancún, México. Disponible en: <http://laccei.org/LACCEI2013-Cancun/RefereedPapers/RP065.pdf>

Ítems para evaluar	5	4	3	2	1		
12. El sistema interactivo 3D Cyber Anatomy es un recurso didáctico que contribuye en su proceso de aprendizaje de la Anatomía							
13. La orientación de las clases de Morfología a través del Cyber Anatomy motiva su aprendizaje de la Anatomía							
14. Las imágenes proyectadas por el Cyber Anatomy favorecen su capacidad visual y espacial para el aprendizaje de la Anatomía							
15. Las clases orientadas a través del sistema interactivo 3D Cyber Anatomy influyen de alguna manera en los resultados académicos obtenidos por usted en la asignatura de Morfología							
16. El tiempo asignado para el uso del sistema interactivo 3D Cyber Anatomy es suficiente para el proceso de aprendizaje de la Anatomía							
17. El laboratorio de Anatomía 3D cuenta con una infraestructura adecuada para el desarrollo de las clases de Morfología							
18. Con relación a sus expectativas y necesidades, cómo evalúa su experiencia de aprendizaje de la Anatomía a través del Cyber Anatomy							
Preguntas abiertas							
19. ¿Cuál es su percepción sobre el sistema interactivo 3D Cyber Anatomy, en el proceso de aprendizaje de la Morfología?							
20. ¿En el desarrollo de qué temáticas le encuentra usted utilidad a este sistema interactivo 3D Cyber Anatomy? Puede marcar más de una opción.							
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> Sistema nervioso <input type="checkbox"/> Sistema endocrino <input type="checkbox"/> Sistema óseo <input type="checkbox"/> Sistema articular <input type="checkbox"/> Sistema muscular <input type="checkbox"/> Sistema cardiovascular <input type="checkbox"/> Sistema linfático <input type="checkbox"/> Sistema respiratorio <input type="checkbox"/> Sistema digestivo </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> Sistema excretor <input type="checkbox"/> Sistema tegumentario <input type="checkbox"/> Sistema reproductor <input type="checkbox"/> Otras. Cuáles <hr style="width: 80%; margin-left: 0;"/> </td> </tr> </table>						<input type="checkbox"/> Sistema nervioso <input type="checkbox"/> Sistema endocrino <input type="checkbox"/> Sistema óseo <input type="checkbox"/> Sistema articular <input type="checkbox"/> Sistema muscular <input type="checkbox"/> Sistema cardiovascular <input type="checkbox"/> Sistema linfático <input type="checkbox"/> Sistema respiratorio <input type="checkbox"/> Sistema digestivo	<input type="checkbox"/> Sistema excretor <input type="checkbox"/> Sistema tegumentario <input type="checkbox"/> Sistema reproductor <input type="checkbox"/> Otras. Cuáles <hr style="width: 80%; margin-left: 0;"/>
<input type="checkbox"/> Sistema nervioso <input type="checkbox"/> Sistema endocrino <input type="checkbox"/> Sistema óseo <input type="checkbox"/> Sistema articular <input type="checkbox"/> Sistema muscular <input type="checkbox"/> Sistema cardiovascular <input type="checkbox"/> Sistema linfático <input type="checkbox"/> Sistema respiratorio <input type="checkbox"/> Sistema digestivo	<input type="checkbox"/> Sistema excretor <input type="checkbox"/> Sistema tegumentario <input type="checkbox"/> Sistema reproductor <input type="checkbox"/> Otras. Cuáles <hr style="width: 80%; margin-left: 0;"/>						

Preguntas abiertas

21. ¿El uso de gafas para visión en tercera dimensión con el Cyber Anatomy le genera algún tipo de malestar o incomodidad durante el desarrollo de las clases?

Sí No

Mareo

Náuseas

Dolor de cabeza

Visión borrosa






Otras. Cuáles

22. Escriba qué ventajas presenta para usted el sistema interactivo en 3D Cyber Anatomy en el aprendizaje de la Anatomía, en comparación con las clases habituales.

23. Escriba qué desventajas presenta para usted el sistema interactivo en 3D Cyber Anatomy en el aprendizaje de la Anatomía, en comparación con las clases habituales.

24. Si desea realizar alguna observación adicional, utilice este espacio.

Factores de riesgo y clasificación de riesgo para enfermedad tromboembólica en mujeres posparto

Mario Santiago Mesa Espinel^{1,2} , Mónica Paola Quemba Mesa² , Nubia Mercedes González Jiménez² ,
Gina Sofía Montaña Padilla³ , Juan David Vega Padilla⁴ 

RESUMEN

Introducción. Las mujeres en el periodo posparto presentan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, con un incremento de hasta 10 veces el riesgo de enfermedad tromboembólica, en comparación con mujeres no embarazadas en edad fértil.

Objetivo. Describir las características sociodemográficas, factores de riesgo y clasificación de riesgo para eventos tromboembólicos de las mujeres posparto en un hospital de referencia del departamento de Boyacá durante el año 2018.

Metodología. Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, realizado en 398 mujeres posparto, quienes fueron encuestadas y valoradas por el servicio de ginecología del Hospital Regional de Sogamoso, durante el año 2018; se identificaron los factores y se hizo clasificación de riesgo para eventos tromboembólicos.

Resultados y conclusiones. Las mujeres posparto cuentan con una mediana de edad de 26 años [RIQ; 10 años], procedentes del área urbana en el 62,6% y en su mayoría (69,6%) del estrato socioeconómico uno. Los factores de riesgo más frecuentes encontrados fueron la cesárea (33,2%), el sobrepeso (31,4%), la obesidad grado I y II (11,3%) y el parto pretérmino (7,5%). La clasificación de riesgo para eventos tromboembólicos en el total de la población se clasificó como: 6% riesgo bajo, 89,5% riesgo moderado y 4,5% riesgo alto. Es necesario contar en los servicios de ginecología con la identificación del nivel de riesgo para eventos tromboembólicos de las mujeres posparto, de forma estandarizada y sistemática; igualmente, mitigar estos riesgos y así garantizar la prevención de este tipo de complicaciones.

Palabras claves: factores de riesgo; periodo posparto; trombosis; trombosis venosa.

¹ Hospital regional de Sogamoso ESE, Sogamoso, Colombia

² Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia

³ Medicina Crítica y Cuidado Intensivo Universidad de la Sabana, Chía, Colombia

⁴ E.S.E. San Jose, Guachetá, Colombia

Correspondencia: Juan David Vega Padilla. Correo electrónico: ddavids89@hotmail.com

Citar este artículo así:

Mesa Espinel MS, Quemba Mesa MP, González Jiménez NM, Montaña Padilla G, Vega Padilla JD. Factores de riesgo y clasificación de riesgo para enfermedad tromboembólica en mujeres posparto. *Revista Investig Salud Univ Boyacá*. 2020; 7(2). 52-64. doi: <https://doi.org/10.24267/23897325.411>

Risk factors and risk classification for thromboembolic disease in postpartum women

ABSTRACT

Introduction. Women in the postpartum period have a higher risk of morbidity and mortality, with an increase of up to 10 times the risk of thromboembolic disease compared to non-pregnant women of childbearing age.

Objective. To describe the sociodemographic characteristics, risk factors, and risk classification for thromboembolic events of postpartum women in a reference hospital in the department of Boyacá during 2018.

Methodology. Observational, descriptive, cross-sectional study, carried out in 398 postpartum women, who were surveyed and assessed by the Gynecology and Obstetrics Service of the Sogamoso Regional Hospital during 2018, the factors and risk classification for thromboembolic events were identified.

Results and conclusions. Postpartum women have a median age of 26 years [RIQ; 10 years], from the urban area in 62.6% and mostly from the socioeconomic stratum one with 69.6%. The most frequent risk factors found were caesarean section with 33.2%, overweight with 31.4%, obesity grade I and II with 11.3% and preterm delivery with 7.5%. The risk classification for thromboembolic events in the total population was classified as: 6% low risk, 89.5% moderate risk and 4.5% high risk. Identification of the level of risk for thromboembolic events in postpartum women is necessary in the gynecology and obstetrics services in a standardized and systematic way, as well as mitigating these risks and thus guaranteeing the prevention of this type of complications.

Keywords: risk factors, postpartum period, thrombosis, venous thrombosis.

Fatores de risco e classificação de risco para doença tromboembólica em mulheres no pós-parto

RESUMO

Introdução: Mulheres no período pós-parto apresentam maior risco de morbidade e mortalidade, com aumento de até 10 vezes o risco de doenças tromboembólicas, em comparação com mulheres não grávidas em idade reprodutiva.

Objetivo: Descrever as características sociodemográficas, fatores de risco e classificação de risco para eventos tromboembólicos em mulheres pós-parto no hospital de referência no departamento de Boyacá durante o ano 2018.

Metodologia: Estudo observacional, des-critivo, transversal, realizado em 398 mulheres pós-parto, que foram inquiridas e avaliadas pelo serviço de ginecologia e obstetrícia do Hospital Regional de Sogamoso, durante o ano de 2018; Identificaram-se fatores e classificação de risco para eventos tromboembólicos.

Resultados e conclusões: as mulheres no pós-parto têm uma idade mediana de 26 anos [RIQ; 10 anos], 62,6% da zona urbana e a maioria (69,6%) do estrato socioeconômico um. Os fatores de risco mais frequentes encontrados foram cesárea (33,2%), sobrepeso (31,4%), obesidade grau I e II (11,3%) e parto prematuro (7,5%). A classificação de risco para eventos tromboembólicos na população total foi classificada em: 6% de baixo risco, 89,5% de risco moderado e 4,5% de alto risco. É necessário contar com os serviços de ginecoobstetrícia com a identificação do grau de risco para eventos tromboembólicos em mulheres pós-parto, de forma padronizada e sistematizada; da mesma forma, mitigar esses riscos e, assim, garantir a prevenção deste tipo de complicações.

Palavras-chave: fatores de risco, período pós-parto, trombose, trombose venosa.

INTRODUCCIÓN

En Colombia, las principales causas de mortalidad materna son la preeclampsia, eclampsia, hemorragia posparto, muerte por causa obstétrica no específica, sepsis puerperal y la embolia obstétrica (1). Los estudios nacionales acerca de la epidemiología de los eventos tromboembólicos en el periodo posparto aún son escasos y no existen registros claros sobre esta condición (2).

Las mujeres en el periodo posparto presentan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, con un incremento de hasta 10 veces el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (3) en comparación con el riesgo en mujeres no embarazadas en edad fértil; el cual es de uno a cinco casos por 100.000 mujeres por año (4). El riesgo de enfermedad tromboembólica venosa es aún mayor en el periodo del posparto temprano (5), principalmente en los casos donde se realizó cesárea con 2,1 veces más probabilidad de riesgo en comparación con los partos por vía vaginal (6), siendo frecuente la aparición de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar (7).

Al tromboembolismo venoso se le atribuye 1,1 casos de muerte por cada 100.000 partos, lo cual contribuye desde el 1,2% al 10% de las muertes maternas; además, un tercio de las trombosis venosas profundas y la mitad de los tromboembolismos pulmonares ocurren en el periodo pos-

parto (8). El embarazo se encuentra asociado a estados de hipercoagulabilidad, y en los países desarrollados la principal causa de mortalidad materna se asocia a los eventos tromboembólicos, siendo en su mayoría de origen venoso (9,10).

Diferentes grupos de trabajo y sociedades han desarrollado guías acerca del tema, considerando al tromboembolismo venoso como una causa mayor de morbilidad y mortalidad en el periodo posparto y, también, reconociendo la falta de estudios al respecto (10–12).

Debido a la falta de investigación en este campo, el objetivo de este estudio fue realizar la descripción de las características sociodemográficas, factores de riesgo y clasificación de riesgo para eventos tromboembólicos de las mujeres posparto en un hospital de referencia del centro-oriente del departamento de Boyacá, durante el año 2018.

METODOLOGÍA

Fue llevado a cabo un estudio observacional y descriptivo, de corte transversal, en el Hospital Regional de Sogamoso, sobre una población de 1600 mujeres en periodo posparto. El tamaño de la muestra fue calculado en el programa Epidat versión 4.1, los parámetros incluidos fueron: precisión del 5%, nivel de confianza al 95% y una prevalencia esperada del 50% (esta prevalencia fue calculada debido a la falta de investigaciones que

determinaran una prevalencia local). Se ajustó el tamaño de la muestra para probables pérdidas del 15%. A partir de lo anterior, se determinó un tamaño de muestra mínimo de 357 mujeres en posparto.

La recolección de los datos se realizó entre el 1 de marzo y el 31 de octubre del año 2018. Los criterios de inclusión correspondieron a mujeres en posparto, independientemente de su edad, paridad o vía del parto, hospitalizadas durante el tiempo analizado; por otra parte, los criterios de exclusión fueron: mujeres en posparto que no firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio o pacientes con alguna condición que impedía la recolección de los datos (condiciones médicas críticas).

Análisis estadístico

La base de datos fue registrada en Excel versión 2013 y analizada en el "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS) versión 21. Las variables incluidas fueron: variables sociodemográficas (edad, procedencia, estrato socioeconómico), variables antropométricas (índice de masa corporal, estado nutricional) y las variables clínicas (edad gestacional, número de partos, estado nutricional, factores de riesgo como cesárea, sobrepeso, obesidad, parto pretérmino, puerperio con hospitalización mayor a 3 días, várices dolorosas, preeclampsia, diabetes mellitus, procedimiento quirúrgico en

embarazo o puerperio, tabaquismo, hipertensión arterial crónica, hemorragia posparto, transfusión mayor a 2 unidades de glóbulos rojos, óbito, hiperémesis gravídica, evento tromboembólico previo, embarazo múltiple, sepsis durante el embarazo, hemorragia ante-parto, síndrome de hiperestimulación ovárica, insuficiencia renal previa, trombofilia y enfermedad inflamatoria intestinal, además de la clasificación de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto).

Los factores de riesgo y la clasificación fueron tomados de la "Guía de práctica clínica para la prevención de eventos tromboembólicos venosos durante la gestación, el parto o el puerperio" para Colombia(12). Las variables de tipo categórico, por ejemplo, la procedencia, el estrato socioeconómico, etc., fueron descritas con frecuencias absolutas (recuento) y frecuencias relativas (%), para ser representadas en tablas con su respectiva interpretación, las variables de tipo numérico, por ejemplo, la edad, el índice de masa corporal, etc., fueron analizadas con el método estadístico de Kolmogorov Smirnov, el cual permitió determinar que las variables numéricas de este estudio no cumplían el supuesto de normalidad (valor $p < 0,05$) y fueron representadas por medio de medidas de dispersión, posición y de tendencia central correspondientes con estadística no paramétrica (rango intercuartil, percentiles y mediana).

Consideraciones éticas

Según la resolución 8430 de 1993 este estudio fue clasificado como una investigación sin riesgo. Todas las pacientes que ingresaron al estudio realizaron la firma de consentimiento informado. El trabajo de investigación fue aprobado por el comité de Bioética de la universidad de Boyacá según el memorando CB 423.

RESULTADOS

En total, ingresaron al estudio 398 mujeres atendidas durante el año 2018 en el Hospital Regional de Sogamoso; con esa cantidad se cumplió de forma adecuada el tamaño de muestra, la cual fue representativa de la población de 1600 mujeres.

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

La tabla 1 describe las características sociodemográficas de las mujeres en posparto. Con respecto a la edad, en este grupo de mujeres se observa una mediana de 26 años, una edad mínima de 15 años y una edad máxima de 45 años. La procedencia fue urbana (62,6%) y, en su mayoría, pertenecían al estrato socioeconómico uno (69,6%).

población, su índice de masa corporal, el estado nutricional pregestacional, la paridad y la edad gestacional en las mujeres posparto, se tienen los siguientes datos: en esta población el índice de

Tabla 1. Características sociodemográficas en las mujeres posparto.

Variable sociodemográfica	Resultado n = 398
Edad en años	26 (10)*
	Q1 21
	Q3 31
Procedencia	Urbana: 249 (62,6%)
	Rural: 149 (37,4%)
Estrato socioeconómico	Uno: 277 (69,6 %)
	Dos: 115 (28,9 %)
	Tres: 1 (0,3 %)
	Cuatro: 2 (0,5 %)
	Cinco: 3 (0,8 %)

* Mediana (Rango intercuartil) Fuente: Autores.

En relación con las características clínicas de esta masa corporal tuvo una mediana de 24,2, la clasificación nutricional pregestacional más frecuente fue peso normal con 54%, la mayoría fueron primigestantes con 44,2%, la mediana de edad gestacional fue de 39,1 semanas, con una edad gestacional mínima de 30,5 semanas y una edad gestacional máxima de 40,5 semanas.

Con respecto a los factores de riesgo para eventos tromboembólicos en mujeres posparto según la Guía colombiana de práctica clínica para prevención de eventos tromboembólicos durante la gestación, parto y puerperio (12), los principales factores de riesgo encontrados en las mujeres

posparto fueron: la cesárea, el sobrepeso, la obesidad grado I y II, el parto pretérmino, puerperio con hospitalización mayor a 3 días, várices dolorosas y preeclampsia. No se presentaron casos de trombofilias (déficit de proteína S, déficit de proteína C, déficit de antitrombina III, factor V de Leiden), lupus eritematoso sistémico (LES), dermatomiositis, artritis reumatoidea, sepsis puerperal o de corioamnionitis.

La tabla 2 muestra la clasificación del riesgo para eventos tromboembólicos en mujeres posparto. La clasificación de riesgo fue tomada de la Guía colombiana de práctica clínica para prevención de eventos tromboembólicos durante la gestación, parto y puerperio (12); se observó a la clasificación de riesgo moderado como la más frecuente con un 89,5% y ningún paciente fue categorizado como riesgo muy alto.

Tabla 2. Clasificación del riesgo de eventos tromboembólicos según la Guía colombiana de práctica clínica para prevención de eventos tromboembólicos durante la gestación, parto y puerperio.

Clasificación de riesgo	Resultado n = 398
Riesgo bajo	24 (6%)
Riesgo moderado	356 (89,5%)
Riesgo alto	18 (4,5%)
Riesgo muy alto	0 (0%)

Fuente: Autores

La tabla 3 describe la clasificación de riesgo de eventos tromboembólicos en mujeres posparto según la procedencia. Entre las mujeres posparto rurales y urbanas la clasificación de riesgo más frecuente fue moderada con 88,8% y 90,6% respectivamente. Las mujeres de riesgo alto presentaron una mayor frecuencia en el grupo proveniente del área rural con 4,8% en comparación con las mujeres del área urbana con 4%. Asimismo, en la tabla 3 se muestra la clasificación de riesgo de eventos tromboembólicos en mujeres posparto según el estrato socioeconómico. La mayoría de mujeres se ubican en los estratos 1 y 2, donde se observa una mayor frecuencia en la clasificación de riesgo alto en comparación con los estratos 3 y 4. Los resultados de clasificación de riesgo en el estrato 5 presentan una frecuencia del 33,3% para cada clasificación de riesgo (bajo, moderado y alto), sin embargo; esta puede estar influenciada por el reducido número de participantes del estrato 5.

Tabla 3. Clasificación de riesgo de eventos tromboembólicos en mujeres posparto según procedencia y estrato socioeconómico.

Clasificación según la procedencia.		
Clasificación de riesgo	Rural n = 249	Urbana n = 149
Riesgo bajo	16 (6,4%)	8 (5,4%)
Riesgo moderado	221 (88,8%)	135 (90,6%)
Riesgo alto	12 (4,8%)	6 (4%)

Clasificación según la procedencia.					
Riesgo muy alto	0 (0%)		0 (0%)		
Clasificación según el estrato socioeconómico					
Clasificación de riesgo	Estrato 1	Estrato 2	Estrato 3	Estrato 4	Estrato 5
	n = 277	n = 115	n = 1	n = 2	n = 3
Riesgo bajo	18 (6,5%)	5 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33,3%)
Riesgo moderado	248 (89,5%)	104 (90,4%)	1 (100%)	2 (100%)	1 (33,3%)
Riesgo alto	11 (4%)	6 (5,2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33,3%)
Riesgo muy alto	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Fuente: Autores.

Discusión

El tromboembolismo venoso es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en gestantes (13), siendo más común en el embarazo y periodo posparto (14), debido al estado de hipercoagulabilidad que acompaña de forma fisiológica a la gestación como prevención de la hemorragia posparto (15). Múltiples factores de riesgo han sido identificados en el puerperio como causas de eventos tromboticos (16), entre estos se puede observar: un índice de masa corporal mayor a 25, inmovilidad, parto pretérmino, preeclampsia, hipertensión arterial, cesárea, infección posparto y hemorragia posparto (13,17).

Los datos descritos son similares a los hallazgos de la presente investigación, porque se identificaron factores de riesgo en mujeres posparto como cesárea, sobrepeso/obesidad, parto pretérmino y preeclampsia. La gestación y el puerperio están relacionados con cambios fisiológicos que favorecen a la formación de estados tromboticos (18), entre estos cambios se han descrito; el aumento de los factores de la coagulación II, VII, VIII y X, incremento en la cantidad de fibrina, disminución de la actividad fibrinolítica y disminución en la actividad de las proteínas S y C (19).

En esta investigación no se observó ningún caso de trombofilia como factor de riesgo en el periodo del puerperio, por lo cual se puede decir que aunque se encuentran descritos los estados de trombofilia en la literatura (20), no son un factor de riesgo frecuente en las mujeres posparto atendidas en el Hospital Regional de Sogamoso. Otros autores han descrito un grupo adicional de factores de riesgo para eventos tromboembólicos en mujeres posparto como (21): historia personal de trombosis, procedimientos quirúrgicos durante el embarazo o el puerperio, más de 3 partos, edad mayor a 35 años, síndrome de hiperestimulación ovárica y enfermedad inflamatoria intestinal (12,21); por otra parte, en los hallazgos de las mujeres posparto del Hospital Regional de Sogamoso la población tenía una mediana de edad de 26 años y solo el 4,9% presentó más de 3 partos, el 1,5% cursó con algún procedimiento quirúrgico

y el 0,3% presentó síndrome de hiperestimulación ovárica y enfermedad inflamatoria intestinal, por lo cual se puede decir que estos factores de riesgo presentan una baja frecuencia en las mujeres posparto incluidas en este estudio.

En la publicación de Ferrer (22) se describen factores de riesgo similares a los identificados por Lussana y Clark (13,21), pero como hallazgos adicionales se presentan comorbilidades médicas tipo: várices, enfermedad cardíaca, hipertensión arterial crónica y la muerte fetal (22), en esta investigación se identificó una baja frecuencia de estos factores de riesgo, como la presencia de enfermedad varicosa en el 2,5%, la hipertensión arterial crónica en el 1,5% y el óbito en el 0,8%.

Según Gray et al (23) las mujeres con eventos tromboembólicos previos tienen una mayor recurrencia de eventos trombóticos durante el embarazo y el puerperio, la tasa de recurrencia de trombosis para mujeres con un solo evento trombótico previo durante el puerperio es del 10% (23); estos datos difieren de los resultados aquí publicados, puesto que la presencia de evento trombótico previo solo ocurrió en el 0,5% de las mujeres posparto, sin registrar algún episodio de trombosis adicional.

En el estudio de Navas se describe al tabaquismo, la enfermedad autoinmune/enfermedad del colágeno y el embarazo múltiple como factores de

riesgo para enfermedad tromboembólica (14), los cuales también fueron registrados en los resultados de este proyecto de investigación, donde la frecuencia de tabaquismo fue del 1,5%, el embarazo múltiple estaba presente en el 0,5% y no se registraron casos de enfermedad del colágeno o enfermedad autoinmune.

En un estudio publicado en Cuba, se describen como factores de riesgo para eventos trombóticos en el posparto a la hiperémesis gravídica y la transfusión, datos que concuerdan con los resultados de este trabajo porque se observó a la hiperémesis gravídica en el 0,8% de la población y la transfusión de más de 2 unidades de glóbulos rojos en el 1,3% (24).

Nápoles et al. describe al reposo prolongado (25) y Montaña et al. a la infección (26) como factores de riesgo para desarrollar eventos tromboembólicos venosos; en la presente investigación se describió la prevalencia de hospitalización en puerperio por más de 3 días en el 3% y la sepsis puerperal en el 0,5% de las mujeres posparto.

Recientemente la Federación Colombiana de Ginecología y Obstetricia publicó la Guía de prevención para eventos tromboembólicos venosos durante la gestación, el parto y el puerperio (12), la cual constituye el principal referente de este trabajo; de esta forma, se logró realizar la primera descripción de factores de riesgo y clasi-

ficación de riesgo para eventos tromboembólicos en mujeres posparto según esta última actualización de la guía colombiana, ubicando las mujeres posparto en 4 grupos: riesgo bajo 6%, riesgo moderado 89,5%, riesgo alto 4,5% y riesgo muy alto 0%.

Un estudio de similares características, realizado en 3 hospitales de Colombia, clasificó el riesgo de las pacientes para eventos tromboembólicos en bajo, medio y alto, según la guía del Royal College Obstetrics & Gynecology; en ese caso, el 1,9% se clasificó como alto riesgo, el 42% como riesgo medio y el 56,1% como riesgo bajo (1), con lo cual se puede observar una diferencia sustancial en los resultados de la clasificación de riesgo, tal vez porque las guías del Royal College fueron diseñadas para población europea, su clasificación de riesgo fue estratificada en tres niveles, diferente a la guía colombiana que se encuentra conformada por 4 categorías o por diferencias epidemiológicas implícitas de los hospitales de referencia en las cuales fueron aplicadas dichas recomendaciones.

Este estudio, de corte transversal, tiene una validez interna adecuada porque cumple de forma apropiada con el tamaño de muestra y pueden generalizarse sus resultados a la población atendida en el Hospital Regional de Sogamoso. Con respecto a la validez externa, este estudio es la primera descripción de factores de riesgo y clasificación de riesgo en el departamen-

to de Boyacá, según la última actualización de la guía colombiana para la prevención para eventos tromboembólicos venosos durante la gestación, el parto y el puerperio, por lo cual podría ser un referente para otros estudios en el territorio nacional. Con respecto a las limitaciones del estudio, se puede nombrar los sesgos propios de los diseños de corte transversal y también la falta de un muestreo probabilístico.

Conclusiones

Esta investigación tenía como objetivo describir las variables sociodemográficas, los factores de riesgo y la clasificación de riesgo para eventos tromboembólicos en mujeres posparto de un hospital de referencia en el departamento de Boyacá; con ese fin, se logró establecer que la mayoría de las participantes son mujeres jóvenes, procedentes del área urbana y con un estrato socioeconómico bajo, además, se identificó que dentro de los factores de riesgo ya conocidos en la guía colombiana los más comunes en esta población fueron cesárea, obesidad/sobrepeso y parto pretérmino. Cuando se clasificó el nivel de riesgo para eventos tromboembólicos la mayoría de las mujeres en posparto tenían un riesgo moderado con 89,5%.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

El estudio fue financiado en su totalidad por la Universidad de Boyacá.

Bibliografía

1. Silva-Herrera JL, Duque-Giraldo MA, Torres-Chaparro C, Sanín-Blair JE, Niño-Peña ML, Higueta-Rendón AM. Profilaxis tromboembólica en pacientes posparto. Estudio de corte transversal en tres instituciones en Colombia. *Rev Colomb Obstet Ginecol*, 2016; 67(1):20-25. <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.364>
2. Álvarez GAV, Jaramillo BA, Vélez LIG. Mortalidad materna por fenómenos tromboembólicos en el departamento de Antioquia, años 2004-2005. La salud de las madres en Antioquia: un reto, un derecho, un compromiso, p183. 2007
3. Reina Gutiérrez L, Carrasco Carrasco JE. Recomendaciones sobre profilaxis, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en atención primaria. Resumen del Documento de consenso SEACV-SEMERGEN. *Angiología*. 2015; 67(5):399-408. <https://doi.org/10.1016/j.angio.2015.02.001>
4. Barco S, Nijkeuter M, Middeldorp S. Pregnancy and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39(05): 549-558. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343893>
5. Silva Reyna P. Enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo. *Rev Mex Anest*. 2020; 43(1):41-47. <http://dx.doi.org/10.35366/CMA201G>.
6. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(5):1311–1315. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.11.008>
7. Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. (5):CD001689 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001689.pub2>
8. Psbinger I, Ay C. V Biomarkers and Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:332–336: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.182188>
9. James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med*. 2010; 38:S57-S63. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c9e2bb>
10. Mclintock, C., Brighton, T., Chunilal, S., Dekker, G., McDonnell, N., Mcrae, S. Recommendations

- tions for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust Nz J Obstet Gyn*, 2012; 52(1):14-22. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01361.x>
11. Linnemann B, Scholz U, Rott H, Halimeh S, Zotz R, Gerhardt A et al. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism—position paper from the working Group in Women’s health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa*, 2016;45(2), 103-18. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000504>
 12. Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología - Comité de Mortalidad Materna GD de la G de PC, Grillo-Ardila CF, Mogollón-Mariño AC, Amaya-Guío J, Molano-Franco D, et al. Guía de práctica clínica para la prevención de eventos tromboembólicos venosos durante la gestación, el parto o el puerperio. *Rev Colomb Obstet Ginecol*, 2017;68(4):286-304. Doi: <https://doi.org/10.18597/rcog.3084>
 13. Lussana F, Coppens M, Cattaneo M, Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thromb Res*, 2012; 129(6):673-680. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.01.017>
 14. Navas AM, Pérez A. Tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio: una patología mortal. *Medicina Interna*, 2017; 33(4).
 15. Sucker C. Prophylaxis and therapy of venous thrombotic events (VTE) in pregnancy and the postpartum period. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2020; 80(01):48-59. <https://doi.org/10.1055/a-1030-4546>
 16. Silvis SM, Lindgren E, Hiltunen S, Devasagam S, Scheres LJ, Jood K, et al. Postpartum period is a risk factor for cerebral venous thrombosis: a case-control study. *Stroke*. 2019; 50(2):501-503. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023017>
 17. Scheres LJJ, Lijfering WM, Groenewegen NFM, Koole S, de Groot CJM, Middeldorp S, et al. Hypertensive complications of pregnancy and risk of venous thromboembolism. *Hypertension*, 2020;75(3):781-787. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14280>
 18. Rugeri L, Desage S, Khouatra L, Battie C, Doret-Dion M, Trzeciak C. et al. Pregnancy-related thrombosis risk in patients with protein C deficiency and comparison with pregnant women with heterozygous factor V Leiden mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020; 31(1):55-59. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000878>

19. Marik PE. Venous thromboembolism in pregnancy. *Clin Chest Med*, 2010, 31(4):731-40. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.06.004>.
20. Bistervels IM, Scheres LJ, Hamulyák EN. Sex matters: Practice 5P's when treating young women with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2019; 17(9):1417-1429. <https://doi.org/10.1111/jth.14549>
21. Clark P. Maternal venous thrombosis. *Eur J Obstet Gynecol. Reprod Biol*. 2008; 139(1):3-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.02.011>
22. Ferrer MF, Oyarzún EE. Trombosis venosa en el embarazo. *Rev méd clín los Condes*, 2014, 25(6):1004-1018. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70650-9](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70650-9).
23. Gray G, Nelson-Piercy C. Thromboembolic disorders in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2012, 26(1):53-64. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.10.003>
24. Méndez DN, Núñez DC. Enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo y puerperio. Enfoque de riesgo y diagnóstico. *Medisan*, 2011; 15(10):1423-1444.
25. Nápoles MD, Couto ND. Experiencia de 11 años en la enfermedad tromboembólica venosa en el período grávido puerperal. *Rev Cubana Obstet Ginecol*, 2011; 37(3):300-311
26. Montaña GS, Quemba MP, González-Jiménez N et al. Tromboprofilaxis durante el embarazo. *Rev Fac Med*, 2020; 68 (2). <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73366>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

Tiempos y barreras de acceso para procedimientos quirúrgicos electivos en la población de Viracachá (Boyacá, Colombia), durante el periodo 2018-2019

Cristian Camilo Becerra Gómez¹ , Javier Martínez Torres² 

RESUMEN

Introducción: se ha descrito ampliamente que el acceso a procedimientos quirúrgicos oportunos es esencial para la equidad de atención en salud, bienestar, disminución de la morbilidad y aumento del desarrollo económico. Las listas de espera de cirugías electivas son un problema para los sistemas de salud, debido al desequilibrio existente entre la demanda de pacientes y la capacidad para proveer oportunamente dichos procedimientos, principalmente en áreas rurales, donde están mucho más marcadas las restricciones financieras y geográficas, factores administrativos, creencias culturales y pobre educación.

Objetivo: determinar los tiempos de espera y las barreras para procedimientos quirúrgicos electivos en pacientes atendidos en la ESE Centro de Salud de Viracachá (Boyacá, Colombia), durante 2018 y 2019.

Metodología: estudio de seguimiento a una cohorte, con descripción sociodemográfica, clasificación de causas de demora de cirugía electiva y análisis por tipos de variables, mediante tasas persona-tiempo.

Resultados: el 48,1 % de los pacientes tuvieron el procedimiento quirúrgico electivo; en general, se tuvo un tiempo de espera de 9,4 meses (DE = 3,4) y una tasa de operaciones por cada 100 meses de 5,13 (IC 95 %: 2,85-8,56). Los grupos con mayores tasas de operaciones por cada 100 meses fueron pacientes que pertenecían al estrato 1, los que percibieron una causa administrativa asociada con demora de la cirugía electiva y aquellos que tuvieron una cirugía ortopédica. **Conclusión:** las largas listas de espera para las cirugías electivas pueden tener un componente multifactorial, el cual es necesario identificar para plantear políticas estratégicas que permitan su acceso oportuno, principalmente en áreas rurales.

Palabras clave: procedimientos quirúrgicos; servicios ambulatorios; barreras de acceso a los servicios de salud; servicios de salud; población rural; Colombia.

¹ E.S.E. Centro de Salud Viracachá, Viracacha, Colombia

² Universidad de Pamplona (Pamplona, Colombia).

Autor de correspondencia: Cristian Camilo Becerra Gómez. Correo electrónico: cristiancbg.cbg@gmail.com

Citar este artículo así:

Becerra Gómez CC, Martínez Torres J. Tiempos y barreras de acceso para procedimientos quirúrgicos electivos en la población de Viracachá (Boyacá, Colombia), durante el periodo 2018-2019. Rev Investig Salud Univ Boyacá. 2020;7(2):65-79. <https://doi.org/10.24267/23897325.566>

Waiting Times and Barriers for Elective Surgical Procedures in the Population of Viracacha (Boyaca, Colombia) during the period 2018-2019

ABSTRACT

Introduction: it has been widely discussed that access to timely surgical procedures is essential in the search for population equity, always aiming for integrity in the health care system, reduction of morbimortality rates, and economic development. Waiting lists for surgical procedures have always been a huge problem for health systems due to the imbalance between patient's demand and the system's capacity to provide such procedures efficiently, mainly in rural and remote areas where financial and geographic restrictions, administrative factors, cultural beliefs, and poor education are much more present.

Objective: to determine waiting times and barriers for the performance of ambulatory surgical procedures in treated patients ESE Centro de Salud de Viracacha (Boyaca, Colombia) between 2018 and 2019.

Methodology: a following-up one cohort was performed, describing sociodemographic characteristics, elective surgery delay classification, and analysis by types of variables using person-time rates.

Results: the elective surgery was done in 48.1% of the patients with a waiting time estimated in 9,4 months (ED=3.4). The operational rates per 100 months was 5.13 (CI95%: 2.85–8.56). The groups who represent higher operational rates per 100 months were: patients who has socioeconomic status 1, the group who perceived an administrative cause associated with the elective surgery delay and those who had an orthopedic surgery.

Conclusion: long waiting lists for elective surgeries may have a multifactorial component that must be identified to propose strategic policies that allow timely access to them, mainly in rural areas.

Keywords: ambulatory surgical procedures; barriers to access of health services; health services; rural population; Colombia.

Tempos e barreiras de acesso para procedimentos cirúrgicos eletivos na população de Viraca-chá (Boyacá, Colômbia), no período 2018-2019

RESUMO

Introdução: é amplamente descrito que o acesso a procedimentos cirúrgicos oportunos são essenciais para a equidade na atenção à saúde, bem-estar, redução da morbimortalidade e aumento do desenvolvimento econômico. As listas de espera para cirurgias eletivas são um problema para os sistemas de saúde, devido ao desequilíbrio existente entre a demanda de pacientes e a capacidade de realizar esses procedimentos em tempo hábil, principalmente em áreas rurais, onde as restrições financeiras e geo-gráficas são muito mais acentuadas, fatores administrativos, crenças culturais e educação deficiente.

Objetivo: determinar os tempos de espera e as barreiras para procedimentos cirúrgicos eletivos em pacientes atendidos na ESE Centro de Salud de Viracachá (Boyacá, Colômbia), durante os anos de 2018 e 2019. Metodologia: estudo de acompanhamento de uma turma, com descrição sociodemográfica, classificação das causas do atraso cirúrgico eletivo e análise por tipos de variáveis, usando taxas de pessoa-tempo.

Resultados: 48,1% dos pacientes realizaram o procedimento cirúrgico eletivo; em geral, houve um tempo de espera de 9,4 meses (DP = 3,4) e uma taxa de operações por 100 meses de 5,13 (IC 95%: 2,85-8,56). Os grupos com maiores taxas de operações por 100 meses foram os pacientes que pertenciam ao estrato 1, aqueles que perceberam uma causa administrativa associada ao atraso na cirurgia eletiva e aqueles que fizeram cirurgia ortopédica.

Conclusão: as longas filas de espera para cirurgias eletivas podem ter um componente multifatorial, que deve ser identificado para propor políticas estratégicas que possibilitem o acesso oportuno, principalmente, no rural.

Palavras-chave: procedimentos cirúrgicos; serviços ambulatoriais; barreiras ao acesso aos serviços de saúde; serviços de saúde; população rural; Colômbia.

INTRODUCCIÓN

Según sostiene la Sociedad Internacional de Cirugía Ambulatoria, se define cirugía electiva o ambulatoria como una operación o procedimiento quirúrgico (excluyendo uno realizado en un consultorio), en que una persona es operada y dada de egreso el mismo día (1). Se estima que hasta el 60% de los procedimientos quirúrgicos son ambulatorios y que la selección de los pacientes se basa en el estado de salud, la complejidad de la cirugía y el sistema de recuperación y alta, con las garantías de seguridad correspondientes (2). En el mundo se ha descrito ampliamente que el acceso a procedimientos quirúrgicos oportunos es esencial en la búsqueda de equidad poblacional, para lograr la integralidad de atención en salud, bienestar, disminución de la morbimortalidad y aumento del desarrollo económico (3).

Las listas de espera de procedimientos quirúrgicos electivos son un problema para los sistemas de salud, debido al marcado desequilibrio existente entre la demanda de pacientes y la capacidad para proveerlos de manera oportuna (4). Tales factores repercuten negativamente en la calidad de vida de las personas y, en consecuencia, contribuyen al riesgo de deterioro sobre la salud física y mental, debido a los largos tiempos de espera hasta la realización del procedimiento.

El problema es más notorio en países como Colombia, donde no existe un modelo de priorización para tales procedimientos quirúrgicos. (5). Estudios previos han identificado que las cirugías electivas se cancelan en un 44% por motivos de tipo administrativo, mientras que el 28% se atribuyen a causas asistenciales (6). No obstante, los trámites administrativos del sistema de salud no son los únicos impedimentos para acceder de manera oportuna a una cirugía electiva; otros, como el estado de salud con necesidad de una previa optimización médica y el componente psicoemocional debido al impacto personal y social que implica someterse a una cirugía, ya se han descrito en los pacientes y se deben tener en cuenta (3).

Por consiguiente, el objetivo de este artículo fue determinar el tiempo de espera y las barreras de acceso para cirugías electivas en la población de Viracachá (Boyacá, Colombia), durante el periodo 2018-2019. Sus habitantes se tomaron como un ejemplo de población del área rural con ese tipo de dificultades, teniendo en cuenta que la complejidad de las barreras de acceso incluyen, entre otras, una evaluación de los factores médicos, sociales, administrativos y psicológicos asociados con un mayor tiempo de espera para la realización de un procedimiento quirúrgico electivo (7-9).

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Este fue un estudio observacional con alcance analítico de seguimiento a una cohorte.

Población y muestra

Se ejecutó un muestreo no probabilístico por conveniencia. La población estuvo compuesta por todos los usuarios de la Empresa Social del Estado (ESE) Centro de Salud de Viracachá, quienes fueron remitidos por el servicio de consulta externa para valoración por parte de especialistas quirúrgicos entre el 1.º de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2019, al diagnosticarse por medicina general una probable patología que requería una cirugía electiva para su manejo. En aras de comprobar este proceso, los médicos especialistas tratantes dejan una orden por escrito, que fue consultada. Se identificaron inicialmente 76 pacientes; sin embargo, después de aplicar los criterios de exclusión, se finalizó con una muestra total de 27 pacientes.

Procedimientos

Se tuvo acceso a la base institucional de datos de remisiones ambulatorias a especialidades médico-quirúrgicas de pacientes atendidos en el centro de salud, lo que permitió identificar

aquellos remitidos a una especialidad quirúrgica durante los años 2018 y 2019. Posteriormente, se revisaron las historias clínicas de dichos pacientes, mediante el software institucional, a partir de las cuales se identificaron aquellos quienes, además de ser valorados por especialistas quirúrgicos, recibieron una orden de cirugía electiva como tratamiento definitivo para su patología de base. En las historias clínicas se identificó la fecha de orden del procedimiento quirúrgico electivo, la especialidad y el nombre de la cirugía. Mediante el número telefónico inscrito en las bases de datos, el investigador principal los llamó, y así identificó e indagó en cada uno de los pacientes (de manera voluntaria y autónoma) si querían hacer parte de la investigación (consentimiento informado verbal), teniendo en cuenta el mantenimiento de la confidencialidad de los datos personales. Tras ello, les aplicó un cuestionario estructurado sobre caracterización sociodemográfica y causas de demora o no realización del procedimiento quirúrgico electivo. Se excluyeron pacientes fallecidos por complicaciones no relacionadas con la indicación quirúrgica inicial y pacientes cuyas cirugías se llevaron a cabo al ingreso por servicio de urgencias.

Se tuvieron en cuenta todos los pacientes que tenían orden médica por especialidad quirúrgica dentro del periodo comprendido entre el 1.º de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2019. Se realizó un seguimiento y como punto de corte

máximo se estableció el 1.º de marzo de 2020. Esta fecha se tomó debido a la crisis sanitaria por la COVID-19, que implicó la cancelación general de todas las cirugías electivas durante las fases de importación y contingencia de la pandemia.

Evaluación de la variable principal

La variable principal del estudio fue la realización de la cirugía (sí y no) y el tiempo de espera para ella, evaluada como el número de meses desde la entrega de la orden por el especialista hasta el procedimiento quirúrgico, o, por el contrario, si no se llevó a cabo el procedimiento, hasta el punto de corte descrito previamente. Esta información se extrajo de las historias clínicas.

Evaluación de variables de interés

Para la caracterización de la población se tuvieron en cuenta las siguientes variables: sexo (masculino o femenino), edad (número de años cumplidos hasta la fecha en que se ordenó el procedimiento quirúrgico electivo), estrato socioeconómico del paciente (1, 2, 3, 4 o 5), nivel de escolaridad (culminado hasta la fecha de orden de la cirugía electiva), localización geográfica (centro urbano o rural disperso) y afiliación al sistema de salud (régimen contributivo, subsidiado o régimen especial).

Finalmente, por medio de un cuestionario estructurado vía telefónica, se preguntó sobre la causa del

retraso o barrera de acceso para la cirugía electiva. Se tuvieron en cuenta las siguientes variables: primero, causas administrativas (sí o no); de ser afirmativa, se definió la causa (no autorización de la entidad promotora de salud o no autorización de la institución prestadora de salud). Segundo, si hubo una causa médica que impidió o retrasó la cirugía electiva (sí o no) con el nombre de la causa médica. Por último, si existió un factor psicoemocional implicado directamente con el retraso o no realización del procedimiento quirúrgico electivo (sí o no).

Análisis estadístico

Inicialmente, se desarrolló un análisis exploratorio y, posterior a esto, se describieron las variables de interés por sexo. Las variables cualitativas se reportaron por medio de frecuencias porcentuales y frecuencias absolutas. Entre tanto, las variables cuantitativas que presentaban dispersión simétrica se describieron a través de la media y desviación estándar, y en caso contrario, se expresaron con la mediana y cuartil 1 y 3.

Para evaluar el tiempo de espera para la realización de la cirugía en cada una de las variables de interés, se describió la cantidad, la frecuencia porcentual y la sumatoria de meses en cada una de las categorías de las variables estudiadas; adicionalmente, se calculó la tasa de operaciones en cada persona/mes y se estimó el intervalo de confianza con el

método del Test Exacto Mid-P. Finalmente, se contrastaron las tasas entre las mayores y las menores de cada una de las categorías de variables, por medio del *estimador de máxima verosimilitud de la razón de tasas* (CMLE) y se reportaron los intervalos de confianza al 95%.

Las tasas y las razones de tasas se analizaron mediante el ingreso de datos a la página web <https://www.openepi.com>, con herramientas estadísticas epidemiológicas de código abierto para salud pública. Los datos se procesaron por medio del formato de recolección de información a través de página web SURVEYWIKI y directamente de las historias clínicas de los pacientes objeto de estudio. Posteriormente, estos se exportaron a Microsoft Excel, donde se consolidó una base de datos para su análisis estadístico por medio del software SPSS Statistics Base 22.0.

Declaración de sesgos

Selección: a pesar de que se intentó incluir a toda la población que cumpliera con los criterios de selección, es probable que durante los años 2018 y 2019 hubieran faltado los datos de algunos de los pacientes en la base de datos de solicitudes para valoración por especialistas. Ello generaría la exclusión de personas que hacen parte de la población seleccionada (10-12).

Clasificación: con respecto a las variables extraídas de las historias clínicas, es importante declarar que pueden tener imprecisiones, debido a que no son parte de procesos de investigación, sino de completitud de formatos en salud. Por otro lado, con respecto a las variables evaluadas por la encuesta estructurada, puede incurrirse en un sesgo de medición en la que el paciente no recuerde el motivo de demora del procedimiento quirúrgico electivo; adicionalmente, esas características se evaluaron mediante un autorreporte, que no se encuentra validado para tal fin. Por último, todas las variables se valoraron en el momento en que se desarrolló la orden médica y no se tuvieron en cuenta factores que se pueden modificar con el tiempo (10,13).

Aspectos éticos

La aprobación de este estudio fue avalada por el Comité de Ética Médica de la ESE Centro de Salud de Viracachá, Boyacá. Se clasificó el estudio como de riesgo mínimo, según los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y en la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993. Adicionalmente, todos los pacientes que participaron en el estudio dieron su consentimiento informado de manera verbal, mediante llamada telefónica. Así se respetó su autonomía y se guardó la confidencialidad de sus datos personales.

RESULTADOS

Inicialmente, se identificaron 76 pacientes que durante los años 2018 y 2019 fueron remitidos de manera ambulatoria y valorados por médico especialista del área quirúrgica, y a quienes se les entregó una orden para un procedimiento quirúrgico indicado por su patología de base. De ellos, 30 tenían datos incompletos o no quisieron participar en el estudio. Adicionalmente, 8 pacientes, pese al diagnóstico de patología con indicación quirúrgica, decidieron de manera autónoma no realizarse el procedimiento quirúrgico electivo. Además, 3 pacientes fallecieron por causa médica no relacionada con la patología quirúrgica. Finalmente, después de aplicar todos los criterios de inclusión y exclusión, la muestra final fue de 27 pacientes que fueron valorados por médico especialista y a quienes se les ordenó una cirugía electiva.

De los 27 sujetos estudiados, se encontró un total de 12 hombres (44,4%), en edades desde los 8 hasta los 74 años. El promedio de edad para los hombres fue de 57,5 años; mientras que para las mujeres correspondió a los 50,6 años. Las cirugías más ordenadas fueron: herniorrafía inguinal abierta (29,6%), histerectomía abdominal total (18,5%) y remplazo total de cadera (11,1%). Las otras cirugías corresponden al 59,2%. En relación con las barreras de acceso para la no ejecución o demora del procedimiento quirúrgico electivo, se encontró que las causas administrativas

corresponden al 76,9%; en tanto que las causas médicas y psicosociales equivalen al 11,1% cada una. El resto de las variables sociodemográficas se analizan en la tabla 1.

Se encontró que al 48,1% de los pacientes habían recibido el procedimiento quirúrgico electivo, con un tiempo de espera de 9,4 meses (DE= 3,4;) y una tasa de operaciones por cada 100 meses de 5,13 (IC95%: 2,85-8,56). Los grupos que presentaron mayores tasas de operaciones por cada 100 meses fueron: pacientes que pertenecían al estrato 1 (7,69; IC95%: 3,75-14,12), aquellos tuvieron una cirugía ortopédica (7,69; IC95%: 3,11-16) y los que percibieron tener causas administrativas como retraso del procedimiento quirúrgico (6,25; IC95%: 3,38-10,63) y los del sexo masculino (6,06; IC95%: 2,81-11,51).

Al estimar las razones de las tasas de operaciones, se encontró que los dos últimos grupos tuvieron un resultado de mayor magnitud comparado con el grupos de referencia: (2,84; IC95%: 0,42-65,92) y (2,56; IC95%: 0,44-55,29), respectivamente. Sin embargo, ninguna las variables mostraron una asociación significativa. Los demás datos del tiempo de espera para la realización de la cirugía, tasa de operaciones por cada 100 meses y las razones de las tasas de operaciones se describen en la tabla 2.

Tabla 1. Descripción sociodemográfica de los pacientes a los que les ordenaron cirugía electiva en la ESE Centro de salud de Viracachá, 2018-2019

Variable	Hombre	Mujer	Total
	(n = 12)	(n = 15)	(n = 27)
	\bar{x} DE	\bar{x} DE	\bar{x} DE
Tiempos de espera (meses)	11 2,9	8,1 3,9	9,4 3,7
Realización del procedimiento quirúrgico electivo	n %	n %	n %
Sí	8 66,7	5 33,3	13 48,1
No	4 33,3	10 66,7	14 51,9
Edades agrupadas			
Adolescentes-adulto joven	1 8,3	2 13,3	3 11,1
Adulterz intermedia	5 41,7	10 66,7	15 55,6
Adulterz tardía	6 50	3 20	9 33,3
Estrato socioeconómico			
Estrato 1	9 75	9 60	18 66,7
Estrato 2	3 25	6 40	9 33,3
Localización geográfica			
Centro urbano	1 8,3	4 26,6	5 18,5
Rural disperso	11 91,7	11 73,4	22 81,5
Nivel educativo			
Terminaron primaria básica	3 25	13 86,7	16 59,2
No terminaron primaria básica	9 75	2 13,3	11 40,8
Especialidad que indicó cirugía electiva			
Cirugía general	6 50	2 13,3	8 29,7
Ginecología	0 0	6 40	6 22,2
Urología	1 8,3	2 13,3	3 11,1
Ortopedia	5 41,7	2 13,3	7 25,9
Otras especialidades quirúrgicas	0 0	3 20,1	3 11,1
Causa administrativa impidió realización oportuna de cirugía electiva*			
Sí	8 72,7	12 80	20 76,9
No	3 27,3	3 20	6 23,1
Causa médica impidió realización oportuna de cirugía electiva			
Sí	2 16,7	1 6,7	3 11,1
No	10 83,3	14 93,3	24 88,9
Motivos psicoemocionales impidieron realización oportuna de cirugía electiva			
Sí	1 8,3	2 13,3	3 11,1
No	11 91,7	13 86,7	24 88,9

n: número de pacientes; promedio; DE: desviación estándar. * Un dato perdido.

Tabla 2. Asociación entre el tiempo de espera para la cirugía electiva en los pacientes de la ESE Centro de salud de Viracachá, 2018 y 2019

	Realización de operaciones ^A		Cantidad de meses ^B	Tasa operaciones persona-meses ^C (IC95 %)	Razón tasa operaciones persona-meses (IC95 %)
	n	%			
Total (n = 27)	13	48,2	253	5,13 (2,85-8,56)	No aplica
Sexo					
Masculino (n = 12)	8	66,6	132	6,06 (2,81-11,51)	1,46 (0,47-4,92)
Femenino (n = 15)	5	33,3	121	4,13 (1,51-9,15)	REF
Edad agrupada					
Adolescente-adulto joven (n = 3)	2	66,6	39	5,12 (0,85-16,94)	1,11 (0,15-5,66)
Adulthood intermedia (n = 15)	5	33,3	109	4,58 (1,68-10,17)	REF
Adulthood tardía (n = 9)	6	66,6	105	5,71 (2,31-11,89)	1,24 (0,36-4,43)
Estrato socioeconómico					
Estrato 1 (n = 18)	9	50,0	177	7,69 (3,75-14,12)	0,96 (0,32-3,6)
Estrato 2 (n = 9)	4	44,4	76	5,26 (1,67-12,7)	REF
Localización geográfica					
Centro urbano (n = 5)	1	20,0	32	3,12 (0,15-15,41)	REF
Rural disperso (n = 22)	12	44,4	221	5,43 (2,94-9,23)	1,73 (0,30-37,4)
Nivel educativo					
Terminaron primaria básica (n = 16)	6	37,5	132	4,54 (1,84-9,54)	REF
No terminaron primaria básica (n = 11)	7	63,6	118	5,93 (2,59-11,73)	1,30 (0,42-4,13)
Especialidad que indicó cirugía electiva^P					
Cirugía general (n = 8)	4	50,0	74	5,40 (1,71-13,04)	2 (0,25-49,49)
Ginecología (n = 6)	2	33,3	43	4,65 (0,77-15,37)	1,72 (0,13-50,76)
Urología (n = 3)	1	33,3	37	2,70 (0,13-13,33)	REF
Ortopedia (n = 7)	6	85,7	78	7,69 (3,11-16)	2,84 (0,42-65,92)
Causa administrativa no permitió realización oportuna de procedimiento quirúrgico					
Sí (n = 21)	12	57,1	192	6,25 (3,38-10,63)	2,56 (0,44-55,29)
No (n = 6)	1	16,6	41	2,43 (0,12-12,03)	REF
Causa médica impidió realización oportuna de cirugía electiva					
Sí (n = 3)	1	33,3	27	3,70 (0,18-18,27)	REF
No (n = 24)	12	50,0	226	5,31 (2,87-9,02)	1,43 (0,24-40,93)

Motivos psico-emocionales que impidieron realización oportuna de cirugía electiva					
Sí (n = 3)	0	0	14	0	No aplica
No (n = 24)	13	54,2	239	5,43 (3,01-9,06)	no aplica

n: Número de pacientes; A: frecuencia absoluta y acumulada de pacientes que se realizaron la cirugía en cada categoría de cada variable; B: sumatoria de meses de espera para la realización de la cirugía en cada categoría de cada variable; C: cociente entre la cantidad de cirugía y la sumatoria de meses de espera para la realización de la cirugía en cada categoría de cada variable, dicha tasa se expresa por 100 meses; D: se excluyeron las personas que tenían orden por otras especialidades quirúrgicas; IC95%: intervalo de confianza del 95%; REF: grupo de referencia para la comparación de las tasas.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se identificaron las posibles barreras de acceso y las demoras en la realización de los procedimientos quirúrgicos electivos en la población del municipio de Viracachá (Boyacá), basados en las políticas de cirugía global de la Organización Mundial de la Salud, los cuales describen las dificultades para el acceso oportuno de procedimientos quirúrgicos, especialmente en países en vías de desarrollo y en áreas rurales, donde son mucho más marcadas las restricciones financieras y geográficas, los factores administrativos, las creencias culturales y la pobre educación (3,14).

Se estima que en todo el mundo se llevan a cabo 234,2 millones de cirugías mayores cada año y que el 30% de la población mundial se somete al 73,6% de esos procedimientos. Se resalta que el tercio más pobre de la población solamente recibe el 3,5% de dichos procedimientos (14,15). De esa manera se demuestra la enorme brecha de acceso quirúrgico en países en vías de desarrollo.

Un estudio de cohortes publicado en 2020 por Alty et al. (16) identificó las barreras de acceso quirúrgico en el área rural de Burundi (África oriental), donde se encontraron factores asociados al retraso de acceso quirúrgico. Allí se destacó la edad avanzada (HR: 0,99; IC95%: 0,98-0,99) y usos de curandero tradicional (HR: 0.528; IC95%: 0,31-0,90). Por otro lado, los factores asociados con la disminución del retraso en los problemas quirúrgicos se identificaron con el mayor nivel educativo (HR: 1,06; IC95%: 1,004-1,11). Nuestro estudio identificó como principales características sociodemográficas, para el retraso de procedimientos quirúrgicos electivos, estar en el grupo de los hombres, edades de adultez tardía (mayores de 65 años), cirugías indicadas por especialistas en ortopedia y cirugía general, estratos socioeconómicos 1 y 2 y personas con más bajo nivel educativo y con vivienda en el área rural dispersa.

En nuestro estudio, las causas administrativas fueron percibidas como el principal factor del

tiempo de demora en la realización, en un 77,7%. Comparado con un estudio de Gaviria-García et al. (6), en Barranquilla (Colombia), se encontró que la perspectiva de demoras administrativas en un 33% se debe al personal de salud. Nuestro estudio indica que de todas las causas administrativas, la falta de autorización por parte de las empresas promotoras de salud es las más frecuente, con un 95,2%.

Las barreras culturales también pueden estar implicadas en la dificultad para la atención quirúrgica oportuna; entre ellas se han destacado: el miedo a la anestesia y el miedo a los malos desenlaces como consecuencia de la realización de una cirugía (14).

Un estudio publicado por Chandrashekhar et al. (17), en India, encontró que el 19,2% de pacientes con cataratas e indicación quirúrgica de faquectomía tenía miedo a la cirugía. Nuestro estudio encontró que, de la muestra analizada, incluyendo todas las cirugías, el 11,5% de los pacientes no permitió el procedimiento quirúrgico por miedo o ansiedad frente a la cirugía.

Las causas médicas, por otro lado, también han sido un determinante para el retraso de un procedimiento quirúrgico electivo; pero no son vistas siempre desde un aspecto negativo, más aún con el progresivo surgimiento de políticas institucionales de medicina perioperatoria y protocolos del

tipo *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS), que buscan la optimización de un paciente antes de ser llevado a una cirugía con el fin de alcanzar desenlaces favorables respecto a morbimortalidad de pacientes quirúrgicos (18). En nuestros resultados encontramos que el 11,5% de los pacientes tuvieron una causa médica como retraso en su cirugía electiva indicada por especialista. Se destaca que el 66,6% fue por causa de patologías de origen cardíaco, y el restante 33,3% correspondió a enfermedades de otras etiologías.

La principal limitación metodológica de nuestro estudio implica la dificultad para hacer asociaciones estadísticamente significativas y, en consecuencia, al tipo de estudio y la muestra reducida de pacientes, que, además, podría implicar la presencia de factores causantes de confusión que no se incluyeron en este estudio y que durante el análisis de resultados pueden haber tenido una multicausalidad, debido a la compleja dinámica social, económica y personal que pudiese existir en un mismo resultado.

La identificación de factores asociados al retraso o no realización de procedimientos quirúrgicos electivos puede servir como base para plantear políticas estratégicas que disminuyan la brecha de inequidad para una atención integral y el acceso oportuno de cirugías electivas en la población en general; pero principalmente en áreas rurales y de dificultad de acceso a servicios de

salud, donde existe un mayor número de limitaciones que pueden repercutir negativamente en la salud física y mental de las personas.

CONCLUSIONES

En la población de pacientes del municipio de Viracachá, Boyacá, durante los años 2018-2019, se encontró un mayor tiempo de espera para cirugías electivas en hombres, pacientes de edad avanzada, estratos bajos, indicadas por ortopedia y cirugía general, vivienda en área rural dispersa y tener un bajo nivel educativo. La principal razón de la mayor demora fue percibida por causas administrativas, seguidas de causas médicas y psicosociales.

Teniendo en cuenta lo anterior, se pretende que nuestro estudio sirva como una base metodológica e investigativa en Colombia para el desarrollo de estudios más grandes que permitan obtener resultados a una mayor escala y que representen las necesidades poblacionales, partiendo de la premisa de que la atención quirúrgica es un componente integral de los sistemas de salud para los países en todos los niveles de desarrollo (19).

AGRADECIMIENTOS

El autor principal agradece a todos los participantes incluidos en este estudio y a las directivas de la ESE Centro de Salud de Viracachá, Boyacá, por el apoyo brindado.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

El estudio tuvo el apoyo de los directivos de la ESE Centro de Salud de Viracachá (Boyacá, Colombia).

REFERENCIAS

1. International Association for Ambulatory Surgery. Ambulatory (day) surgery: suggested international terminology and definitions [internet]. París; 2003. Disponible en: https://www.iaas-med.com/files/historical/IAAS_definitions.pdf
2. Valente R, Testi A, Tanfani E, Fato M, Porro I, Santo M, et al. A model to prioritize access to elective surgery on the basis of clinical urgency and waiting time. *BMC Health Serv Res.* 2009;9(1). <https://doi.org/10.1186/1472-6963-9-1>
3. Meara J, Greenberg S, Hagander L, Alkire BC, Alonso N, Ameh EA, et al. The Lancet Commission on Global Surgery Global surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare and economic development. *Surgery.* 2015;386(9963):569-624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60160-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60160-X)

4. Curtis AJ, Russell COH, Stoelwinder JU, McNeil JJ. Waiting lists and elective surgery: ordering the queue. *Med J Austr.* 2010;192(4):217-20. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2010.tb03482.x>
5. Oudhoff J, Timmermans D, Knol D, Bijnen A, van der Wal G. Waiting for elective general surgery: impact on health related quality of life and psychosocial consequences. *BMC Public Health.* 2007;7(164). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-164>
6. Gaviria-García G, Lastre-Amell G, Suárez-Villa M. Causas que inciden en cancelación de cirugías desde la percepción del personal de salud. *Enferm Univ [internet].* 2014;11(2):47-51. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/eu/v11n2/v11n2a2.pdf>
7. Hilkhuisen G, Oudhoff J, Rietberg M, van der Wal G, Timmermans D. Waiting for elective surgery: a qualitative analysis and conceptual framework of the consequences of delay. *Public Health.* 2005;119(4):290-3. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2004.05.020>
8. Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas. Resultados del Censo Nacional de Población y Vivienda 2018 [internet]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/censo-nacional-de-poblacion-y-vivenda-2018>
9. Rojas Ayala R. E.S.E Centro de Salud de Viracachá: análisis de situación de salud con el modelo de los determinantes sociales de salud, municipio de Viracachá Boyacá [internet]. Tunja: Secretaría de Salud de Boyacá; 2018. Disponible en: https://www.boyaca.gov.co/SecSalud/images/Documentos/Asis2018/asis_%20viracacha_2018.pdf
10. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58(8):635-41. <http://doi.org/10.1136/jech.2003.008466>
11. Hernán MA, Hernández-Díaz S, Robins JM. A structural approach to selection bias. *Epidemiology.* 2004;15(5):615-25. <http://doi.org/10.1097/01.ede.0000135174.63482.43>
12. Ellenberg JH. Selection bias in observational and experimental studies. *Stat Med.* 1994;13:557-67. <http://doi.org/10.1002/sim.4780130518>
13. Höfler M. The effect of misclassification on the estimation of association: a review. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2005;14(2):92-101. <https://doi.org/10.1002/mpr.20>
14. Grimes CE, Bowman KG, Dodgion CM, Lavy CB. Systematic review of barriers to surgical care in low-income and middle-income countries. *World J Surg.* 2011;35:941-50. <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1010-1>

15. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008;372(9633):139-44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60878-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60878-8)
16. Alty IG, Niyukuri A, Niyuhire M, Dee EC, Jhon T, Fader JP, et al. Sociodemographic, barriers to surgical care access in rural burundi: sociodemographic, transportation, and care-seeking patterns associated with delay in access to surgical care. *J Am Chem Soc*. 2020;231(4):S119-20. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.07.229>
17. Chandrashekhar TS, Bhat HV, Pai RP, Nair SK. Coverage, utilization and barriers to cataract surgical services in rural South India: results from a population-based study. *Public Health*. 2007;121(2):130-6. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2006.07.027>
18. Aronson S, Martin G, Gulur P, Lipkin ME, Lagoon-Deenadayalan SA, Mantyh CR, et al. Prooperative optimization: a continued call of action. *Anesth Analg*. 2020;130(4):808-10. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004492>
19. Meara JG, Hagander L, Leather AJ. Surgery and global health: a Lancet Commission. *Lancet*. 2014;383(9911):12-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62345-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62345-4)



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

Effects of angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors on COVID-19: a narrative review of the literature

Juan David Muñoz-Loaiza¹ , Heitmar Santiago Infante¹ , Brenda Stefanía Pérez-Mahecha¹ ,
Juan Esteban Herrera-Cardona¹ , David Ricardo Salamanca² 

ABSTRACT

Introduction: An outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is currently affecting worldwide. The association between this virus and the upregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) has been suggested as a potential as an important factor in the development of Coronavirus Disease- 19 (COVID-19).

Objective: To describe the relationship between some antihypertensive treatments and COVID-19.

Methods: A research was conducted with the components of the PIO (Population, Intervention, Outcomes) strategy, including the literature of the last 20 years available in central PubMed, Web of Science, Scopus, and Embase databases. All relevant articles that assessed the epidemiological relationship between SARS-CoV-2 and hypertension, the treatment and outcomes of the patients who have this comorbidity, as well as the relationship between the RAA axis and COVID-19 were included in the analysis.

Results: A total of 292 items were found in the databases. After a thorough analysis, 17 papers were selected, including in vitro and in vivo tests, clinical trials, and epidemiological studies related to the topic analyzed.

Conclusion: Due to the systemic benefits of antihypertensive drugs targeting the RAA axis, and the lack of evidence of these treatments being a risk factor, It is not recommended to withdraw these medications from hypertensive patients infected with SARS-CoV 2, unless there is a clinical indication.

Keywords: coronavirus; COVID-19; hypertension; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin receptor antagonists.

¹ Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia).

² Universidad de Boyacá (Tunja, Colombia).

Correspondence author: David Ricardo Salamanca. **Correo electrónico:** drsalamanca@uniboyaca.edu.co

To cite this article:

Muñoz-Loaiza JD, Infante HS, Pérez-Mahecha BS, Herrera-Cardona JE, Salamanca DR. Effects of angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors on COVID-19: a narrative review of the literature. *Rev Investig Salud Univ Boyacá*. 2020;7(2):80-99. doi: <https://doi.org/10.24267/23897325.473>

Efectos de bloqueadores del receptor de angiotensina II e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en COVID-19: una revisión narrativa de la literatura

RESUMEN

Introducción: el surgimiento y diseminación del coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), actualmente, afecta a la mayoría de los del mundo. La asociación entre este virus y la regulación positiva de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se ha sugerido como un factor potencial en el desarrollo de la enfermedad por coronavirus-19 (COVID- 19).

Objetivo: describir la relación entre algunos tratamientos antihipertensivos y la COVID-19.

Métodos: se revisaron los componentes de la estrategia PIO (población, intervención, resultados). Se incluyeron todos los artículos relevantes de los últimos 20 años disponibles en las bases de datos centrales PubMed, Web of Science, Scopus y Embase, que describen la relación epidemiológica entre SARS-CoV-2 e hipertensión, el tratamiento y el desenlace de los pacientes quienes tienen esta comorbilidad, así como la relación entre el eje renina-angiotensina-aldosterona y COVID-19.

Resultados: se encontraron inicialmente 292 artículos en las bases de datos, para finalmente seleccionar 17 artículos, incluyendo exámenes in vivo e in vitro, ensayos clínicos y estudios epidemiológicos relacionados con el tema analizado.

Conclusión: debido a los beneficiosos efectos sistémicos del tratamiento antihipertensivo, cuyo blanco es el sistema renina-angiotensina- aldosterona, y a la falta de evidencia acerca de estos medicamentos en cuanto a la inducción de SARS-CoV-2, no se recomienda suspender o contraindicar el tratamiento con estos fármacos en pacientes hipertensos positivos para COVID-19, a menos que haya una indicación clínica.

Palabras clave: coronavirus; infecciones por coronavirus; virus del SARS; hipertensión; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Efeitos dos bloqueadores do receptor da angiotensina II e inibidores da enzima de conversão da angiotensina no COVID-19: uma revisão narrativa da literatura

RESUMO

Introdução: Um surto de Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) está afetando atualmente em todo o mundo. A associação entre esse vírus e a suprarregulação da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2) tem sido sugerida como um fator potencial importante no desenvolvimento da Doença do Coronavírus-19 (COVID-19).

Objetivo: Descrever a relação entre alguns tratamentos anti-hipertensivos e COVID-19.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa com os componentes da estratégia Population, Intervention, Resultados (PIR), incluindo a literatura dos últimos 20 anos disponível nas bases de dados centrais PubMed, Web of Science, Scopus e Embase. Todos os artigos relevantes que avaliaram a relação epidemiológica entre SARS-CoV-2 e hipertensão, o tratamento e resultados dos pacientes que apresentam essa comorbidade, bem como a relação entre o eixo RAA e COVID-19 foram incluídos na análise.

Resultados: Foram encontrados 292 itens nas bases de dados. Após análise aprofundada, foram selecionados 17 artigos, entre testes *in vitro* e *in vivo*, ensaios clínicos e estudos epidemiológicos relacionados ao tema analisado.

Conclusão: Devido aos benefícios sistêmicos dos medicamentos anti-hipertensivos direcionados ao eixo RAA e à falta de evidência desses tratamentos serem um fator de risco, não é recomendado retirar esses medicamentos de pacientes hipertensos infectados com SARS-CoV 2, a menos que haja uma indicação clínica.

Palavras-chave: coronavírus; COVID-19; hipertensão; inibidores da enzima de conversão da angiotensina; antagonistas do receptor da angiotensina.

INTRODUCTION

On January 30th, 2020, the World Health Organization declared a public health emergency of international concern (PHEIC) due to Coronavirus Disease-19 (COVID-19) caused by the Severe Acute Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2 virus) (1).

This virus belongs to the family Coronaviridae (1), classified as Baltimore IV, its genetic material is a single strain of positive RNA (2). Members of this family cause pathology in humans, other mammals, and birds, and its effects can range from a common cold (3) to more severe symptoms and have even caused pandemic outbreaks in the past, e.g. the MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) outbreak in 2012 (4), the SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome coronavirus) outbreak in 2002 (5) and finally the SARS-CoV-2 pandemic in 2019 (6). The symptoms, mortality, and associated risk are different depending on the virus (7,8).

Phylogenetic analysis of the virus shows a close relationship with two bat-derive SARS-like coronaviruses (more than 80% of homology) as well as an important relationship with SARS-CoV (more than 70% of homology). These codification processes allowed the study and comparison of SARS-CoV with SARS-CoV-2 (9).

It is widely documented that the Spike (S) protein of SARS-CoV binds to the Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), for attachment and entry to the host cell (10). Recent research by Markus Hoffmann and colleagues provided evidence that host cell entry of SARS-CoV-2 also depends on ACE2 (9,11). Additionally, it was reported that SARS-CoV-2 does not use dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) to enter the cell, as did MERS-CoV (12).

ACE2 is widely expressed in human organs, such as the lung (specifically in type 2 alveolar cells), intestine, heart, testis, and kidney (13-15). Its broad distribution may explain the multi organic burden of COVID-19 (16,17). Therefore, it is particularly important to develop a deeper understanding of the ACE2-SARS-CoV-2 interaction and its detrimental effects.

In addition to ACE2, another essential host molecule for this viral infection is a membrane protease known as Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2), this enzyme is expressed in different body tissues including the heart and lungs, and cleaves the viral S protein enhancing and allowing the viral entry (18,19).

Due to the interaction between SARS-CoV-2 and ACE2, a generalized concern was raised about withdrawing the administration of drugs dealing with the RAA axis, like Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors (ACEIs) such as captopril, ramipril, and li-

sinopril, or like Angiotensin II receptor blockers (ARBs) such as losartan, valsartan and olmesartan (20).

This review aims to analyze whether patients should continue the antihypertensive treatment, taking into account the potential relationship between antihypertensive drugs and COVID-19.

METHODOLOGY

To find relevant studies, an exhaustive research was conducted on studies published in the last twenty years, searching in the central PubMed, Web of Science, Scopus, and Embase databases. According to the objectives, controlled descriptors based on the different PIO strategy (a variant of PICO strategy) items (21) connected by boolean operators "OR" and "AND" for a combination of the components were used, and the search term: ("ACE2" OR "hypertension" OR "RAAS" OR "RAS") AND ("COVID-19" OR "SARS-CoV-2") was employed, without language or any other restriction. To identify missing studies, extra searches in the reference lists of selected studies were performed. According to the work schedule, two reviewers independently screened and selected the pertinent papers following the eligibility criteria and the study selection to ensure the quality and reliability of the search protocol. Papers assessing in vitro and in vivo laboratory studies were accepted, as well as those addressing human population studies. Due to the recent outbreak, studies related to the

action mechanism of SARS-CoV-2 and its associated receptors were included, and due to the similarities with the past SARS-CoV, articles referring to this virus were also covered. Articles assessing hypertension and SARS-CoV-2, or antihypertensive drugs and COVID-19 were included. Duplicated items, not yet peer-reviewed, not indexed journals, letters, not related to the objective of this review, published before 2002, papers with confounding factors, and not found were categories of exclusion. Studies in a language other than English were also excluded due to the authors' limitations with other languages. High quality, replicable, relevant articles, adequate sample size, appropriate research design, and analysis to answer the important questions were inclusion criteria.

Proceeding with the schedule, the five researchers extracted the relevant data from included studies, and disagreements were subsequently discussed. The information was classified into the following categories: COVID-19 disease/ACE2 and SARS-CoV-2/Hypertension and SARS-CoV-2/Antihypertensive drugs targeting the RAA axis and novel coronavirus.

Even though it is more commonly used in systematic reviews, PIO strategy was used to define the objective of this literature review:

Patient or problem: Infected SARS-CoV-2 patients with hypertension.

Intervention: Any kind of pharmacological intervention, both in human patients and experimental animal models of clinical pharmacology, targeting the RAA axis, especially showing lung and cardiac outcomes.

Outcome: the proportion of patients treated with ARBs or ACEIs that develop severe forms of the disease or death and possible mechanisms for these outcomes.

Initially, a total of 292 articles were found using the above-mentioned search terms. 80 duplicated items were excluded, resulting in 212 papers. After the first abstract screening, 126 items were eliminated for not meeting the criteria; 22 editorial/letter, 104 non-pertinent, and after an additional and detailed revision of the abstract 12 articles were rejected: 5 not yet peer-reviewed and 7 investigations not in English were dismissed; leaving 74 articles subjected to a thorough, comprehensive and detailed evaluation full-text and analysis of which 17 articles which met the inclusion criteria were included as shown in Figure 1.

RESULTS

Classical and non-classical RAA axis

It is important to describe the RAA axis without the influence of SARS-CoV-2, given its relevance to understanding the relationship with COVID-19.

This axis is composed of two branches (classical axis and non-classical), and targets multiple tissues, regulating blood pressure, inflammation, urinary output, aldosterone secretion, among other body functions (22,23).

The classical RAA axis is acutely activated in states of hypovolemia or hypotension, promoting vasoconstriction, sodium retention, and other mechanisms, ultimately resulting in higher blood pressure. However, if it is chronically activated, (as seen in patients with hypertension), a pro-inflammatory response is favored (24), as shown in Figure 2. Angiotensin (Ang) II is the main effector of this axis and executes its physiological actions by binding to angiotensin receptors type I (AT1R) (22,23).

Otherwise, the non-classical RAA axis is composed of the ACE2/Ang(1-7)/MasR (24). ACE2 hydrolyzes Ang II to yield the active peptide Ang (1-7) (24,25), and also hydrolyzes Ang I to Ang (1-9) which is then cleaved to angiotensin (1-7), this molecule is the main effector of the non-classical axis; its vasodilator, antihypertensive and positive inotropic effects play an important role in myocardial and systemic protection (Figure 2) (25). Hypertension is a condition with a high prevalence worldwide. Therefore, drugs that alter the RAA axis are used widely in order to treat this disease (22).

Figure 1. Selection and filtration process

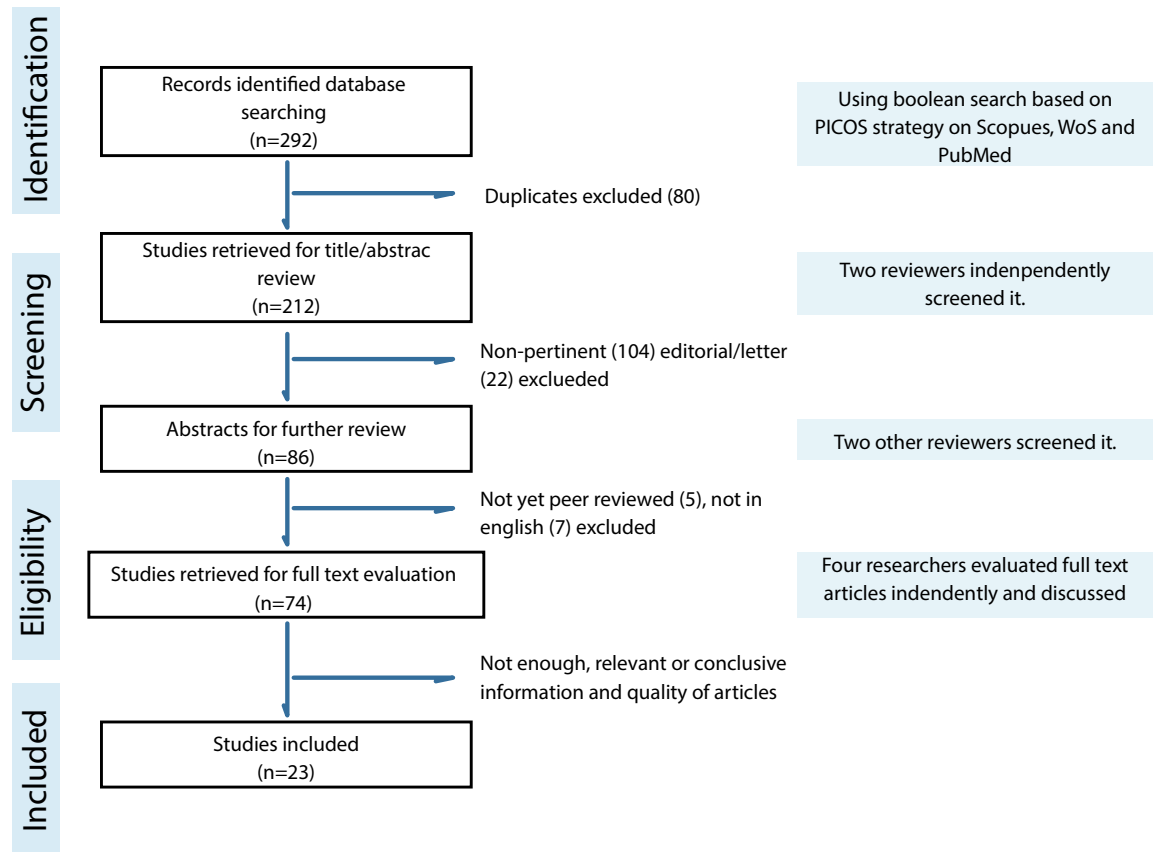
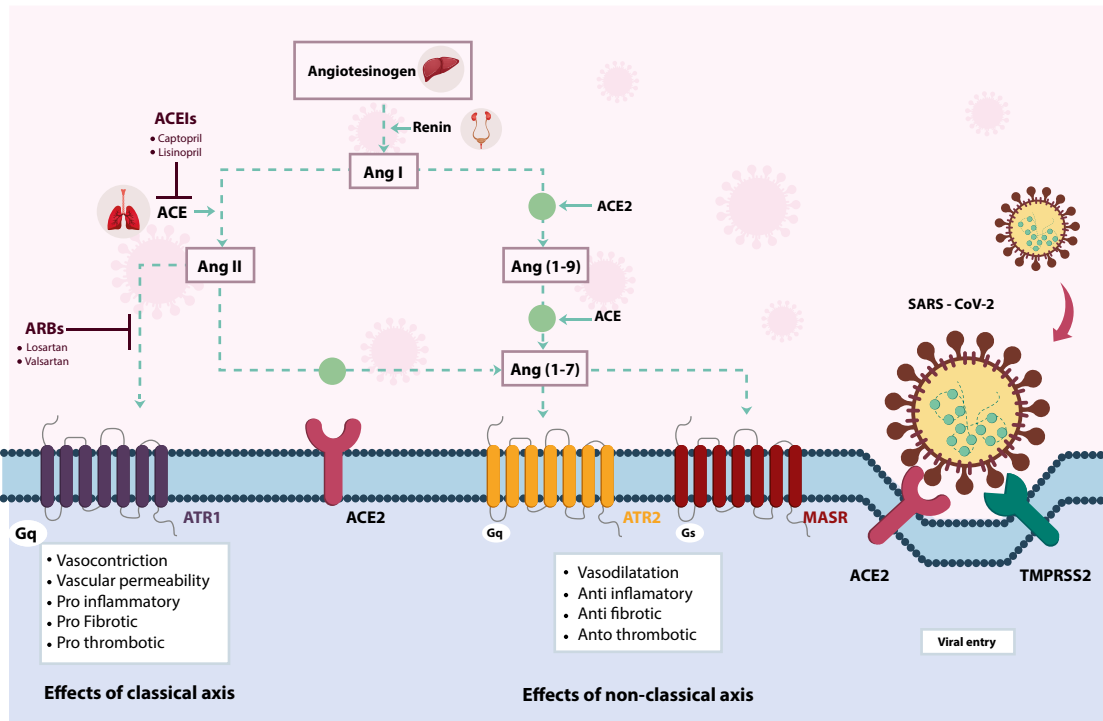


Figure 2. Renin-angiotensin-aldosterone axis and viral entry



Note: The liver pre-enzyme angiotensinogen is converted into angiotensin I through the action of renin, an enzyme produced and secreted by the kidney in response to low sodium concentration or low blood pressure. The inactive decapeptide Ang I can follow two paths: the one of the classical axis, and the one of the non-classical system, in the former one, Ang I, mainly through the action of enzyme pulmonary enzyme ACE, gets converted into Ang II, the main effector of this axis, and can either use the receptor ATR1 to do all the effects enlisted or can be broken further down by ACE2 to become Ang (1-7), the main effector of the non-classical system. Another way to get to Ang (1-7) is by converting Ang I into Ang (1-9), by ACE2, which then gets cleavage by ACE. The main effector of the non-classical axis uses the receptor ATR2 and MAS, in order to do the actions enlisted in the image. ARBs act by not allowing Ang I to use ATR1, whereas ACEI acts by directly inhibiting the enzyme ACE, thus both affect directly the classical axis and indirectly promote the non-classical one. On the other hand, SARS-CoV-2 interacts with two host proteins, ACE2 and TMPRSS2 to enter the cell.

Conventions: Ang: angiotensin. ATR: Angiotensin receptor. ACE: angiotensin-converting enzyme. MASR: MAS receptor. ACEIs: angiotensin-converting enzyme inhibitors. ARBs: Angiotensin receptor blockers. SOURCE: This graphic is property of the authors.

Ang (1-7) has beneficial effects on diabetes, hypertension, renal and cardiovascular diseases antagonizing the role of Ang II (26). Deficiency or inhibition of ACE2 increases nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NFkB) mediated inflammation, endothelial dysfunction, and enhances prothrombotic and atherogenic activity (27,28).

Extrapulmonary pathology

The RAA axis studied in COVID-19 disease takes importance not only in lung injury but also in cardiovascular damage; both SARS-CoV and SARS-CoV-2 cause downregulation of ACE2 in cardiac tissue, compromising this organ (28). This pathway might exacerbate previous cardiovascular pathologies (29).

In theory, it is not only possible to be predisposed to cardiovascular diseases depending on ACE2 variations, but also to be at a higher risk of a severe SARS-CoV-2 infection, that is to say that polymorphisms on ACE2 could affect the affinity for the S protein of SARS-CoV-2, determining the severity of the infection based on the patient's genetics (30).

Besides affecting the lung and cardiovascular systems, SARS-CoV-2 pathology could have a systemic effect: pro-inflammatory cytokine storm is related to poor prognosis in patients with COVID-

19 due to an augmented profile of interleukin 2, 6, 7, chemokine ligand 2, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) expression (31,32), this could contribute to the lung disease by causing endothelial dysfunction, which may lead to capillary leakage, interstitial edema, and respiratory failure with subsequent fibrosis. Some authors have even explored the possibility to treat severe patients with mesenchymal stem cells for their immunomodulatory function, thus preventing the systemic cytokine storm (33). These cytokines were involved in the progression of hypertension in different studies.

In addition, a deficiency of pulmonary ACE2 may exacerbate respiratory distress, hypertension, and TGF β /Smad signaling pathway, mediating fibrosis in animal models after viral infection (28), which may promote the general inflammation in a patient affected with SARS-CoV-2 (29).

Hypertension

A large number of studies have demonstrated that the severe illness and deaths by SARS-CoV-2 infection are principally reported in patients older than 60 years old, as well as patients with underlying diseases such as hypertension, diabetes, cardiovascular, gastrointestinal, and cerebrovascular diseases (34,35). Several of these disorders are associated with the dysregulation of the RAA axis (31) emphasizing its importance.

Multiple studies are converging towards hypertension as the most prevalent comorbidity in patients with COVID-19. Some authors proposed this disease as a risk factor for the development of severe and lethal outcomes (36-38).

On the other hand, hypertension is a very prevalent disease worldwide; especially in Asia, where a lot of investigations on COVID-19 are being held, the number of hypertensive patients in China is similar to that of infected by SARS-CoV-2. Furthermore, it is important to mention that people with hypertension often have other coexisting risk factors such as diabetes and advanced age (39).

Does ACEI and ARB treatment increase susceptibility to SARS-Cov-2 infection?

A common antihypertensive target is the RAA classical axis, that is the case of ACEIs, which act by decreasing Ang II and increasing bradykinin, and of ARBs, that work by preventing Ang II from binding to its receptors. Despite the molecular similarities between ACE and ACE2, ACEI only inhibits the former but not the latter due to their different active sites (40). This important aspect allows these drugs to increase the beneficial non-classical axis, while blunting the classical one.

Studies, although scarce, from animal models and human beings established that treatment with ACEIs or ARBs lead to an up-regulation of

ACE2 expression in lung tissue (38,41,42): in previous studies, researchers have found a 5-fold and 3-fold increase in ACE2 expression using lisinopril and losartan, respectively. Moreover, Rico-Mesa et al. (43) demonstrated that patients treated with Olmesartan have increased secretion of urinary ACE2.

Furthermore, since ACE2 expression is increased in the pathophysiology of diabetes, hypertension, and myocardial infarction (44) and because patients suffering from these diseases happen to be at a higher risk of developing severe complications due to SARS-CoV-2 infection, it has been important to consider if overexpression of ACE2 due to the use of these drugs could be a risk factor, as it would theoretically increase the numbers of receptors for the virus (38) and hence it's been important to analyze whether physicians should either stop or modify the treatment.

Initially, some authors hypothesized to stop supplying these drugs (45,46), however, Singh et al (47), shed light on the problem by stating that an increase in ACE2 expression may not result in more viral entry since there is a limited amount of intracellular TMPRSS2. Co-expression of ACE2 and TMPRSS2 does not happen in all ACE2-expressing cells, hence the overall local and systemic effect of this increased enzyme, and therefore upregulation of Ang(1-7), after the administration of these drugs, is beneficial (38).

Moreover, the pharmacological interventions in this axis can increase the soluble form of ACE2, which in turn could specifically block the binding domain in the Spike viral protein, this way preventing the virus from entering the cells (38).

In summary, evidence studied suggested the administration of ACEIs and/or ARBs does not increase the risk of SARS-CoV-2 infection. Consequently, those patients who were previously prescribed with these antihypertensives should not stop their medication, unless there are other clinical reasons to. However, further studies are needed to prove these drugs could reduce the risk of infection of the novel coronavirus in healthy people, therefore they should not be administered for preventive aims.

Is ARB and ACEI treatment beneficial for SARS-CoV-2 infected hypertensive patients?

Once inside the cell, SARS-CoV-2 downregulates the ACE2 protein, which then upregulates Ang II; this increases the actions of the classical axis, thus promoting constriction in both pulmonary vasculature and bronchi, and enhancing overall tissue inflammation caused by SARS-CoV-2 infection (48-50). The over-accumulation of this hormone could lead to acute respiratory distress syndrome (ARDS) (34).

In Addition to the loss of ACE2 by endocytosis, the increased Ang II binds to AT1R upregulating ADAM17 (a disintegrin and metalloproteinase 17), which mediates shedding and proteolysis of ACE2 resulting in an extra membrane-bound ACE2 loss (35,51). As a consequence, this upregulates the classical RAA system leading to the positive feedback of ADAM17 and perpetuating the detrimental effects of this axis (31).

There is evidence that ACEIs and ARBs are not only important to block the classical RAA axis, but also to upregulate the non-classical axis, increasing the levels of Ang (1-7) and decreasing Ang II, therefore having a beneficial impact on the patient (20,52). For these reasons, RAA axis inhibitors provide cardiovascular and renal benefits in patients who are under this medication and get diagnosed with COVID-19.

Can RAA axis inhibitors be used as treatment for COVID-19?

Some authors have recommended ACEIs and ARBs to treat COVID-19, since theoretically this could not only downregulate the ACE/Ang II/AT1R pathway and upregulate ACE2/Ang (1-7)/AT2R/MasR pathway (51), but also it could increase the amount of soluble ACE2, and decrease the levels of Ang II, therefore, lowering the pro-inflammatory state. It has been shown that younger males have greater amounts of ACE2 expression

than older adults, a known population at risk, thus this treatment may emulate ACE2 expression in young people (47). In this way, Ang (1-7) upregulation can prevent lung fibrosis through its vasodilatory, anti-proliferation, antifibrotic, and anti-inflammatory effects, limiting the disease progression (28).

Human studies have suggested that the use of these drugs significantly reduced mortality in patients with sepsis (53), and also reduced rates of death and endotracheal intubation in patients with viral pneumonia. Some RAA-axis-inactivated animal models demonstrated symptom relief in severe acute pneumonia and respiratory failure, through inhibition of vasoconstriction mechanisms (43,54).

In addition, a pilot trial in ten intensive care units in the U.S.A. showed that administration of recombinant human ACE-2 (rhACE-2) raised levels of Ang (1-7) and lowered levels of proinflammatory cytokine interleukin-6 in patients with ARDS (51). Therefore, rhACE-2 is another molecule proposed as a treatment for infection with SARS-CoV-2.

These results support the result of recent clinical studies where hospitalized COVID-19 patients that received ACEI/ARB treatment had a lower risk of mortality (55-57). While there is no solid evidence on the effectiveness of either ACEIs,

ARBs or rhACE-2 in treatment of COVID-19; it is important to encourage researchers to do randomized clinical trials to demonstrate the impact of this therapeutic intervention.

DISCUSSION

This study presents an approach of the relationship between some antihypertensive treatments and COVID-19. The strength of this review is related to the use of a PIO strategy that provides a rigorous analysis of different studies that answer the described problem and support the exposed results.

In this context, the angiotensin-converting enzyme II (ACE2) is not only involved in the regulation of the RAA system, but it also participates as a gateway to SARS-CoV-2 (28). It is of great importance to understand these two processes together and to determine the effects of the most frequent pharmacological interventions dealing with this system, such as ARBs and ACEIs.

As a consequence of the short time elapsed since the onset of the novel coronavirus, some scientists hypothesized suspending RAA axis inhibitors despite the few studies that supported it, however, mounting evidence confirms otherwise due to the great risks assumed by stopping these antihypertensive treatments. Many older patients are treated with RAA axis inhibitors due to left ventricular dysfunction

or hypertension, discontinuing medication in these patients may result in heart failure (58).

Hypertension is a highly prevalent disorder; thus the burden of a greater incidence of strokes and myocardial infarctions (50), caused by discontinuing radically the treatments could have catastrophic results to the health system, in the context of an ongoing pandemic. Therefore, multiple cardiology associations, such as Heart Failure Society of America (HFSA), American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) and European Society of Cardiology (ESC) Hypertension Council suggested the non-suspension of treatments with ACEIs and ARBs in those patients who, prior to SARS-CoV-2 infection, were already taking these medications (43). In addition, there is not enough evidence to establish whether these medications could have a preventive role for those who are not yet taking them.

As of treatment, some authors have hypothesized the beneficial role of medication affecting the RAA axis, taking into account that in the pathogenesis of COVID-19, Ang II is one the main mediators and that blunting the non-classical axis could have cardiopulmonary benefits, however, this needs to be studied to a greater extent.

If the ACE2 upregulation in some pulmonary and cardiovascular disease is an important risk factor for contracting COVID-19, or if it plays a protective

role before the infection in these patients, is yet to be determined. Although further epidemiological studies are needed to assess the odds ratio, with the literature review performed in this text, one could think that this overexpression is a protective factor.

Other important information that is not yet widely studied is the participation of TMPRSS2 in relation with the comorbidities, that is to say, if there is an upregulation of this protease in some prevalent associated diseases such as hypertension, diabetes, or chronic obstructive pulmonary disease.

CONCLUSION

It is evident that in those hypertensive patients who have not been infected with SARS-CoV-2, the possible theoretical “benefits” of stopping their treatment, derived from downregulating the amount of ACE-2, and therefore “preventing” the viral entrance, do not outweigh the great cardiovascular risks of uncontrolled hypertension, this is because these medications may play a protective role in these patients due to the activation of the non-classical axis, therefore withdrawing the drugs might have a negative impact on their health.

Regarding patients already infected with SARS-CoV-2, there is not enough evidence to support

the discontinuation of ARB and ACEI drugs unless there are other clinical reasons to stop their use (56). It is believed that the protective effects of the medication could be also applicable to these patients, thus withholding medication might not be a good option overall. It is worth mentioning that there is no solid evidence assessing their preventive use on patients who were not previously prescribed these medications and therefore further investigation must be carried out.

LIMITATIONS

- Only articles in English were taken into account.
- Due to the emerging character of the pandemic, information may rapidly become outdated.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Millán-Oñate J, Rodríguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G, Mendoza-Ramírez H, Rodríguez-Sabogal IA, Álvarez-Moreno C. A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel Coronavirus (COVID-19). *Infectio*. 2020;24(3):187–92. <http://dx.doi.org/10.22354/in.v24i3.848>
2. Stedman KM. Deep recombination: RNA and ssDNA virus genes in DNA virus and host genomes. *Annu Rev Virol*. 2015;2(1):203–17. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-100114-055127>
3. Syed A. Coronavirus: a mini-review. *Int J Curr Res Med Sci*. 2020;6(1):8–10. <https://doi.org/10.22192/ijcrms.2020.06.01.002>
4. Killerby ME, Biggs HM, Midgley CM, Gerber SI, Watson JT. Middle East respiratory syndrome coronavirus transmission. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(2):191–8. <https://doi.org/10.3201/eid2602.190697>
5. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, Whitmore A, Heise MT, Baric RS. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *MBio*. 2018;9(5):e01753–18. <https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18>
6. Khan S, Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q, Bashir N, Xue M. Emergence of a novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: biology and therapeutic options. *J Clin Microbiol*. 2020;58(5):e00187–20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00187-20>

7. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*. 2020;9(3):186. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>
8. Madhugiri R, Fricke M, Marz M, Ziebuhr J. Coronavirus cis-Acting RNA elements. *Adv Virus Res*. 2016;96:217–63. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.007>
9. Ortega JT, Serrano ML, Pujol FH, Rangel HR. Role of changes in SARS-CoV-2 spike protein in the interaction with the human ACE2 receptor: an in silico analysis. *EXCLI J*. 2020;19:410–7. <https://doi.org/10.17179/excli2020-1167>
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Molecular Cell*. 2020;78(4):779–84. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022>
11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–80. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
12. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
13. Touyz RM, Li H, Delles C. ACE2 the Janus-faced protein – from cardiovascular protection to severe acute respiratory syndrome-coronavirus and COVID-19. *Clin Sci*. 2020;134(7):747–50. <https://doi.org/10.1042/cs20200363>
14. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases. *Circ J*. 2013;77(2):301–8. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-12-1544>
15. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;526(1):135–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044>
16. Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: a current review of the virology, clinical epidemiology, cardiac and other clinical manifestations and potential therapeutic strategies. *JACC Basic to Transl Sci*. 2020;443. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.002>

17. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097–100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa157>
18. Bertram S, Heurich A, Lavender H, Gierer S, Danisch S, Perin P, Lucas JM, Nelson PS, Pöhlmann S, Soilleux EJ. Influenza and SARS-coronavirus activating proteases TMPRSS2 and HAT are expressed at multiple sites in human respiratory and gastrointestinal tracts. *PLoS One.* 2012;7(4):e35876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035876>
19. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020;142(1):68–78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
20. Kreutz R, Algharably EA, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, Persu A, Prejbisz A, Riemer TG, Wang JG, Burnier M. Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1688–99. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa097>
21. Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child.* 2005;90(8):837–40. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.071761>
22. Romero CA, Orias M, Weir MR. Novel RAAS agonists and antagonists: clinical applications and controversies. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(4):242–52. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.6>
23. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res.* 2016;118(8):1313–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307708>
24. Chappell MC, Marshall AC, Alzayadneh EM, Shaltout HA, Diz DI. Update on the angiotensin converting enzyme 2-angiotensin (1-7)-Mas receptor axis: fetal programming, sex differences, and intracellular pathways. *Front Endocrinol.* 2014;4:201. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00201>
25. Jiang F, Yang J, Zhang Y, Dong M, Wang S, Zhang Q, Liu FF, Zhang K, Zhang C. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(7):413–26. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.59>
26. Cheng H, Wang Y, Wang G-Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):726–30. <https://doi.org/10.1002/jmv.25785>

27. Tikellis C, Bernardi S, Burns WC. Angiotensin-converting enzyme 2 is a key modulator of the renin-angiotensin system in cardiovascular and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(1):62–8. <https://doi.org/10.1155/2012/256294>
28. Li S-R, Tang Z-J, Li Z-H, Liu X. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1021–6. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03883-y>
29. South AM, Diz D, Chappell MC. COVID-19, ACE2 and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol HearCircPhysiol.* 2020;318(5):H1084–90. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020>
30. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system—a call for epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis.* 2020; *ciaa329*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>
31. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ Res.* 2020;126(10):1443–55. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>
32. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
33. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, Shan G, Meng F, Du D, Wang S, Fan J. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis.* 2020;11(2):216–28. <https://doi.org/10.14336/ad.2020.0228>
34. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
35. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
36. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

37. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
38. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Polish Arch Intern Med.* 2020;130(4):304–9. <https://doi.org/10.20452/pamw.15272>
39. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, Zhou J, Jiang H. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020;80(6):639–45. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.019>
40. Turner AJ, Tipnis SR, Guy JL, Rice GI, Hooper NM. ACEH/ACE2 is a novel mammalian metalloproteinase and a homologue of angiotensin-converting enzyme insensitive to ACE inhibitors. *Can J Physiol Pharmacol.* 2002;80(4):346–53. <https://doi.org/10.1139/y02-021>
41. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Smith RD, Chappell MC. Effects of renin-angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors. *Kidney Int.* 2005;68(5):2189–96. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00675.x>
42. Li G, He X, Zhang L, Ran Q, Wang J, Xiong A, Wu D, Chen F, Sun J, Chang C. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;102463. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102463>
43. Rico-Mesa JS, White A, Anderson AS. Outcomes in patients with COVID-19 infection taking ACEI/ARB. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(5):31. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01291-4>
44. Hulot J-S. COVID-19 in patients with cardiovascular diseases. *Arch Cardiovasc Dis.* 2020;113(4):225–6. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.03.009>
45. Luca Roncati, Graziana Gallo, Antonio Manenti BP. Roncati L, Gallo G, Manenti A, Palmieri B. Renin-angiotensin system: The unexpected flaw inside the human immune system revealed by SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020;140:109686. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109686>
46. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens.* 2020;38(5):781–2. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002450>

47. Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin-angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(4):283–7. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.016>
48. Muniyappa R, GS Muniyappa R, Gubbi S. Perspective: COVID-19 pandemic, corona viruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Metab.* 2020;318(5):E736–41. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>
49. Battistoni A, Volpe M. Might renin-angiotensin system blockers play a role in the COVID-19 pandemic? *Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(4):248–51. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa030>
50. Rossi GP, Sanga V, Barton M. Potential harmful effects of discontinuing ACE-inhibitors and ARBs in COVID-19 patients. *Elife.* 2020;9:e57278. <https://doi.org/10.7554/elife.57278>
51. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension.* 2020;75(6):1382–5. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>
52. Malha L, Mueller FB, Pecker MS, Mann SJ, August P, Feig PU. COVID-19 and the renin-angiotensin system. *Kidney Int Reports.* 2020;5(5):563–5. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.03.024>
53. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, Yang R, Di W, Wang Z, Li Z, Gao H. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):757–60. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200>
54. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DS, Du B. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
55. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, Liu YM, Zhao YC, Huang X, Lin L, Xia M. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res.* 2020;126(12):1671–81. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
56. Talreja H, Tan J, Dawes M, Supershad S, Rabinathan K, Fisher J, Valappil S, Wong L, van der Merwe W, Paton J. A consensus statement

on the use of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in relation to COVID-19 (corona virus disease 2019). N Z Med J. 2020;133(1512):85–7.

57. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Anjewierden S, Han Z, Bhat P, Carmona-Rubio AE, Jacob M, Procop GW, Harrington S, Milinovich A. association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020; 2020 May 5;e201855. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1855>
58. Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, Gräni C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): do angiotensin-converting enzyme inhibitors/ angiotensin receptor blockers have a biphasic effect? J Am Heart Assoc. 2020;9(7):e016509. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016509>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons
Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

Proteínas homólogas de unión a reticulocitos de *Plasmodium falciparum* involucradas en el proceso de invasión al eritrocito: revisión de la literatura

Wendy Royero-Bermeo¹ , César Mauricio Reyes Santofimio² , Mabel Patricia Franky Rojas³ ,
Yelson Alejandro Picón Jaimes⁴ , Jessica Molina Franky⁵ 

RESUMEN

Introducción: la malaria es uno de los mayores retos de la salud pública mundial. Es causada principalmente por los parásitos *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*. Durante el proceso de invasión, se encuentran involucradas las proteínas homólogas de unión a reticulocitos de *P. falciparum* PfrH1, PfrH2a, PfrH2b, PfrH4 y PfrH5, que tras su unión a receptores específicos de membrana permiten la invasión del merozoíto al eritrocito.

Objetivo: compilar y resumir las características moleculares y estructurales de las interacciones entre las proteínas pertenecientes a la familia de proteínas homólogas de unión a reticulocitos de *P. falciparum* y los receptores expresados en la célula del hospedero.

Método: revisión descriptiva sobre las proteínas homólogas de unión a reticulocitos de *P. falciparum* involucradas en el proceso de invasión al eritrocito. Esta revisión incluye literatura publicada hasta el año 2020 en bases de datos electrónicas especializadas en investigación biomédica. Se encontraron 105 documentos, de los cuales se seleccionaron 70 y se excluyeron 11, por no presentar los criterios de inclusión, analizando un total de 59 referencias.

Conclusión: la invasión del merozoíto es mediada por interacciones específicas de los ligandos de las familias EBL y PfrH. La unión de las proteínas PfrH1 y PfrH2b a sus receptores en el eritrocito da lugar a la liberación de la proteína EBL-175 que, junto con PfrH4, median la formación de una unión estrecha entre el parásito y los glóbulos rojos. Ello permite la unión de la proteína PfrH5 a la basigina y la entrada del parásito a la célula del hospedero.

Palabras clave: malaria; *Plasmodium falciparum*; ligandos; membrana eritrocítica; eritrocitos.

¹ Universidad Libre (Barranquilla, Colombia). ² Universidad del Rosario (Bogotá, Colombia). ³ Universidad de Boyacá (Tunja, Colombia).

⁴ Universidad Pedro de Valdivia (Santiago, Chile). ⁵ Fundación Instituto de Inmunología de Colombia (Bogotá, Colombia).

Autora de correspondencia: Jessica Molina-Franky. Correo electrónico: jessicamolinafranky@gmail.com

Citar este artículo así:

Royero-Bermeo W, Reyes Santofimio CM, Franky Rojas MP, Picón Jaimes YA, Molina Franky J. Proteínas homólogas de unión a reticulocitos de *Plasmodium falciparum* involucradas en el proceso de invasión al eritrocito: revisión de la literatura. Rev Investig Salud Univ Boyacá. 2020;7(2):100-118. doi: <https://doi.org/10.24267/23897325.464>

Plasmodium falciparum reticulocyte-binding homologous proteins involved in the process of erythrocyte invasion: literature review

ABSTRACT

Introduction: Malaria is one of the world's greatest public health challenges, caused mainly by *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*. During the invasion process, the *P. falciparum* reticulocyte-binding homologous proteins *PfRH1*, *PfRH2a*, *PfRH2b*, *PfRH4* and *PfRH5* are involved, which after binding to specific membrane receptors allow the invasion of the merozoite into the erythrocyte.

Objective: To compile and summarize the molecular and structural characteristics of the interactions between proteins belonging to the *P. falciparum* family of reticulocyte-binding homologous proteins and the receptors expressed in the host cell.

Method: Descriptive review of the *P. falciparum* reticulocyte-binding homologous proteins involved in the process of erythrocyte invasion. This review includes literature published until 2020 in electronic databases specialized in biomedical research. We found 105 papers, of which 70 were selected and 11 were excluded for not presenting the inclusion criteria, analyzing a total of 59 references.

Conclusion: The invasion of merozoite is mediated by specific interactions of the ligands of the LBS and *PfRH* families. The binding of the *PfRH1* and *PfRH2b* proteins to their receptors in the erythrocyte results in the release of the EBL-175 protein, which together with *PfRH4* mediates the formation of a close bond between the parasite and the red blood cells, thus allowing the binding of the *PfRH5* protein to basigin and the entry of the parasite into the host cell.

Key: malaria; *Plasmodium falciparum*; ligands; erythrocyte membrane; erythrocytes.

Proteínas de ligação a reticulócitos de *Plasmodium falciparum* homólogas envolvidas no pro-cesso de invasão de eritrócitos: revisão da literatura

RESUMO

Introdução: a malária é um dos maiores desafios globais de saúde pública. É causada principalmente pelos parasitas *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*. Durante o processo de invasão, proteínas homólogas de ligação a reticulócitos de *P. falciparum* PfrH1, PfrH2a, PfrH2b, PfrH4 e PfrH5 estão envolvidas, que após a ligação a receptores de membrana específicos permitem a invasão do merozoíta ao andritro.

Objetivo: compilar e resumir as características moleculares e estruturais das interações entre as proteínas pertencentes à família das proteínas reticulocitárias homólogas de *P. falciparum* e os receptores expressos na célula hospedeira.

Método: revisão descritiva das proteínas ho-mólogas de ligação a reticulócitos de *P. falciparum* envolvidas no processo de invasão eritrocitária. Esta revisão inclui literatura publicada até 2020 em bases de dados eletrônicas especializadas em pesquisa biomédica. Foram encontrados 105 documentos, dos quais 70 foram selecionados e 11 excluídos por não apresentarem os critérios de inclusão, analisando um total de 59 referências.

Conclusão: a invasão de merozoítos é mediada por interações específicas dos ligantes das famílias EBL e PfrH. A ligação das proteínas PfrH1 e PfrH2b aos seus receptores no eritrócito resulta na liberação da proteína EBL-175 que, junto com PfrH4, a mediação da formação de uma junção compacta entre o parasita e as hemácias. Isso permite a ligação da proteína PfrH5 à basigina e a entrada do parasita na célula hospedeira.

Palavras-chave: malaria; *Plasmodium falciparum*; ligantes; membrana eritrocítica; eritrócitos.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la malaria es un problema mundial de salud pública. Durante el 2019, la Organización Mundial de la Salud reportó 219 millones de casos y 435.000 muertes (1). Las especies de *Plasmodium* causantes de infección en humanos son: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium knowlesi*. El primero es el que más muertes causa en la población mundial (2,3).

El ciclo de vida del parásito inicia cuando el mosquito hembra del género *Anopheles* pica e inyecta en el huésped esporozoítos que se encuentran alojados en sus glándulas salivales. Estos viajan a través del torrente sanguíneo en búsqueda de células hepáticas, las cuales invade por interacciones específicas establecidas entre las proteínas del parásito con los receptores de los hepatocitos (4). Cada esporozoítos modifica su morfología, se divide individualmente y da lugar a la formación de ~30.000 merozoítos (Mrz) en un periodo que tarda 14 días. Estos proliferan y causan la lisis de los hepatocitos y, con ello, su liberación al torrente sanguíneo (figura 1) (5).

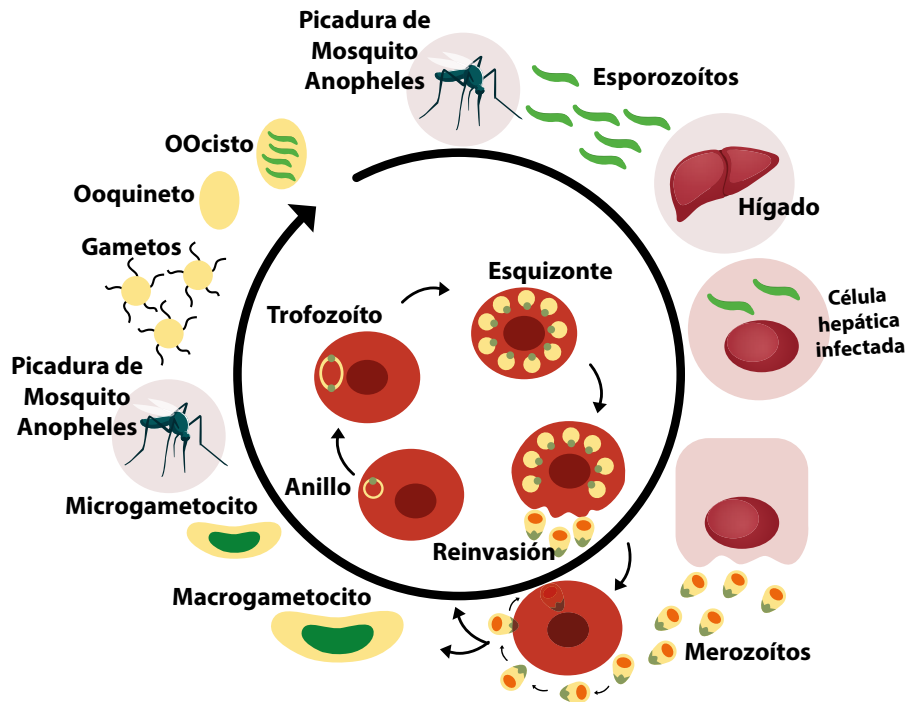
El Mrz posee en su estructura un lado apical, en el que se encuentran alojadas las roptrias y los micronemas, encargados de liberar las proteínas que median la unión con los receptores específicos del glóbulo rojo (GR). En el contacto inicial, los Mrz producen una leve deformación de la

membrana de la célula del hospedero, a través de interacciones de baja afinidad entre los miembros de la familia de proteínas de superficie del Mrz y los receptores banda 3 y glicoforina A (GlyA) presentes en la superficie del GR (6).

Posteriormente, se presenta la reorientación apical del parásito y una fuerte deformación de la membrana del GR, secundaria a la unión de las proteínas homólogas de unión al reticulocito 1 y 2b (*PfRH1* y *PfRH2b*). Estas elevan la concentración de Ca^{2+} en el Mrz para liberar y translocar de la membrana de los Mrz el antígeno de unión a los eritrocitos (EBA-175), seguido de cualquiera de las proteínas redundantes de la familia de unión a eritrocitos (EBL) (EBA-175, EBA-140/BAEBL, EBA-181/JESEBL, EBL-1 y MAEBL) (7), o de las proteínas *PfRH1*, *PfRH2a* y *PfRH4*, para permitir luego la unión de *PfRH5* a la basigina (BSG). Ello desencadena la liberación de las roptrias mediada por el flujo de Ca^{2+} en la interfaz parásito/huésped (8,9).

Luego se produce la unión irreversible de los Mrz a los GR, mediante una unión estrecha que requiere interacciones de alta afinidad entre las proteínas de cuello de roptrias (RON-2,4 y 5) y el antígeno apical de membrana 1. Estas se anclan a la membrana del GR y constituyen la formación del anillo de la unión estrecha, con lo cual se inicia la formación de la vacuola parasitófora, donde se reproduce el parásito dentro del GR (10-12).

Figura 1. Ciclo de vida de *Plasmodium falciparum*



Lo anterior resalta el complejo proceso de invasión de *P. falciparum* al GR, el cual es orquestado por interacciones de alta afinidad entre ligandos de la vía alternativa pertenecientes a las familias EBL y *PfRH5* con los receptores específicos del GR.

Así, el objetivo de esta revisión es compilar y resumir las características moleculares y estructurales de las interacciones descritas entre las proteínas pertenecientes a la familia *PfRH* y los receptores expresados en la célula del hospedero.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión descriptiva acerca de las interacciones entre las proteínas pertenecientes a la familia *PfRH* y los receptores expresados en la célula del hospedero. La búsqueda de la literatura relacionada con el tema de estudio se condujo a partir de artículos y guías de referencia mundial para esta entidad publicados en bases de datos electrónicas, como Medline-Pubmed, Science Direct, Web of Science, EBSCO Host y Embase.

Los tesauros se eligieron con base en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y su versión en inglés, correspondiente al Medical Subject Headings (MeSH). Las palabras escogidas para la búsqueda fueron: malaria, *Plasmodium falciparum*, ligandos, membrana eritrocítica y eritrocitos. Se seleccionaron todos los artículos y guías disponibles publicados hasta la fecha escritos en idioma inglés y español, que en total fueron 105 artículos, de los cuales se optó por 70 (por título y resumen), y de estos se excluyeron 11, por no presentar información acerca de las interacciones entre las proteínas pertenecientes a la familia *PfRH* de *P. falciparum* y los receptores expresados en la célula del hospedero. En total se analizaron 59 referencias, incluyendo 58 artículos y una guía.

RESULTADOS

Proteínas homólogas de unión a reticulocitos (*PfRH*)

Los ligandos de la familia de proteínas homólogas de unión a reticulocitos se identificaron mediante enfoques bioinformáticos como parte del proyecto del genoma de *P. falciparum* (13). En esta familia se encuentran las proteínas *PfRH1*, *PfRH2a*, *PfRH2b*, *PfRH3*, *PfRH4* y *PfRH5*. Sin embargo, *PfRH3* presenta mutaciones sin sentido y es un pseudogen que se transcribe pero no se traduce en ninguna de las etapas del ciclo de vida del parásito (14-16).

Los miembros de esta familia son proteínas de alto peso molecular homólogas a las proteínas de unión a reticulocitos de *P. vivax* (*PvRBP-1* y *-2*) y a *Py235* de *P. yoelii*; de ahí su nombre de proteínas homólogas de unión a reticulocitos (17-19). Estas proteínas tienen una conformación estructural similar y constan de un péptido señal: la región homóloga a las *PfRH* y un dominio transmembranal, a excepción de *PfRH5*, que no posee este dominio (figura 2) (20,21).

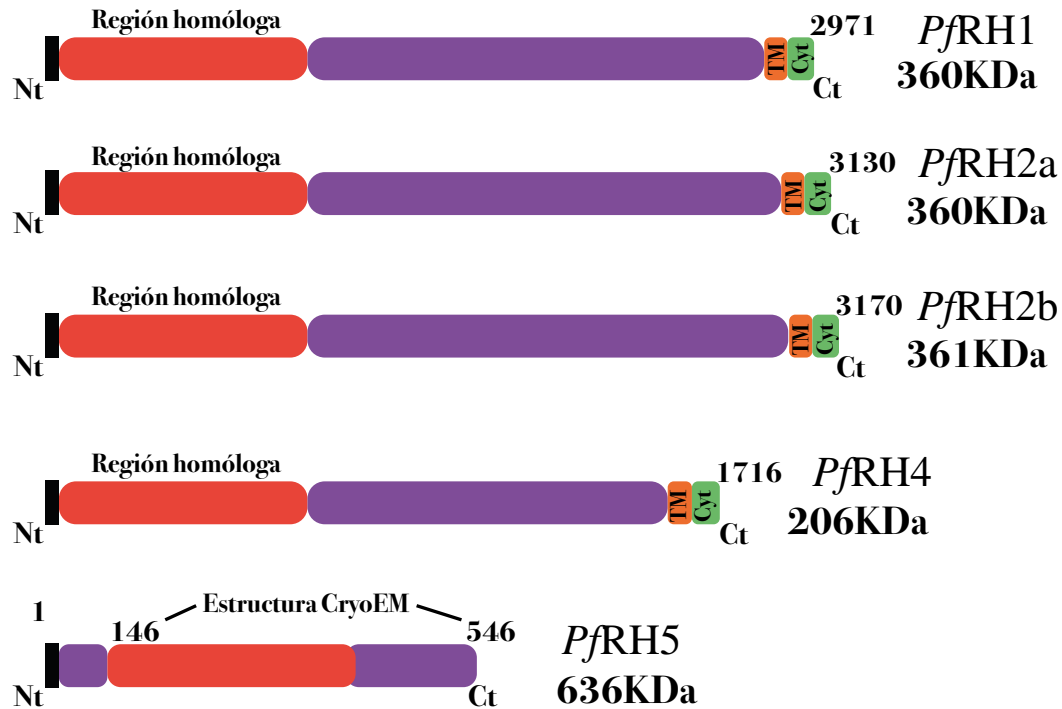
Proteína homóloga de unión al reticulocito 1 (*PfRH1*)

PfRH1 es una proteína de alto peso molecular (360 kDa), con una longitud de 2971 residuos, expresada en el cuello de las roprtrias (17). Cuenta en el dominio N-terminal con un péptido señal y en el dominio C-terminal con una secuencia transmembranal (figura 2).

Durante el proceso de invasión, esta proteína se somete a un procesamiento proteolítico que genera fragmentos de 120 kDa y 240 kDa, localizados en la unión estrecha con el GR. Aquí el fragmento de 120 kDa es el involucrado en la formación del anillo del parásito (22).

Se ha demostrado que la *PfRH1* tiene un importante rol dentro de los ligandos de la vía alternativa, al inducir la liberación de los micronemas de la proteína EBA-175 en un proceso dependiente de

Figura 2. Esquema de los miembros de la familia de proteínas homólogas de unión a reticulocitos



Ca²⁺ (23,24). Previo a la interacción de EBA-175 con GlyA, la *PfRH1* se une al GR a través de un fragmento de 333 aminoácidos (AA) (500-833), denominado *Ril-3*, a un receptor putativo denominado *Y* (25), resistente al tratamiento enzimático con tripsina y quimiotripsina, además de ser sensible a la neuraminidasa (18,26-28).

Proteínas homólogas de unión al reticulocito 2a-2b (*PfRH2a-Pf2b*)

Las proteínas *PfRH2a* y *PfRH2b* fueron los primeros miembros de la familia *PfRH* en identificarse. Tienen un peso molecular de 360 y 361 kDa, respectivamente, y se encuentran localizadas en el cuello de las roptrias (27,29). Estas proteínas están codificadas por dos genes contiguos en el cromosoma 13 y comparten en su secuencia una

identidad del 88% en los primeros 2776 residuos, con extremos C-terminales divergentes en aproximadamente 500 residuos, lo que determina la función de estas proteínas (figura 2) (30-32).

La *PfRH2a* se expresa en las cepas de *P. falciparum* 3D7, D10, T996, HB3, 7G8, K1, Pf120 y W2mef; mientras que la *PfRH2b* tiene un patrón de expresión similar; sin embargo, no está presente en la cepa D10 (29).

La *PfRH2a* se escinde del extremo N-terminal y libera dos fragmentos de 90 y 270 kDa. Este último se procesa en dos fragmentos de 130 y 140 kDa, los cuales se dirigen a la formación de la unión estrecha, ayudando al ingreso del Mrz al GR a través de un receptor hasta ahora no identificado (20).

La *PfRH2b* es una proteína de 361 kDa (figura 2), procesada en fragmentos de ~300, 250, 130 y 85 kDa en las cepas W2-mef y 3D7, donde junto con *PfRH1*, *PfRH4* y *PfRH5* interviene en la formación de la unión estrecha con el GR a través de la unión al receptor putativo Z, un receptor hasta ahora no caracterizado, resistente al tratamiento enzimático con tripsina y neuraminidasa y sensible a quimiotripsina (29,33).

Las alteraciones en el gen de la *PfRH2a* y la *PfRH2b* no producen diferencias entre los fenotipos de invasión en parásitos *knock-out* o silvestres, lo que sugiere que estas proteínas no son esenciales en

el proceso de invasión o que su función está compensada por otros ligandos del parásito (29).

Proteína homóloga de unión al reticulocito 4 (*PfRH4*)

La proteína *PfRH4* está conformada por 1716 AA y tiene un peso molecular de 206 kDa (figura 2). Cuando es sometida a procesamiento proteolítico, libera un fragmento de 160 kDa (22). Se une al GR a través de la interacción con el receptor de complemento 1 (CR1), una glucoproteína de membrana de ~250 kDa, conocida también como receptor C3b/C4b o receptor adherencia inmune (34), resistente al tratamiento enzimático con neuraminidasa y sensible a la tripsina y quimiotripsina (35).

La glucoproteína CR1 se divide en 30 dominios compactos ricos en láminas beta, denominadas *repeticiones de consenso corto* (SCR), cada uno de los cuales se encuentra formado por aproximadamente 59-72 AA. A su vez, las 30 SCR se pueden agrupar en 4 regiones más largas, denominadas *repeticiones homólogas largas* (LHR): LHR-A, -B, -C y -D, encargadas de mediar las interacciones de CR1 (36). De acuerdo con esto, se ha descrito que los SCR 5-7, 12-14 y 19-21 son los implicados en la unión con CR1 (8).

La *PfRH4* es una proteína de gran importancia, debido a que constituye un ligando esencial en la

ruta de invasión, independiente del ácido siálico (37-40), debido a que la disrupción del gen en la cepa W2mef elimina la capacidad del parásito para cambiar las vías de invasión y permitir la invasión exitosa a los GR tratados con neuraminidasa (15). Adicionalmente, se ha demostrado con el uso de Mrz con delección de la proteína EBA-175 (Δ EBA-175), que la *PfRH4* corresponde al ligando principal de invasión de RBC tratados con neuraminidasa, en presencia de CR1 soluble (36).

Adicionalmente, en condiciones de ausencia de ruta alterna, la tasa de invasión disminuye hasta 9 veces. Así mismo, se ha reportado una débil deformación de la membrana del GR con los Mrz Δ EBA-175 y con la cepa W2mef tratada con neuraminidasa, lo cual sugiere que la *PfRH4* y la EBA-175 desempeñan funciones similares. Se concluye que las interacciones EBL/*PfRH* son las encargadas de la fuerte deformación del GR en la etapa de preinvasión (24,41).

Algunos de los fenotipos de virulencia expresados por *P. falciparum* corresponden a la formación de rosetas entre los GR (8). El receptor CR1 media la formación de estas rosetas a través de su interacción con *PfEMP-1*, una proteína de membrana derivada de *P. falciparum* (42). La formación de rosetas contribuye a los microtrombos, que llevan a la obstrucción microvascular y a una alteración de la perfusión tisular (43).

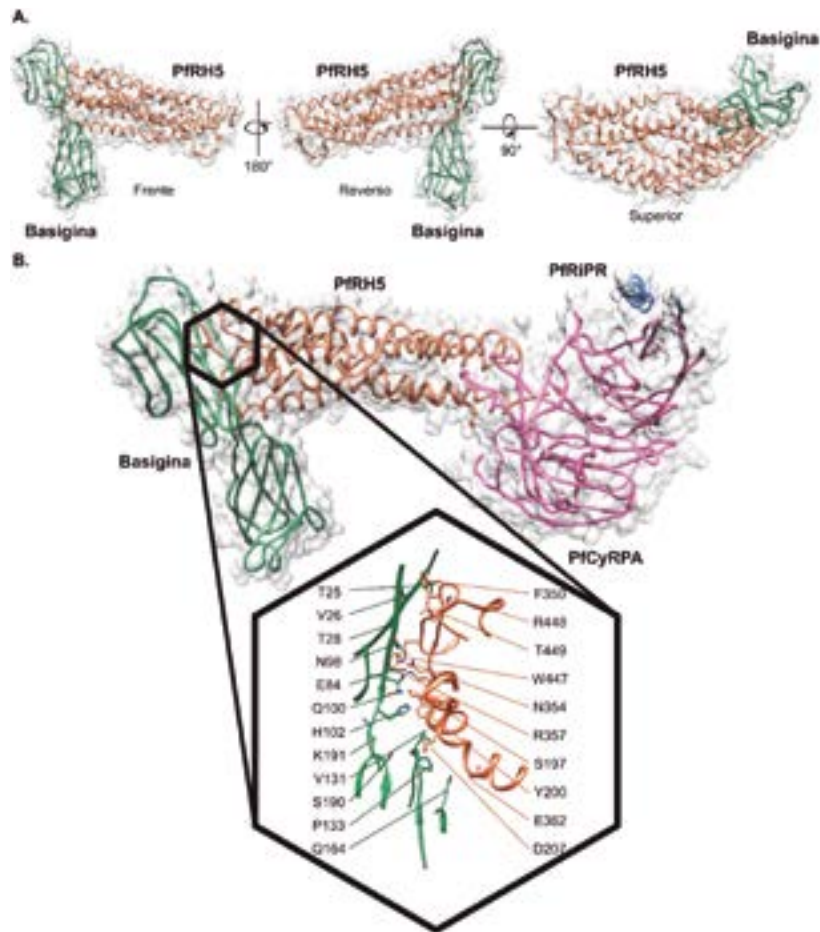
Estudios que incluyen alteraciones genéticas en el gen que expresa CR1, específicamente en el exón 27, intrón 22 y exón 31, han demostrado la producción de una baja expresión de este receptor en la membrana de los GR, lo que confiere protección contra la formación de rosetas y contra el desarrollo de enfermedades como la malaria (44).

Proteína homóloga de unión al reticulocito 5 (*PfRH5*)

La *PfRH5* es una proteína codificada por el gen PFD1145c, ubicado en la región subtelomérica del cromosoma 4. Su ADN está conformado por 1581 pares de bases y codifica para un polipéptido de 526 AA. Es un miembro atípico de la familia *PfRH*, al no poseer dominio transmembranal y citoplasmático y al tener un bajo peso molecular (63 kDa) (figura 2) (45-47).

Esta proteína tiene una estructura rígida plana, constituida por dos dominios, cada uno de ellos con tres hélices. El dominio N-terminal se inicia con una hoja β corta, seguido por una hélice α corta y dos hélices α largas conectadas por un bucle truncado, y el dominio C-terminal está conformado por tres hélices α largas que abarcan toda su longitud. A lo largo de su estructura se presentan cinco cisteínas (C). El bucle que une los dos dominios de la estructura está estabilizado

Figura 3. Complejo ternario *PfC* y RPA, *PfRiPR* y *PfRH5*, que interactúa con la basigina. En el recuadro se presentan los residuos de unión entre *PfRH5* y BSG (PDB: 4U0Q, 6MPV) (48-58)



por un enlace disulfuro ($C^{345}-C^{351}$); mientras que otro enlace disulfuro ($C^{224}-C^{317}$) une la segunda y tercera hélices en el dominio N-terminal, dejando una C sin par (C^{329}) (figura 3A) (48).

Al ser una proteína que carece de un dominio transmembranal y de anclaje glucosilfosfatidilinositol (49), se ha demostrado por estudios de criomicroscopía electrónica que la *PfRH5* se une al GR a través de un complejo conformado por

el antígeno protector rico en cisteína (CyRPA) y la proteína de interacción con *PfRH5* (RiPr) que lo ayudan a anclar a la membrana del GR (figura 3B) (14). Por otro lado, la proteína P113 ayuda a la *PfRH5* a anclarse a la membrana del Mrz a través de una interacción con 19 residuos en el N-terminal (50-53).

El complejo *PfRH5*/CyRPA/RiPR está conformado en una relación estequiométrica de 1:1:1. El CyRPA es el núcleo que estabiliza la unión de las proteínas *PfRH5*/RiPR en los lados opuestos del complejo ternario. El sitio de unión de *PfRH5* a CyRPA se produce en la punta de la estructura α -helicoidal, opuesto al sitio de unión a la BSG. Los bucles B4 y B4-B5 de CyRPA poseen residuos aromáticos enriquecidos con tirosinas, que se insertan en el surco hidrofóbico de *PfRH5* formado por las hélices $\alpha 5$ y $\alpha 7$. El CyRPA se une a RiPR a través de la interacción entre la hélice α -RiPr N-terminal a la hélice β -CyRPA (figura 3B) (48).

La BSG es el receptor específico de *PfRH5*, también llamado *CD147* (54,55). Presenta dos isoformas cortas con dos dominios (IGSF y BSG-S), siendo esta última la expresada por los GR y el receptor al cual se une el ligando *PfRH5* para mediar la entrada del Mrz a la célula (56,57).

El sitio de unión de la *PfRH5* a la BSG se produce en las hélices $\alpha 2$ y $\alpha 4$ y el bucle disulfuro (^{345}C - ^{351}C) (figura 3A) (54). La mayor parte del área de

contacto se produce a través de enlaces de hidrógeno entre la columna peptídica de las cadenas A y G del dominio N-terminal de la BSG y los bucles en la punta de la *PfRH5*. Esta interacción es estabilizada a través de enlaces de hidrógeno entre los residuos ^{350}F y ^{447}W de *PfRH5* y BSG; mientras que RiPR y CyRPA no hacen contacto con la BSG (figura 3A y 3B) (50,58).

La *PfRH5* es la única proteína expresada en todas las cepas conocidas de *P. falciparum* y es refractaria a modificaciones genéticas, lo que sugiere que es necesaria e indispensable durante el proceso de invasión del Mrz al GR; sin embargo, estudios realizados evidencian que la interacción entre *PfRH5* y su receptor de la superficie celular de los GR BSG es específica de cada especie (46,56).

CONCLUSIÓN

En el mundo, el *P. falciparum* es la especie de malaria responsable de la mayor mortalidad y, en la actualidad, no se cuenta con una vacuna efectiva para poder combatirla. Esto debido a que el parásito tiene un complejo ciclo de vida que involucra los ciclos de reproducción sexual y asexual, diferentes etapas de desarrollo y dos huéspedes (mosquito *Anopheles* y seres humanos). Adicional a esto, el intrincado y rápido proceso de invasión mediado por interacciones moleculares específicas y de alta afinidad, la capacidad del parásito para modificar su expresión genética y

la variabilidad genética de las cepas circulantes de *P. falciparum*.

Durante la etapa eritrocítica, el parásito expresa de forma organizada y compleja diversas proteínas que van a interactuar con los receptores de la membrana del GR para lograr invadir la célula del hospedero. Durante este ciclo, el parásito cuenta con dos principales rutas alternas y redundantes de invasión mediadas por las proteínas de las familias EBL y *PfRH*. Las proteínas pertenecientes a la familia EBL utilizan las vías de invasión dependientes de ácido siálico, a diferencia de las proteínas de la familia *PfRH*, las cuales invaden las células del hospedero a través de vías independientes de ácido siálico, exceptuando el ligando *PfRH1* (59).

La unión de las proteínas homólogas de reticulocito (*PfRH1* y *PfRH2b*) a sus receptores putativos específicos Y y Z, respectivamente, dan lugar a la liberación de la proteína EBA-175, que tras la interacción con su receptor GlyA y junto con *PfRH4* median la formación de una unión estrecha entre el parásito y los GR. Ello permite la unión de la proteína *PfRH5* con su receptor específico, BSG (35), y demuestra que las interacciones mediadas por las proteínas pertenecientes a las familias EBL y *PfRH* son las encargadas de la fuerte deformación del GR en la etapa de preinvasión.

En esta revisión se describieron las características moleculares y estructurales de las proteínas pertenecientes a la familia *PfRH* descritas a la fecha, involucradas en el complejo proceso llevado a cabo por el parásito para la exitosa invasión del GR. Se resalta la creciente necesidad de investigaciones que profundicen en el conocimiento molecular de las interacciones proteína-proteína tipo receptor-ligando, esenciales para conocer la biología del parásito y desarrollar medidas anti-maláricas eficaces.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Artículo realizado con financiación de la Universidad de Boyacá.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Conceptualización: J.M.-F, W.R.-B. Escritura del artículo: todos los autores. Revisión de escritura y edición: M.P.F.-R., Y.A.P.-J, C.R. Todos los autores han leído y acordado publicar esta versión del manuscrito.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Word malaria report 2019 [internet]. 2019. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789241565721>
2. Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SSG, Cox-Singh J, et al. A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. *Lancet*. 2004;363(9414):1017-24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15836-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15836-4)
3. Rougemont M, Van Saanen M, Sahli R, Hinrikson HP, Bille J, Jatón K, et al. Detection of four Plasmodium species in blood from humans by 18S rRNA gene subunit-based and species-specific real-time PCR assays. *J Clin Microbiol*. 2004;42(12):5636-43. <https://doi.org/10.1128/jcm.42.12.5636-5643.2004>
4. Bray RS, Garnham PC. The life-cycle of primate malaria parasites. *Br Med Bull*. 1982;38(2):117-22. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a071746>
5. Kappe SHI, Buscaglia CA, Nussenzweig V. Plasmodium sporozoite molecular cell biology. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2004;20:29-59. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.20.011603.150935>
6. Patarroyo ME, Patarroyo MA. Emerging rules for subunit-based, multiantigenic, multistage chemically synthesized vaccines. *Acc Chem Res*. 2008;41(3):377-86. <https://doi.org/10.1021/ar700120t>
7. Harvey KL, Gilson PR, Crabb BS. A model for the progression of receptor-ligand interactions during erythrocyte invasion by Plasmodium falciparum. *Int J Parasitol*. 2012;42(6):567-73. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2012.02.011>
8. Tham W-H, Wilson DW, Lopaticki S, Schmidt CQ, Tetteh-Quarcoo PB, Barlow PN, et al. Complement receptor 1 is the host erythrocyte receptor for Plasmodium falciparum PfRh4 invasion ligand. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(40):17327-32. <https://doi.org/10.1073/pnas.1008151107>
9. Weiss GE, Crabb BS, Gilson PR. Overlaying molecular and temporal aspects of malaria parasite invasion. *Trends Parasitol*. 2016;32(4):284-95. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.12.007>
10. Cao J, Kaneko O, Thongkukiatkul A, Tachibana M, Otsuki H, Gao Q, et al. Rhoptry neck protein RON2 forms a complex with microneme protein AMA1 in Plasmodium falciparum merozoites. *Parasitol Int*. 2009;58(1):29-35. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2008.09.005>

11. Riglar DT, Richard D, Wilson DW, Boyle MJ, Dekiwadia C, Turnbull L, et al. Super-resolution dissection of coordinated events during malaria parasite invasion of the human erythrocyte. *Cell Host Microbe*. 2011;9(1):920. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.12.003>
12. Udeinya IJ, Schmidt JA, Aikawa M, Miller LH, Green I. Falciparum malaria-infected erythrocytes specifically bind to cultured human endothelial cells. *Science*. 1981;213(4507):555-7. <https://doi.org/10.1126/science.7017935>
13. Baum J, Chen L, Healer J, Lopaticki S, Boyle M, Triglia T, et al. Reticulocyte-binding protein homologue 5 - an essential adhesin involved in invasion of human erythrocytes by *Plasmodium falciparum*. *Int J Parasitol*. 2009;39(3):371-80. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2008.10.006>
14. Cowman AF, Crabb BS. Invasion of red blood cells by malaria parasites. *Cell*. 2006;124(4):755-66. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.006>
15. Stubbs J, Simpson KM, Triglia T, Plouffe D, Tonkin CJ, Duraisingh MT, et al. Molecular mechanism for switching of *P. falciparum* invasion pathways into human erythrocytes. *Science*. 2005;309(5739):1384-7. <https://doi.org/10.1126/science.1115257>
16. Hayton K, Gaur D, Liu A, Takahashi J, Henschen B, Singh S, et al. Erythrocyte binding protein PfRH5 polymorphisms determine species-specific pathways of *Plasmodium falciparum* invasion. *Cell Host Microbe*. 2008;4(1):40-51. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.06.001>
17. Taylor HM, Triglia T, Thompson J, Sajid M, Fowler R, Wickham ME, et al. *Plasmodium falciparum* homologue of the genes for *Plasmodium vivax* and *Plasmodium yoelii* adhesive proteins, which is transcribed but not translated. *Infect Immun*. 2001;69(6):3635-45. <https://dx.doi.org/10.1128/IAI.69.6.3635-3645.2001>
18. Galinski MR, Xu M, Barnwell JW. *Plasmodium vivax* reticulocyte binding protein-2 (PvRBP-2) shares structural features with PvRBP-1 and the *Plasmodium yoelii* 235 kDa rhoptry protein family. *Mol Biochem Parasitol*. 2000;108(2):257-62. [https://doi.org/10.1016/S0166-6851\(00\)00219-X](https://doi.org/10.1016/S0166-6851(00)00219-X)
19. Ogun SA, Holder AA. A high molecular mass *Plasmodium yoelii* rhoptry protein binds to erythrocytes. *Mol Biochem Parasitol*. 1996;76(1-2):321-4. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(95\)02540-5](https://doi.org/10.1016/0166-6851(95)02540-5)
20. Gunalan K, Gao X, Liew KJL, Preiser PR. Differences in erythrocyte receptor specificity

- of different parts of the Plasmodium falciparum reticulocyte binding protein homologue 2a. *Infect Immun.* 2011;79(8):3421-30. <https://doi.org/10.1128/IAI.00201-11>
21. Knuepfer E, Wright KE, Kumar Prajapati S, Rawlinson TA, Mohring F, Koch M, et al. Divergent roles for the RH5 complex components, CyRPA and RIPP in human-infective malaria parasites. *PLoS Pathog.* 2019;15(6):e1007809. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007809>
22. Triglia T, Tham W-H, Hodder A, Cowman AF. Reticulocyte binding protein homologues are key adhesins during erythrocyte invasion by Plasmodium falciparum. *Cell Microbiol.* 2009;11(11): 1671-87. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01358.x>
23. Patarroyo ME, Alba MP, Rojas-Luna R, Bermúdez A, Aza-Conde J. Functionally relevant proteins in Plasmodium falciparum host cell invasion. *Immunotherapy.* 2017;9(2):131-55. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0091>
24. Weiss GE, Gilson PR, Taechalertpaisarn T, Tham W-H, Jong NWM de, Harvey KL, et al. Revealing the sequence and resulting cellular morphology of receptor-ligand interactions during Plasmodium falciparum invasion of erythrocytes. *PLOS Pathog.* 2015;11(2):e1004670. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004670>
25. Gao X, Yeo KP, Aw SS, Kuss C, Iyer JK, Genesan S, et al. Antibodies targeting the PfRH1 binding domain inhibit invasion of Plasmodium falciparum merozoites. *PLOS Pathog.* 2008;4(7):e1000104. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000104>
26. Beeson JG, Drew DR, Boyle MJ, Feng G, Fowkes FJI, Richards JS, et al. Merozoite surface proteins in red blood cell invasion, immunity and vaccines against malaria. *FEMS Microbiol Rev.* 2016;40(3):343-72. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuw001>
27. Rayner JC, Vargas-Serrato E, Huber CS, Galinski MR, Barnwell JW. A Plasmodium falciparum homologue of Plasmodium vivax reticulocyte binding protein (PvRBP1) defines a trypsin-resistant erythrocyte invasion pathway. *J Exp Med.* 2001;194(11):1571-81. <https://doi.org/10.1084/jem.194.11.1571>
28. Triglia T, Duraisingh MT, Good RT, Cowman AF. Reticulocyte-binding protein homologue 1 is required for sialic acid-dependent invasion into human erythrocytes by Plasmodium falciparum. *Mol Microbiol.* 2005;55(1):162-74. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04388.x>
29. Duraisingh MT, Triglia T, Ralph SA, Rayner JC, Barnwell JW, McFadden GI, et al. Phenotypic

- variation of *Plasmodium falciparum* merozoite proteins directs receptor targeting for invasion of human erythrocytes. *EMBO J.* 2003;22(5):1047-57. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg096>
30. Rayner JC, Galinski MR, Ingravallo P, Barnwell JW. Two *Plasmodium falciparum* genes express merozoite proteins that are related to *Plasmodium vivax* and *Plasmodium yoelii* adhesive proteins involved in host cell selection and invasion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(17):9648-53. <https://doi.org/10.1073/pnas.160469097>.
31. Reiling L, Richards JS, Fowkes FJI, Barry AE, Triglia T, Chokejindachai W, et al. Evidence that the erythrocyte invasion ligand PfRh2 is a target of protective immunity against *Plasmodium falciparum* malaria. *J Immunol.* 2010;185(10):6157-67. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001555>
32. Triglia T, Thompson J, Caruana SR, Delorenzi M, Speed T, Cowman AF. Identification of proteins from *Plasmodium falciparum* that are homologous to reticulocyte binding proteins in *Plasmodium vivax*. *Infect Immun.* 2001;69(2):1084-92. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.2.1084-1092.2001>
33. Gaur D, Mayer DCG, Miller LH. Parasite ligand-host receptor interactions during invasion of erythrocytes by *Plasmodium* merozoites. *Int J Parasitol.* 2004;34(13-14):1413-29. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2004.10.010>
34. Park HJ, Guariento M, Maciejewski M, Hauhart R, Tham W-H, Cowman AF, et al. Using mutagenesis and structural biology to map the binding site for the *Plasmodium falciparum* merozoite protein PfRh4 on the human immune adherence receptor. *J Biol Chem.* 2014;289(1):450-63. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.520346>
35. Spadafora C, Awandare GA, Kopydlowski KM, Czege J, Moch JK, Finberg RW, et al. Complement receptor 1 is a sialic acid-independent erythrocyte receptor of *Plasmodium falciparum*. *PLoS Pathog.* 2010;6(6):e1000968. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000968>.
36. Tham W-H, Schmidt CQ, Hauhart RE, Guariento M, Tetteh-Quarcoop PB, Lopaticki S, et al. *Plasmodium falciparum* uses a key functional site in complement receptor type-1 for invasion of human erythrocytes. *Blood.* 2011;118(7):1923-33. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-341305>

37. Salinas ND, Paing MM, Tolia NH. Critical glycosylated residues in exon three of erythrocyte glycophorin a engage Plasmodium falciparum EBA-175 and define receptor specificity. *mBio*. 2014;5(5). <https://doi.org/10.1128/mBio.01606-14>
38. Reid ME, Takakuwa Y, Conboy J, Tchernia G, Mohandas N. Glycophorin C content of human erythrocyte membrane is regulated by protein 4.1. *Blood*. 1990;75(11):2229-34.
39. Rydzak J, Kaczmarek R, Czerwinski M, Lukaszewicz J, Tyborowska J, Szewczyk B, et al. The baculovirus-expressed binding region of Plasmodium falciparum EBA-140 ligand and its glycophorin C binding specificity. *PLoS ONE*. 2015;10(1):e0115437. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115437>
40. Jaskiewicz E, Peyrard T, Kaczmarek R, Zerka A, Jodlowska M, Czerwinski M, et al. The Gerbich blood group system: old knowledge, new importance. *Transfus Med Rev*. 2018;32(2):111-6. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2018.02.004>
41. Lopaticki S, Maier AG, Thompson J, Wilson DW, Tham W-H, Triglia T, et al. Reticulocyte and erythrocyte binding-like proteins function cooperatively in invasion of human erythrocytes by malaria parasites. *Infect Immun*. 2011;79(3):1107-17. <https://doi.org/10.1128/IAI.01021-10>
42. Rowe JA, Moulds JM, Newbold CI, Miller LH. P. falciparum rosetting mediated by a parasite-variant erythrocyte membrane protein and complement-receptor 1. *Nature*. 1997;388(6639):292-5. <https://doi.org/10.1038/40888>
43. Kaul DK, Roth EF, Nagel RL, Howard RJ, Handunnetti SM. Rosetting of Plasmodium falciparum-infected red blood cells with uninfected red blood cells enhances microvascular obstruction under flow conditions. *Blood*. 1991;78(3):812-9.
44. Cockburn IA, Mackinnon MJ, O'Donnell A, Allen SJ, Moulds JM, Baisor M, et al. A human complement receptor 1 polymorphism that reduces Plasmodium falciparum rosetting confers protection against severe malaria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(1):272-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0305306101>
45. Rodríguez M, Lustigman S, Montero E, Oksov Y, Lobo CA. PfrH5: a novel reticulocyte-binding family homolog of Plasmodium falciparum that binds to the erythrocyte, and an investigation of its receptor. *PLOS One*. 2008;3(10):e3300. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003300>

46. Chen L, Lopaticki S, Riglar DT, Dekiwadia C, Uboldi AD, Tham W-H, et al. An EGF-like protein forms a complex with PfRh5 and is required for invasion of human erythrocytes by *Plasmodium falciparum*. *PLoS Pathog.* 2011;7(9):e1002199. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002199>
47. Volz JC, Yap A, Sisquella X, Thompson JK, Lim NTY, Whitehead LW, et al. Essential Role of the PfRh5/PfRipr/CyRPA Complex during *Plasmodium falciparum* invasion of erythrocytes. *Cell Host Microbe.* 2016;20(1):60-71. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.06.004>
48. Wright KE, Hjerrild KA, Bartlett J, Douglas AD, Jin J, Brown RE, et al. Structure of malaria invasion protein RH5 with erythrocyte basigin and blocking antibodies. *Nature.* 2014;515(7527):427-30. <https://doi.org/10.1038/nature13715>
49. Reddy KS, Amlabu E, Pandey AK, Mitra P, Chauhan VS, Gaur D, et al. Multiprotein complex between the GPI-anchored CyRPA with PfRH5 and PfRipr is crucial for *Plasmodium falciparum* erythrocyte invasion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(4):1179-84. <https://doi.org/10.1073/pnas.1415466112>
50. Galaway F, Yu R, Constantinou A, Prugnolle F, Wright GJ. Resurrection of the ancestral RH5 invasion ligand provides a molecular explanation for the origin of *P. falciparum* malaria in humans. *PLoS Biol.* 2019;17(10):e3000490. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pbio.3000490>
51. Galaway F, Drought LG, Fala M, Cross N, Kemp AC, Rayner JC, et al. P113 is a merozoite surface protein that binds the N terminus of *Plasmodium falciparum* RH5. *Nat Commun.* 2017;8:14333. <https://doi.org/10.1038/ncomms14333>
52. Ord RL, Caldeira JC, Rodríguez M, Noe A, Chackerian B, Peabody DS, et al. A malaria vaccine candidate based on an epitope of the *Plasmodium falciparum* RH5 protein. *Malar J.* 2014;13:326. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-326>
53. Imboumy-Limoukou RK, Maghendi-Nzondo S, Kouna CL, Bounaadja L, Mbang S, Biteghe JC, et al. Immunoglobulin response to the low polymorphic Pf113 antigen in children from Lastoursville, South-East of Gabon. *Acta Trop.* 2016;163:149-56. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.08.014>
54. Muramatsu T. Basigin (CD147), a multifunctional transmembrane glycoprotein

with various binding partners. *J Biochem.* 2016 ;159(5):481-90. <https://doi.org/10.1093/jb/mvv127>

invasion in *Plasmodium falciparum*. *PLOS One.* 2012;7(1):e30251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030251>

55. Wanaguru M, Liu W, Hahn BH, Rayner JC, Wright GJ. RH5-Basigin interaction plays a major role in the host tropism of *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(51):20735-40. <https://doi.org/10.1073/pnas.1320771110>

56. Crosnier C, Bustamante LY, Bartholdson SJ, Bei AK, Theron M, Uchikawa M, et al. Basigin is a receptor essential for erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Nature.* 2011;480(7378):534-7. <https://doi.org/10.1038/nature10606>

57. Zenonos ZA, Dummler SK, Müller-Sienerth N, Chen J, Preiser PR, Rayner JC, et al. Basigin is a druggable target for host-oriented antimalarial interventions. *J Exp Med.* 2015;212(8):1145-51. <https://doi.org/10.1084/jem.20150032>




58. Wong W, Huang R, Menant S, Hong C, Sandow JJ, Birkinshaw RW, et al. Structure of *Plasmodium falciparum* Rh5-CyRPA-Ripr invasion complex. *Nature.* 2019;565(7737):118-21. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0779-6>

59. Ord RL, Rodríguez M, Yamasaki T, Takeo S, Tsuboi T, Lobo CA, et al. Targeting sialic acid dependent and independent pathways of



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

Rehabilitación Pulmonar en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Flor Á Umbacía-Salas¹ , Laura J Silva-Rodríguez² , Clara L Palencia-Mojica¹ ,
Alba Y Polanía-Robayo¹ 

RESUMEN

Introducción. La enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se caracteriza por ser una patología prevenible y tratable, que presenta sintomatología respiratoria permanente por restricción progresiva del flujo aéreo. La rehabilitación pulmonar, ha demostrado mejoría en la actividad física, disminución de la disnea y sintomatología respiratoria, además de mejorar la calidad de vida. El objetivo de este artículo es analizar la evidencia científica disponible sobre la rehabilitación pulmonar en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva.

Materiales y métodos. Para la búsqueda bibliográfica se incluyeron artículos de las bases de datos PudMed, Jane, Science Direct, Ovid, Medline, Proquest, publicados en los últimos cinco años con evidencia actualizada en relación a la rehabilitación pulmonar EPOC. Se seleccionaron 53 artículos de interés en la temática cumpliendo con los criterios de inclusión.

Resultados. Los artículos seleccionados abordan temática de rehabilitación Pulmonar en EPOC, con aplicación de protocolos que incluyen cuestionarios de evaluación respiratoria. Dentro de los resultados analizados, no se evidencia diferencia demográfica significativa entre los grupos intervenidos, la incidencia de participación es de 100 pacientes para cada programa de rehabilitación pulmonar, la media de edad es de 59 años, y los programas de rehabilitación se desarrollan a nivel hospitalario, comunitario y ambulatorio. Conclusiones. Implementar programas de rehabilitación pulmonar en pacientes con EPOC, constituye un elemento fundamental en el manejo de esta enfermedad, mostrando efectos benéficos al optimizar sintomatología, capacidad en el ejercicio, control sobre la enfermedad y mejoría en la calidad de vida.

Palabras clave: rehabilitación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ejercicios respiratorios, trastornos respiratorios, disnea.

¹ Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia

² Clínica Medilaser. Tunja, Colombia

Autora de correspondencia: Laura Jimena Silva Rodríguez. Correo electrónico: lausilva@uniboyaca.edu.co

Citar este artículo así:

Umbacía-Salas FA, Silva-Rodríguez LJ, Palencia-Mojica CL, Polanía-Robayo AY. Rehabilitación pulmonar en enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revista Investig Salud Univ Boyacá. 2020; 7(2): 119-137. doi: <https://doi.org/10.24267/23897325.421>

Pulmonary Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ABSTRACT

Introduction. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a preventable and treatable condition with permanent respiratory symptoms and progressive restriction of airflow. Pulmonary rehabilitation has shown improvement in physical activity, decrease in dyspnea and respiratory symptoms, in addition to improving quality of life. The aim of this article is to analyze the available scientific evidence on pulmonary rehabilitation in Obstructive Pulmonary Disease.

Materials and methods. For the bibliographic search we included articles from the databases PubMed, Jane, Science Direct, Ovid, Medline, Proquest, published in the last five years with updated evidence related to COPD pulmonary rehabilitation. Fifty-three articles of interest in the field were selected and met the inclusion criteria.

Results. The selected articles address the topic of pulmonary rehabilitation in COPD, with application of protocols that include respiratory assessment questionnaires. Within the analyzed results, no significant demographic difference between the intervened groups is evident, the incidence of participation is 100 patients for each pulmonary rehabilitation program, the average age was 59 years, and the rehabilitation programs are developed at hospital, community and outpatient level.

Conclusions. Implementing pulmonary rehabilitation programs in patients with COPD is a fundamental element in the management of this disease, showing beneficial effects by optimizing symptoms, exercise capacity, control over the disease and improvement in quality of life.

Keywords: rehabilitation, chronic obstructive pulmonary disease, breathing exercises, lung disorders, dyspnea.

Reabilitação pulmonar em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

RESUMO

Introdução: A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) caracteriza-se por ser uma patologia evitável e tratável, que apresenta sintomas respiratórios permanentes devido à restrição progressiva do fluxo de ar. A reabilitação pulmonar tem mostrado melhora na atividade física, diminuição da dispneia e dos sintomas respiratórios, além de melhorar a qualidade de vida. O objetivo deste artigo é analisar as evidências científicas disponíveis sobre reabilitação pulmonar na doença pulmonar obstrutiva. **Material e métodos.** Para a busca bibliográfica, foram incluídos artigos das bases de dados PudMed, Jane, Science Direct, Ovid, Medline, Proquest, publicados nos últimos cinco anos com evidências atualizadas em relação à reabilitação pulmonar de DPOC. Foram selecionados 53 artigos de interesse no assunto, atendendo aos critérios de inclusão.

Resultados: Os artigos selecionados abordam a temática da reabilitação pulmonar na DPOC, com a aplicação de protocolos que incluem questionários de avaliação respiratória. Dentre os resultados analisados, não há diferença demográfica significativa entre os grupos intervencionados, a incidência de participação é de 100 pacientes para cada programa de reabilitação pulmonar, a média de idade é de 59 anos, e os programas de reabilitação são desenvolvidos em nível hospitalar, comunitário e ambulatorial.

Conclusões: A implementação de programas de reabilitação pulmonar em pacientes com DPOC constitui elemento fundamental no manejo desta doença, apresentando efeitos benéficos pela otimização dos sintomas, capacidade de exercício, controle da doença e melhora da qualidade de vida.

Palavras-chave: reabilitação, doença pulmonar obstrutiva crônica, exercícios respiratórios, distúrbios respiratórios, dispneia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se caracteriza por ser una patología prevenible y tratable, que presenta sintomatología respiratoria permanente y por restricción progresiva del flujo aéreo, generalmente asociada a la exposición de partículas ambientales o gases nocivos del ambiente con respuesta inflamatoria crónica; las exacerbaciones y comorbilidades contribuyen al grado de complejidad de la patología (1).

La EPOC es más frecuente después de los 40 años de edad, y en hombres más que en las mujeres; su mortalidad es importante a nivel mundial siendo la sexta causa de muerte en 1990 y se proyecta ser la tercera causa de muerte en 2020; adicionalmente, el 90% de las muertes por EPOC se producen en países de bajos y medianos ingresos (2).

De acuerdo con el análisis de situación de salud en Colombia para el 2017, la EPOC es la segunda causa de mortalidad a nivel nacional, convirtiéndose en un problema de salud pública. La prevalencia de EPOC global a nivel Latinoamericano de acuerdo a los resultados del estudio Platino es de 14.3% y 8.9 % en Colombia. Estos resultados se asocian basándose en un criterio diagnóstico a partir de la VEF1/CVF menor a 70 %, mostrando asociación entre la altitud y el tabaquismo como el factor más importante y desencadenante en el aumento de frecuencia de EPOC, seguido de

la contaminación y la exposición a factores de riesgo que favorecen su aparición (3).

Dentro de las recomendaciones del manejo no farmacológico de la EPOC, la evidencia científica sugiere el inicio de rehabilitación pulmonar, lo cual ha demostrado mejoría en el nivel de actividad física, disminución de la disnea y sintomatología respiratoria, además de mejorar la calidad de vida e incrementar la participación física y emocional en las actividades cotidianas (4).

Según la Asociación Americana del Tórax, se define la rehabilitación pulmonar como un enfoque de tratamiento integral de manera individual y multidisciplinar, dirigido a personas con patología respiratoria, el cual requiere seguimiento permanente; asimismo, el objetivo primordial de estas intervenciones es lograr un grado de independencia y mejorar la calidad de vida (5).

Para el tratamiento integral de la EPOC se han realizado varios estudios que evalúan la efectividad de la rehabilitación pulmonar y muestran sus beneficios en el manejo de esta patología y en la mejoría de la calidad de vida.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar la evidencia científica que sintetiza los resultados de los diferentes estudios que evalúan pacientes con EPOC sometidos a rehabilitación pulmonar, para identificar el estado actual de la rehabilitación en esta entidad patológica.

MATERIALES Y MÉTODOS

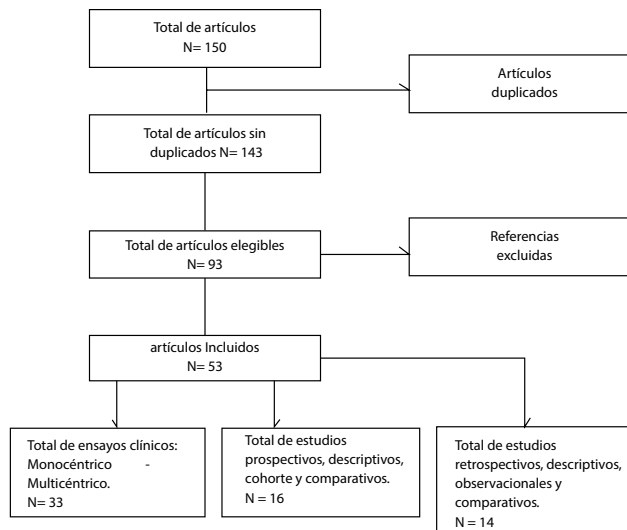
Para la búsqueda bibliográfica se incluyeron artículos de las bases de datos PudMed, Jane, Science Direct, Ovid, Medline, Proquest, publicados en los últimos cinco años con evidencia actualizada. La estrategia de búsqueda contempló los siguientes términos MeSH y conectores booleanos: Rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease, breathing exercises and lung disorders, dyspnea.

Dentro de los criterios de inclusión se incluyeron artículos originales de tipo multicéntricos, monocéntricos, controlados, aleatorizados, comparativos, ensayos clínicos, prospectivos, retrospectivos

y observacionales; con temáticas relacionadas con la eficacia de la rehabilitación pulmonar en pacientes adultos con EPOC y la implementación de cuestionarios respiratorios. Como criterios de exclusión en la selección de artículos se tuvieron en cuenta artículos de revisión sistemática y análisis de casos. Los investigadores analizaron los datos de forma independiente y evaluaron la calidad metodológica de los estudios; por otra parte, dentro del análisis de la revisión sistemática se tuvieron en cuenta dos aspectos importantes: los protocolos de rehabilitación en EPOC y sus efectos de la rehabilitación en pacientes con EPOC.

En la siguiente figura (figura 1) se especifica el desarrollo de la búsqueda de artículos.

Figura 1 Descripción de artículos analizados



RESULTADOS

De acuerdo con los datos analizados, los artículos seleccionados abordan la temática de rehabilitación no farmacológica en EPOC, con aplicación de protocolos de rehabilitación pulmonar.

En la tabla 1 se muestran los artículos analizados que cumplieron con los criterios de inclusión, de acuerdo con el año de publicación; adicionalmente, se observa que en los últimos años el número de publicaciones ha tenido mayor impacto.

Tabla 1. Relación de artículos por año de publicación

AÑO	n%
2018	10 (18.8)
2017	9 (18.8)
2016	10 (18.8)
2015	9 (16)
2014	10 (18.8)
2013	5 (9.4)
TOTAL	53 (100)

En la tabla dos, se relacionan los estudios sobre la implementación de protocolos para programas de rehabilitación pulmonar, teniendo similitud en la organización de las etapas y los parámetros, así como en las pruebas de inicio, desarrollo y finalización de los mismos (6).

No se evidencia diferencia demográfica significativa entre los grupos intervenidos, la relación de la participación en cuanto a la variable de sexo mantiene un promedio de 2 hombres por cada mujer, con un promedio de participación de 100 pacientes para cada programa de rehabilitación pulmonar. La media de edad fue de 59 años; los programas se desarrollaron a nivel hospitalario, comunitario y ambulatorio (7).

De acuerdo con la revisión bibliográfica, en la duración del programa de rehabilitación se evidencian protocolos cortos con un promedio de 8.5 semanas, y de larga duración con un promedio de 10.7 meses, los cuales tenían intervención dos veces por semana, con sesiones de 90 minutos (8,9).

Dentro de la estructuración de los programas se implementan pruebas como caminata de 6 minutos, evaluación de la disnea por medio de la escala modificada del Medical Research Council (MRC), implementación de cuestionarios de calidad de vida como St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) (10) y uso de la escala de BODE para predecir mortalidad en pacientes con diagnósticos de EPOC; todos los anteriores, son elementos importantes que se deben considerar en el programa de rehabilitación pulmonar en pacientes con EPOC (11,12).

Tabla 2. Resultados principales

Autores	Tipo de estudio	País/Ciudad	Participantes	Intervenciones	Resultados
Nyberg A, et al (2015)	Ensayo controlado aleatorizado	Canadá, Quèbec	30 pacientes con EPOC estable severo.	Comparación del entrenamiento de resistencia de una sola pierna con el de dos piernas, en pacientes con EPOC e investigar los mecanismos de acción de estas modalidades de entrenamiento.	Cambio en la distancia de caminata de 6 minutos después de 8 semanas de entrenamiento de resistencia de alta repetición de una o dos extremidades. Cambios en la fuerza y la capacidad de resistencia de los músculos de las extremidades.
Kobayashi S, et al (2014)	Transversal	Japón	279 pacientes con EPOC	Comparación índices de gravedad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades de las afecciones geriátricas.	La edad y las condiciones geriátricas específicas tienen un gran impacto negativo en la EPOC en pacientes ancianos. Las condiciones geriátricas deben abordarse en el tratamiento de pacientes ancianos con EPOC.
Holland A, et al (2013)	Aleatorizado controlado	Australia	166 pacientes con EPOC	Comparación de costos y beneficios de la rehabilitación pulmonar en el hogar y en el hospital para las personas con EPOC. Entrenamiento y educación con ejercicio supervisado dos veces por semana durante ocho semanas.	La rehabilitación pulmonar en el hogar puede brindar beneficios equivalentes a la rehabilitación pulmonar en el centro, de una manera rentable.
Córdoba B, et al (2018)	Descriptivo, retrospectivo longitudinal.	Cali, Colombia	24 pacientes con EPOC	Cambios en la puntuación del índice BODE en pacientes con EPOC, antes y después de asistir a un programa de rehabilitación pulmonar con una duración de 8 semanas con la aplicación de ejercicios aeróbicos y relajación.	Las variables que se modificaron de manera significativa en el estudio fueron la escala de disnea MRCm y el TC6M, las cuales miden los síntomas y la tolerancia al esfuerzo. No se observaron cambios en los componentes estructural y nutricional medidos con el VEF1 y el IMC, respectivamente.
Bennett D, et al (2017)	Retrospectivo descriptivo	Cork, Ireland	134 pacientes con EPOC	Intervención eficaz para optimizar la función y la calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se incluyeron pacientes que asisten a un programa ambulatorio de 8 semanas, los cuales fueron divididos en dos grupos: menores de 70 años y 70 años.	No hubo diferencia en la proporción de pacientes que lograron una mejoría clínicamente significativa mínima en el Grupo A versus el Grupo B. Estos datos sugieren que los beneficios de las RP en la EPOC no dependen de la edad. La edad no debe ser una barrera para inscribir a pacientes con EPOC en programas de relaciones públicas.

Autores	Tipo de estudio	País/Ciudad	Participantes	Intervenciones	Resultados
Benton M, et al (2013)	Ensayo aleatorizado	North Patterson, USA	19 pacientes con EPOC	Efecto de entrenamiento de resistencia en la calidad de vida en pacientes con EPOC incluidos en rehabilitación pulmonar (RP) y relaciones identificadas entre fuerza muscular, resistencia y calidad de vida.	A corto plazo no hay muchas diferencias, sin embargo, puede haber ventajas no apreciadas a largo plazo, relacionadas con la influencia de la fuerza; específicamente en miembros superiores, que llevan a cambios en la fuerza corporal y, por ende, en la calidad de vida en su componente de salud física.
Nishi S, et al (2014)	Estudio retrospectivo de cohorte	Texas	1239 pacientes con EPOC	Evaluación de la rehabilitación pulmonar en adultos mayores con EPOC.	El uso de la rehabilitación pulmonar sigue siendo sub-óptimo.
Prunera P, et al (2018)	Diseño cuasi-experimental	Málaga, Spain	105 pacientes con EPOC	Efectividad del programa multidisciplinario de rehabilitación respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Miden los cambios en la capacidad para hacer ejercicio, tolerancia al esfuerzo y calidad de vida relacionada con la salud.	Un programa de rehabilitación pulmonar durante 8 semanas mejora la capacidad de ejercicio, la disnea y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
Hansen H, et al (2017)	Estudio multicéntrico aleatorizado	Denmark, USA	134 pacientes con EPOC	comparar los beneficios potenciales de un programa de rehabilitación de la EPOC con duración de 10 semanas con la rehabilitación ambulatoria convencional.	Proporcionar una alta frecuencia de asistencia, con un tiempo mínimo de ejercicio y educación, mejora la resistencia, la fuerza, la actividad física, los síntomas relacionados con EPOC.
Demeyer H, et al (2014)	Ensayo clínico	Leuven, Belgium	57 pacientes con EPOC	Medición de la actividad física, antes y después de la rehabilitación pulmonar, a través de cantidad de pasos recorridos.	Los cambios en la actividad física después de la rehabilitación pulmonar, incluyendo al menos 8 horas semanales.
Rausch A, et al. (2017)	ensayo controlado aleatorio	Switzerland	56 pacientes con EPOC	Programa sobre actividad física durante la rehabilitación pulmonar aumenta el nivel de actividad física en la vida diaria de las personas con EPOC. El nivel de actividad física de los participantes se midió con un acelerómetro, antes, y después de la rehabilitación pulmonar.	La estrategia mejora con éxito el nivel de actividad física en personas con EPOC, la asesoría podría ser implementada en rehabilitación pulmonar.

Autores	Tipo de estudio	País/Ciudad	Participantes	Intervenciones	Resultados
Basso v, et al. (2016)	Descriptivo longitudinal	Barcelona, Spain.	25 pacientes con EPOC	Comparación de los efectos del entrenamiento muscular inspiratorio y los ejercicios de respiración asociados con el entrenamiento físico.	Ambas intervenciones aumentaron la capacidad de ejercicio y disminuyeron la disnea durante el esfuerzo físico. Sin embargo, el entrenamiento de los músculos inspiratorios fue más eficaz para aumentar la fuerza y la resistencia de los músculos inspiratorios.

Estas pruebas se realizan antes y después de la intervención para evaluar la efectividad del programa de rehabilitación. En cuanto a la caminata de 6 minutos, en la mayor parte de los artículos analizados se evidencia que esta se valora como una técnica de fácil acceso y realizable en cualquier escenario, además de que se ajusta a las necesidades de los pacientes con cualquier protocolo de rehabilitación, evaluando la capacidad del ejercicio (13).

Con respecto a las intervenciones terapéuticas, el ejercicio se incluye como un componente de gran importancia, al igual que la educación continua, el apoyo psicológico y el estado y seguimiento nutricional (14). En cuanto a los ejercicios físicos realizados, se establece entrenamiento aeróbico y el fortalecimiento muscular de miembros superiores e inferiores; de igual forma, el entrenamiento muscular respiratorio con énfasis en el músculo diafragma, con la medición previa de la presión inspiratoria máxima y dinamometría para miembros superiores e inferiores (15,16).

El fortalecimiento del músculo diafragma como facilitador principal de la respiración, se menciona en el análisis de los artículos como el músculo de mayor importancia a fortalecer, teniendo en cuenta que al optimizar la función pulmonar mejora los volúmenes pulmonares, relación que se evidenció con la medición VEF1/CVF y FEF 25-75, parámetros evaluados previo y posterior a la intervención de la rehabilitación pulmonar (17,18) y que muestran mejoría significativa en los valores predichos. Rocha (19) describe la técnica de liberación manual del diafragma, al respecto, dice que mejoró significativamente la movilidad diafragmática en el transcurso del tratamiento; igualmente, se evidenció una mejoría significativa en la distancia de la caminata de 6 minutos.

Dentro del ejercicio físico realizado se incluyen la ergometría de miembros superiores, caminata en banda sin fin, con repetición de ejercicios de flexión de muñeca, flexión y extensión del brazo con la utilización de mancuernas; de esta forma, se observa mejoría en la fuerza de los miembros

superiores, la cual lleva a cambios de la fuerza muscular (20); por otra parte, el entrenamiento de los miembros superiores muestra que con cargas progresivas en el entrenamiento muscular mejora la respuesta al ejercicio en pacientes con EPOC, con evidencia de percepción de la mejoría de la disnea (21).

Como aspectos poco convencionales para la evaluación en programas de rehabilitación pulmonar se encuentran los test y las medidas de equilibrio clínico que incluye la escala de equilibrio de Berg (BBS), la prueba de equilibrio de evaluación (BESTest) y la escala de confianza de equilibrio específica de las actividades; este tipo de pruebas permite valorar la fuerza muscular de las extremidades inferiores, además, respaldan la viabilidad y efectividad del entrenamiento como parte de la rehabilitación pulmonar, para evidenciar mejoría en el rendimiento del equilibrio, fuerza muscular y función física en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica de estadio moderado a grave (22).

Dentro de la educación continua se desarrollan técnicas del manejo de la patología como la apropiación del tratamiento, ejercicios de manejo de la respiración, y control de factores intrínsecos y extrínsecos que exacerban la sintomatología (23). Se sugiere que se realice un acompañamiento permanente por parte del equipo multidisciplinario compuesto por médico deportólogo, fisiatra,

terapeuta respiratorio especialista en rehabilitación cardiopulmonar, enfermero, nutricionista, psicólogo, terapeuta ocupacional y fisioterapeuta; todos estos profesionales deben participar durante el manejo integral de la rehabilitación del paciente con EPOC. (24). Se proponen recomendaciones como incluir programas educativos de rehabilitación pulmonar con conceptos básicos de la fisiopatología pulmonar, manejo de dispositivos de inhaloterapia y medidas de atención primaria en caso de exacerbación (25).

DISCUSIÓN

Los estudios respaldan la viabilidad y efectividad del entrenamiento físico como parte de la rehabilitación pulmonar, para mejorar el rendimiento de la fuerza muscular en pacientes con EPOC moderado y severo (26), presentando cambios clínicos importantes después de la rehabilitación pulmonar (27).

A corto plazo, no hay diferencias relevantes en la actividad física; por el contrario, los programas que utilizan los mismos elementos, pero con más duración en seguimiento, de 6 a 12 meses (28), a largo plazo muestran mejoría en la condición cardiorrespiratoria, aumento en la fuerza muscular de los miembros superiores que llevan a cambios en la fuerza corporal y calidad de vida en su componente de salud física (29,30).

En el estudio realizado por Betancourt, et al. (31), se describen los efectos de la rehabilitación pulmonar en EPOC, realizada en sesiones por semana, con entrenamiento aeróbico usando banda sin fin; en ese caso se evidenció la mejoría del consumo máximo de oxígeno y los metros recorridos en el test de caminata de 6 minutos; asimismo, el estudio de Maddocks, et al. (32) muestra resultados favorables en la rehabilitación pulmonar con entrenamiento aeróbico semanal y mejoría en la caminata de 6 minutos.

Igualmente, los estudios muestran mejoría en la disnea, fuerza muscular y tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC leve; estos pacientes se benefician de ser incluidos rutinariamente en programas de rehabilitación pulmonar (33,34), lo cual tiene una asociación con la reducción significativa en la tasa de exacerbación, posterior al tratamiento recibido en el programa de rehabilitación pulmonar (35).

Deepak, et al. (36), afirman que la rehabilitación pulmonar temprana en EPOC tiene beneficios significativos en la calidad de vida y la mejoría en el ejercicio. Greulich, et al. (37), recomiendan la rehabilitación pulmonar temprana desde la hospitalización, incluyendo entrenamiento físico, terapia respiratoria para el manejo de la dificultad respiratoria y control sobre el oxígeno suplementario, apoyo psicológico y nutricional; todo esto en una o dos sesiones diarias, con lo cual se

observan cambios clínicos favorables posteriores a la rehabilitación pulmonar.

El proceso continuo en la rehabilitación pulmonar mostró utilidad a un tiempo prolongado, evidenciado beneficio en la autonomía de las actividades diarias y la autopercepción de calidad de vida (38,39).

Borges, et al. (40), describen que el entrenamiento de los músculos respiratorios asociados con el entrenamiento aeróbico, mejora los volúmenes y capacidades pulmonares; por otra parte, al mejorar la fuerza muscular respiratoria se reduce la disnea y mejora la capacidad al ejercicio funcional en pacientes con EPOC moderado a grave (41,42). De la misma manera, se encontraron resultados favorables en el estudio de Endo, et al. (43), en la mejoría de la fuerza muscular de las extremidades inferiores, a través de una intervención a largo plazo, y se indica la validez de los ejercicios repetitivos de pie y caminando.

La rehabilitación pulmonar domiciliar es un modelo innovador que brinda a los pacientes oportunidad de atención y muestra resultados favorables, equivalentes a las que obtienen las personas que asisten a un centro de rehabilitación (44,45), con resultados como mejoría en la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos y disminución de la fatiga muscular respiratoria; lo cual deja ver que es un método seguro y bien tolerado por el paciente (46).

Los protocolos de rehabilitación pulmonar en EPOC se deben realizar de manera temprana, es decir, desde la hospitalización, además, se deben continuar en forma ambulatoria, teniendo en cuenta que es un tratamiento seguro y factible para la mejoría de la sintomatología (47,48). Se recomienda la intervención del personal de salud en el seguimiento del protocolo de la rehabilitación pulmonar, ya que así se contribuye a facilitar la adherencia al tratamiento y aumentar las habilidades de auto eficiencia, al mejorar la calidad de vida de los pacientes con EPOC (49).

Zakrisson, et al. (50), describen la aplicación de un programa de rehabilitación pulmonar en pacientes con EPOC, con duración de 6 semanas, dirigido por un solo profesional en salud en atención primaria; al respecto, los autores explican que se realizó seguimiento del impacto de la intervención al inicio del estudio, al año y a los tres años; asimismo, confirman que durante ese tiempo se tuvo en cuenta la capacidad funcional, la calidad de vida y la frecuencia de las exacerbaciones. En el estudio mencionado, también se observa que se aplicó caminata de seis minutos y cuestionario de calidad de vida, lo cual mostró que, después tres años, no se observan diferencias significativas en la caminata de seis minutos ni en el cuestionario; esta percepción es diferente a la que se tuvo en el inicio y hasta el año posterior a la intervención. El estudio demostró poco beneficio del programa de rehabilitación dirigido de manera

individualizada; igualmente, sugiere la necesidad de acompañamiento y seguimiento de un grupo multidisciplinar; al igual que aplicar programas de largo plazo para minimizar exacerbaciones y tener un mejor control sobre la enfermedad.

Sigrid, et al. (51), propusieron implementar una aplicación para teléfonos inteligentes y un sitio web que permitan hacer intervención móvil y monitoreo, incluyendo datos de índice de masa corporal, evaluación de calidad de vida, actividad física y función pulmonar; por este medio se llevó a cabo un seguimiento posterior a la rehabilitación pulmonar en pacientes con EPOC. El estudio demostró que no se evidenciaban efectos positivos de la intervención en la actividad física; hubo una disminución significativa a lo largo del tiempo en la actividad física, función pulmonar pero no en la capacidad funcional.

El análisis de los artículos sobre rehabilitación pulmonar, con fases de evaluación previa, intervención y evaluación posterior, muestran que, sin importar la gravedad de la enfermedad, el tratamiento con rehabilitación pulmonar tiene efectos positivos sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, reflejando una disminución de la disnea, capacidad del ejercicio, mejoría de los índices de oxigenación, calidad de vida, manejo de ansiedad y depresión (52).

CONCLUSIONES

La rehabilitación pulmonar en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, constituye un elemento fundamental en el manejo de esta enfermedad, mostrando efectos benéficos al optimizar sintomatología, capacidad en el ejercicio, control sobre la enfermedad y mejoría en la adaptación social.

Los resultados favorables al aplicar un programa de rehabilitación dependen de la forma en que se estructure en cuanto a aspectos como la duración, ubicación, intensidad del entrenamiento y el tiempo para los efectos del tratamiento; aspectos que puede variar dependiendo el tipo de intervenciones que se desarrollen y las necesidades que surjan en la población.

El protocolo de rehabilitación puede ser aplicado tanto en el hospital y como de manera ambulatoria, llevando a cabo seguimiento, evaluación y educación continua. La rehabilitación pulmonar de poca duración muestra efectos positivos a corto plazo, sin embargo, existen diferencias significativas en programas de larga duración mayor de 10 meses, con sesiones de 2 veces por semana mostrando tolerancia al ejercicio.

De acuerdo a la evidencia científica analizada, se puede concluir que la rehabilitación pulmonar constituye un tratamiento eficaz para el paciente con diagnóstico de EPOC, desde la evaluación,

manejo integral y seguimiento; con la participación del grupo interdisciplinar que contribuya a la calidad de vida del paciente.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los investigadores declaran no presentar conflictos de intereses.

FINANCIAMIENTO

Este estudio fue financiado por el Centro de Investigaciones para el Desarrollo (CIPADE) de la Universidad de Boyacá.

REFERENCIAS

1. Decramer M, Vogelmeier C. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Iniciativa mundial para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, guía de bolsillo para la prevención y el manejo del diagnóstico de la EPOC. 2018. Fecha de consulta 10 de diciembre 2018. Disponible en: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-spanish-Pocket-Guide-GOLD-2017.pdf>
2. OMS. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Organización Mundial de la Salud. 2017.Fecha de consulta octubre 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news->

- room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd).
3. ASIS 2017. Análisis de situación de salud. Colombia. Fecha de consulta septiembre 2018. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-nacional-2017.pdf>
 4. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;131(suppl 5):4S–42S. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2418>.
 5. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians – ATS/ACCP. Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211–77. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.2.211>
 6. Nyberg A, Saey D, Martin M, Maltais F. Muscular and functional effects of partitioning exercising muscle mass in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a study protocol for a randomized controlled trial. *Rev BioMed Central*. 2015;16:194. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0698-x>
 7. Kobayashi S, Yanai M, Hanagama M, Yamanda S.. The burden of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly population. *Respir Investig*. 2014;52(5):296-301. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2014.04.005>
 8. Holland A, Mahal A, Hill C, Burge A, Moore R, Ndongo R. et al. Benefits and costs of home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease-a multi-centre randomised controlled equivalence trial. *Rev BMC pulmonary medicine*. 2013;13:57. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-57>
 9. Benavides V, Wilches E. Cambios en la puntuación del índice BODE en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica antes y después de rehabilitación pulmonar. *Revista Ciencias de la Salud*. 2018;16(1):101-113. <http://dx.doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.6493>
 10. Bennett D, Bowen B, McCarthy P, Subramaniam A., O'Connor M, Henry M. Outcomes of pulmonary rehabilitation for COPD in older patients: a comparative study COPD. *COPD* 2017;14(2):170-175. <https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1258051>
 11. Benton M, Wagner C. Effect of single-set resistance training on quality of life in COPD patients enrolled in pulmonary rehabilitation. *Rev Respiratory care*. 2013;58(3):487-493. <https://doi.org/10.4187/respcare.01892>

12. Nishi S, Zhang W, Kuo Y, Sharma G. Pulmonary rehabilitation use in older adults with chronic obstructive pulmonary disease, 2003-2012. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016; 36(5):375. <https://dx.doi.org/10.1097/HCR.000000000000194>
13. Prunera M, Padín S, Domenech A, Godoy A. Effectiveness of a respiratory rehabilitation programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Enferm Clin*. 2018; 28(1): 5-12. <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2017.11.001>
14. Hansen H, Bieler L, Beyer N, Godtfredsen N, Kallemose T, Frølich A. COPD online-rehabilitation versus conventional COPD rehabilitation—rationale and design for a multicenter randomized controlled trial study protocol (COPRe trial). *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):140. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0488-1>
15. Demeyer H, Burtin C, Remoortel H, Hornikx M, Langer D, Decramer M, et al. Standardizing the analysis of physical activity in patients with COPD following a pulmonary rehabilitation program. *Chest*. 2014;146(2):318-327. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1968>
16. Wada J, Borges E, Porras D, Paisani D, Cukier A, Lunardi A, et al. Effects of aerobic training combined with respiratory muscle stretching on the functional exercise capacity and thoracoabdominal kinematics in patients with COPD: a randomized and controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2691. <https://doi.org/10.2147/COPD.S114548>
17. Chen J, Liu J, Liu Y, Chen Y, Tu M, Yu H, et al. Effectiveness of a perioperative pulmonary rehabilitation program following coronary artery bypass graft surgery in patients with and without COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1591. <https://doi.org/10.2147/COPD.S157967>
18. Jiménez J, Ugas D, Rojas C. Efectos de un Programa de Rehabilitación Pulmonar con énfasis en el entrenamiento de la musculatura respiratoria y actividades recreativas en un grupo de pacientes con EPOC. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2017;33(29):85-90. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-73482017000200085>
19. Rocha T, Souza H, Brandao D, Rattes C, Ribeiro L, Campos S, et al. The Manual Diaphragm Release Technique improves diaphragmatic mobility, inspiratory capacity and exercise capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised trial. *Journal of physiotherapy*. 2015;61(4):182-189. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2015.08.009>

20. Oria M, Romero B, Cifuentes M, Moreno R, Pacheco V, Duran M. Resultados en salud a largo plazo de un programa estructurado de rehabilitación respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rehabilitación*. 2015;49(1):10-16. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2014.04.006>
21. Campaz D, Rosero H, Wilches E, Gutiérrez C. Entrenamiento de fuerza y resistencia muscular de miembros superiores en pacientes con enfermedad respiratoria crónica: Estudio de casos. *Fisioterapia*. 2014;36(3):143-147. <https://doi.org/10.1016/j.ft.2013.09.003>
22. Román M, Larraz C, Gómez A, Ripoll J, Mir I, Miranda E, Esteva M. Efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *BMC Fam Pract*. 2013;14:21. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-21>
23. Zambom F, Cebollero P, Hueto J, Hernández M, Cascante J, Antón M. Effects of simple long-term respiratory care strategies in older men with COPD. *J Bras Pneumol*, 2017 43(6):464-471. <https://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000103>
24. Larsson P, Borge C, Nygren M, Lerdal A, Edvardsen A. An evaluation of the short physical performance battery following pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):348. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3458-7>
25. Blánquez Moreno C, Colungo Francia C, Alvira Balada MC, Kostov B, González-de Paz L, Sisó-Almirall A. Effectiveness of an educational program for respiratory rehabilitation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients in Primary Care in improving the quality of life, symptoms, and clinical risk. *Aten Primaria*. 2018;50(9):539-546.5. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.03.019>
26. Ashmore J, Russo R, Peoples J, Sloan J, Jackson B, Bae S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease self-management activation research trial (COPD-SMART): design and methods. *Contemp Clin Trials*. 2013;35(2):77-86. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2013.05.004>
27. He M, Yu S, Wang L, Lv H, Qiu Z. Efficiency and safety of pulmonary rehabilitation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit*. 2015;21:806-812. <https://doi.org/10.12659/msm.892769>
28. Russo R, Coultas D, Ashmore J, Peoples J, Sloan J, Jackson, et al. Chronic obstructive pulmonary disease self-management activation research

- trial (COPD–SMART): Results of recruitment and baseline patient characteristics. *Contemp Clin Trials*. 2015;41:192m201. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.01.018>
29. Bjoernshave B, Korsgaard J, Jensen C, Nielsen C. Pulmonary rehabilitation in clinical routine: a follow-up study. *J Rehabil Med*. 2013;45(9):916-923. <https://doi.org/10.2340/16501977-1199>
 30. Güell, M. R., Cejudo, P., Ortega, F., Puy, M. C., Rodríguez-Trigo, G., Pijoan, et al. Benefits of long-term pulmonary rehabilitation maintenance program in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):622-629. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0602oc>
 31. Betancourt Peña, Muñoz B, Mora R. Calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica al ingreso de un programa de rehabilitación pulmonar. *Revista Colombiana de Rehabilitación*. 2015;14:46-53.
 32. Maddocks M, Kon S, Canavan J, Jones S, Nolan C, Labey A, et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax*, 71(11),988–995. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208460>
 33. Xi F, Wang Z, Qi Y, Brightwell R, Roberts P, Stewart A, et al. Long-term effect of respiratory training for chronic obstructive pulmonary disease patients at an outpatient clinic: a randomised controlled trial. *Clin Transl Med*. 2015;4:31. <https://dx.doi.org/10.1186/s40169-015-0073-2>
 34. O’Neill B, O’Shea O, McDonough S, McGarvey L, Bradbury I, Arden M, et al. Clinician-Facilitated physical activity intervention versus pulmonary rehabilitation for improving physical activity in COPD: a feasibility study. *COPD* 2018;15(3):254-264. <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1486396>
 35. van Ranst D, Stoop WA, Meijer JW, Otten HJ, van de Port IG. Reduction of exacerbation frequency in patients with COPD after participation in a comprehensive pulmonary rehabilitation program. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1059-1067. <https://doi.org/10.2147/copd.s69574>
 36. Deepak T, Mohapatra P, Janmeja A, Sood P, Gupta M. Outcome of pulmonary rehabilitation in patients after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2014;56(1):7-12.
 37. Greulich T, Koczulla A, Nell C, Kehr K, Vogelmeier C, Stojanovic D, et al. Effect of a

- three-week inpatient rehabilitation program on 544 consecutive patients with very severe COPD: a retrospective analysis. *Respiration*. 2015;90(4):287m292. <https://doi.org/10.1159/000436979>
38. Khoshkesht S, Zakerimoghadam M, Ghiyasvandian S, Kazemnejad A, Hashemian M. The effect of home-based pulmonary rehabilitation on self-efficacy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Pak Med Assoc*. 2015; 65(10):1041-6
39. Rausch A, Greco N, Schwank A, Beyer S, Gisi D, Scheermesser M, Wirz M. Effect of counselling during pulmonary rehabilitation on self-determined motivation towards physical activity in people with chronic obstructive pulmonary disease—protocol of a mixed methods study. *BMC Pulm Med*. 2017;17:115. <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12890-017-0457-8>
40. Basso R, Di Lorenzo V, Labadessa I, Regueiro E, Jamami M, Gomes E, Costa D. Effects of inspiratory muscle training and calisthenics-and-breathing exercises in COPD with and without respiratory muscle weakness. *Respir Care*. 2016;61(1):50-60. <https://doi.org/10.4187/respcare.03947>
41. Chalise S, Shaheen H, Rizwan M, O'Brien K, Shaw R. Pulmonary Rehabilitation A Retrospective Study in Eastern North Carolina. *N C Med J*. 2016; 77:(5),314-318. <https://doi.org/10.18043/ncm.77.5.314>
42. Cruz J, Brooks D, Marques A. WalkBactive: a randomised controlled trial of a physical activity-focused behavioural intervention beyond pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2016;13(1):57-66. <https://doi.org/10.1177/1479972315619574>
43. Endo Y, Dobashi K, Uga D, Kato D, Nakazawa R, Sakamoto M, Makino S. Effect of 12-month rehabilitation with low loading program on chronic respiratory disease. *J Phys Ther Sci*. 2016; 28(3):1032-1035. <https://dx.doi.org/10.1589/jpts.28.1032>
44. Geidl W, Semrau J, Streber R, Lehbort N, Wingart S, Tallner A, Pfeifer K. Effects of a brief, pedometer-based behavioral intervention for individuals with COPD during inpatient pulmonary rehabilitation on 6-week and 6-month objectively measured physical activity: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):396. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2124-z>

45. Beaumont M, Mialon P, Ber Moy C, Lochon C, Péran L, Pichon R, Couturaud F. Inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Chronic respiratory disease*. 2015;12:(4),305-312. DOI: 10.1177/1479972315594625.
46. Bourne S, DeVos R, North M, Chauhan A, Green B, Brown T, Wilkinson T. Online versus face-to-face pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial. *BMJ open*. 2017;7:e014580. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014580>
47. Chigira Y, Takai T, Oda T, Dobashi K. Difference in the effect of outpatient pulmonary rehabilitation due to variation in the intervention frequency: intervention centering on home-based exercise. *J Phys Ther Sci*. 2014;26(7):1041-1044. <https://dx.doi.org/10.1589/jpts.26.1041>
48. Lan C, Yang M, Huang H, Wu C, Su W, Tzeng I, Wu Y. Serial changes in exercise capacity, quality of life and cardiopulmonary responses after pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung*. 2018;47(5):477-484. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2018.06.006>
49. Varas A, Córdoba S, Rodríguez I, Rueda M, García S, Vilaró J. Effectiveness of a community-based exercise training programme to increase physical activity level in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Physiother Res Int*. 2018;23(4):e1740. <https://doi.org/10.1002/pri.1740>
50. Zakrisson A, Hiyoshi A, Theander K. A three-year follow-up of a nurse-led multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme in primary health care: a quasi-experimental study. *J Clin Nurs*. 2016;25(7-8):962-971. <https://doi.org/10.1111/jocn.13132>
51. Vorrink S, Kort H, Troosters T, Zanen P, Lammers J. Efficacy of an mHealth intervention to stimulate physical activity in COPD patients after pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1019-1029. <https://doi.org/10.1183/13993003.00083-2016>
52. Sahin H, Varol Y, Naz I, Aksel N, Tuksavul F, Ozsoz A. The effect of pulmonary rehabilitation on COPD exacerbation frequency per year. *The clinical respiratory journal*. 2018;12(1):165-174. <https://doi.org/10.1111/crj.12507>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

Fundamentos y aplicaciones biomédicas de las principales tecnologías de secuenciación: una revisión de literatura

Anny Jineth Camargo Mancipe¹ , Karen Nattaly Valero González² , Alida Marcela Gómez Rodríguez¹ , Diego Fernando Camargo Mancipe¹ , Carlos Fernando Suárez Martínez³ ,
Laura Esperanza Cuy Chaparro¹ 

RESUMEN

Introducción: el objetivo de la secuenciación es determinar la composición de los nucleótidos presentes en el ADN o el ARN. Desde la finalización del proyecto genoma humano, surgieron diversas tecnologías de secuenciación rápida como Roche 454, SOLiD, Illumina, Ion Torrent, PacBio y Oxford Nanopore, más precisas y costoeficientes, que permiten desarrollar proyectos a gran escala y estudiar genes y genomas, la composición de microbiomas, enfermedades metabólicas y enfermedades genéticas que afectan a la población.

Objetivo: describir los fundamentos de los métodos de secuenciación de ADN y sus aplicaciones en las ciencias biomédicas.

Métodos: revisión descriptiva de las principales estrategias de secuenciación de ADN de primera, segunda y tercera generación y su aplicación en el entorno biomédico, a partir de la búsqueda de artículos en bases de datos electrónicas especializadas en investigación científica. Se encontraron 118 documentos, de los cuales se excluyeron 6, por no cumplir con los criterios de inclusión, y se seleccionaron 112, por cumplir con todos los requisitos.

Conclusiones: el surgimiento de los métodos de secuenciación de siguiente generación arroja una gran cantidad de datos, incluidos genomas secuenciados completamente de varias especies, con un rendimiento extenso, tiempos reducidos y costoeficiencia, que lleva a la completa transformación de las ciencias de la vida y logra un progreso sin precedentes en el análisis de genomas, la evaluación de la ecología microbiana y el diagnóstico de enfermedades.

Palabras clave: secuenciación de nucleótidos de alto rendimiento; análisis de secuencia, ADN; genoma humano; técnicas genéticas.

¹ Universidad de Boyacá (Tunja, Colombia).

² Universidad Nacional de Colombia (sede Bogotá, Colombia).

³ Universidad del Rosario (Tunja, Colombia)

Autora de correspondencia: Anny Jineth Camargo Mancipe. Correo electrónico: anncamargo@uniboyaca.edu.co

Citar este artículo así:

Camargo Mancipe AJ, Valero González KN, Gómez Rodríguez AM, Camargo Mancipe DF, Suárez Martínez CF, Cuy Chaparro LE. Fundamentos y aplicaciones biomédicas de las principales tecnologías de secuenciación: una revisión de literatura. Rev Investig Salud Univ Boyacá. 2020;7(2):138-172. doi: <https://doi.org/10.24267/23897325.498>

Biomedical Foundations and Applications of Major Sequencing Technologies: A Literature Review

ABSTRACT

Introduction: The purpose of sequencing is to determine the composition of the nucleotides present in DNA or RNA. Since the completion of the human genome project, several sequencing technologies such as Roche 454, SOLiD, Illumina, Ion Torrent, PacBio and Oxford Nanopore have emerged as tools for rapid sequencing, with greater precision and cost-efficiency, allowing the development of large-scale projects and the study of genes and genomes, along with the composition of microbiomes and the study of metabolic and genetic diseases that affect the population.

Objective: To describe the foundations of the methods of DNA sequencing and their applications in the biomedical sciences.

Methods: Descriptive review of the main strategies of first, second and third generation DNA sequencing and their application in the biomedical environment. This review was carried out by searching articles in electronic databases specialized in scientific research. A total of 118 papers were found, of which 6 were excluded as they did not meet the inclusion criteria and 112 were selected as meeting all the requirements.

Conclusions: The emergence of next-generation sequencing methods yielding a wealth of data, including fully sequenced genomes of various species, with extensive throughput, reduced time and cost-effectiveness that has led to the complete transformation of the life sciences, achieving unprecedented progress in genome analysis, assessment of microbial ecology and disease diagnosis.

Keywords: high-throughput nucleotide sequencing; sequence analysis, DNA; genome humans; genetic techniques.

Fundamentos e aplicações biomédicas das principais tecnologias de sequenciamento: uma re-visão da literatura

RESUMO

Introdução: o objetivo do sequenciamento é determinar a composição dos nucleotídeos presentes no DNA ou RNA. Desde a conclusão do projeto do genoma humano, surgiram diversas tecnologias de sequenciamento rápida como Roche 454, SOLiD, Illumina, Ion Torrent, PacBio e Oxford Nanopore, mais precisas e econômicas, que permitem o desenvolvimento de projetos de grande escala e estudo de genes e genomas, composição de microbiomas, doenças metabólicas e genéticas que afetam a população.

Objetivo: descrever os fundamentos dos métodos de sequenciamento de DNA e suas aplicações nas ciências biomédicas.

Métodos: revisão descritiva das principais estratégias de sequenciamento de DNA de primeira, segunda e terceira geração e sua aplicação no ambiente biomédico, a partir da busca de artigos em bases de dados eletrônicas especializadas em pesquisa científica. Foram encontrados 118 documentos, dos quais 6 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão e 112 foram selecionados por atenderem a todos os requerimentos.

Conclusões: o surgimento de métodos de sequenciamento de próxima geração rende uma riqueza de dados, incluindo genomas totalmente se-quenciados de várias espécies, com produção extensa, tempos reduzidos e eficiência de custo, levando à transformação completa das ciências da vida e alcançando um progresso sem precedentes no genoma análise, avaliação de ecologia microbiana e diagnóstico de doenças.

Palavras-chave: sequenciamento de nucleotídeos de alto rendimento; análise de sequência, DNA; genoma humano; técnicas genéticas.

INTRODUCCIÓN

Los avances alcanzados en las últimas décadas con las tecnologías de secuenciación de nucleótidos como la secuenciación genómica, la secuenciación del exoma completo y la secuenciación de ARN o RNA-seq (del inglés *RNA sequencing*), que ofrece la secuenciación de todo el transcrito, brindan a los investigadores y clínicos una oportunidad sin precedentes para entender e investigar las variaciones genéticas implicadas en el desarrollo de la enfermedad (1). El conocimiento del genoma humano y las tecnologías de secuenciación de ADN han permitido evaluar alteraciones cromosómicas como los polimorfismos que afectan un solo nucleótido. Estas y otras mutaciones genéticas en los individuos pueden usarse para predecir diagnósticos y subclasificar enfermedades; ejemplo de ello es el caso de algunas leucemias hematopoyéticas, en las cuales mutaciones en los genes NPM1 y CEBPA se asocian con la leucemia mieloide aguda (2) o mutaciones en los genes TET2, DNMT3a, ASXL1, EZH2, SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, TP53 o STAG2 se asocian con la presentación del síndrome mielodisplásico (3).

Otro ejemplo es la identificación de defectos genéticos, como en la hemofilia A (4), la hemofilia B y la enfermedad de Von Willebrand, donde, gracias a las tecnologías de secuenciación de siguiente generación, se puede estudiar un grupo de entre 50 y 100 genes y agilizar en gran medida el diagnóstico (5).

En cuanto al enfoque farmacogenómico, con el estudio genómico se evalúa la respuesta de diversos medicamentos basados en genes para enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, las enfermedades cardíacas, los trastornos autoinmunes, las enfermedades mentales, los tumores, entre otras, que sin duda es un gran paso en la medicina moderna (6).

Con el advenimiento de la primera tecnología de secuenciación, denominada *método de Sanger*, se sentaron las bases para desarrollar tecnologías de siguiente generación, como Roche 454, SOLiD, Ion Torrent, Illumina, y de tercera generación, como PacBio y Oxford Nanopore, que han abierto nuevas posibilidades para los análisis de ADN (7). Según Verified Market Research, el mercado de la secuenciación de próxima generación se valoró en 1,26 mil millones de dólares en 2018 y se proyecta que para el 2026 alcance unos 5,47 mil millones de dólares. La aparición de las tecnologías de segunda y tercera generación ha permitido reducir marcadamente los tiempos y los costos de secuenciación. Hace casi dos décadas, los científicos obtuvieron la primera secuencia del genoma humano a un precio de más de ~2,7 mil millones de dólares, un proyecto que tomó al menos 13 años. Actualmente, secuenciar un genoma completo con las nuevas tecnologías de secuenciación tarda unos pocos días y cuesta menos de 1000 dólares (8-10).

Los avances en las tecnologías y la mejora en las estrategias de secuenciación siguen bajando los costos y abren paso a nuevas aplicaciones en la investigación biomédica. Con ello es posible predecir el riesgo de enfermedad, evaluar la respuesta o efectos adversos a un medicamento con oportunidades de pronóstico y orientar hacia tratamientos más precisos (11).

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo de este artículo es revisar las principales características de las técnicas de secuenciación de ADN y ARN de primera, segunda y tercera generación; sus aplicaciones en estudios de genómica y transcrip-tómica, y algunos de los avances logrados en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión descriptiva sobre los principales métodos de secuenciación y sus aplicaciones. La literatura científica se buscó en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, Elsevier, LILACS, PMC, MDPI y Redalyc, y con pesquisas secundarias en las listas de referencias bibliográficas de los artículos identificados.

Las palabras clave se validaron mediante el descriptor *Medical Subject Headings (MeSH)*, en idioma inglés, y *Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS)*, en español: *high-throughput nucleotide sequencing; sequence analysis, DNA; genome, human; genetic techniques*.

Se seleccionaron todos los artículos en inglés y español, publicados entre 1977 y 2020, que describieran los principales métodos de secuenciación de primera, segunda y tercera generación; así como sus importantes aplicaciones en el campo biomédico. Se encontraron 118 artículos, de los cuales se seleccionaron 112, por título, materiales y métodos y resumen, y se excluyeron 6, por no cumplir con los criterios de inclusión, entre ellos la fecha de publicación reciente o un resumen conciso y enfocado en el tema de estudio. En total, se analizaron 112 referencias que presentaban los temas detallados.

DESARROLLO

Métodos de secuenciación

Los métodos de terminación de cadena desarrollados por Sanger et al. (12) fueron la base para la primera generación de secuencias de ADN, y ello abrió paso a la secuenciación del genoma humano, un gran avance para la ciencia, pero con un alto impacto económico (13,14).

Posterior al advenimiento del método de Sanger, en 2005 las tecnologías de siguiente generación —o también llamadas de segunda generación— se abrieron paso en el mercado. Así, Roche 454 instauró el primer secuenciador de alto rendimiento, que logró la secuenciación de millones de lecturas de ADN sin la necesidad de clonar

(15). Sin embargo, la alta tasa de error llevó a la mejora de la química de secuenciación y a la aparición de otras tecnologías de alta resolución de lectura corta 50-400 pb, como Illumina, y de lectura larga de tercera generación, como PacBio y Oxford Nanopore (16).

En esta revisión se tratan los principales métodos de secuenciación a través de la historia. En cuanto a los de primera generación, se describe el método de Sanger; de segunda generación, el método Roche 454 e Illumina, y dentro de los métodos de tercera generación, las plataformas PacBio y Oxford Nanopore. Además, se describen brevemente sus principales aplicaciones en el campo biomédico.

Secuenciación de primera generación: método de Sanger

Durante 1976 se describieron dos métodos de secuenciación de ADN: el método de terminación de cadena, desarrollado por Sanger y Coulson, y el método de escisión química, desarrollado por Maxam y Gilbert (17,18).

El método de Sanger, durante muchos años considerado el método de referencia (*gold standard*), produce secuencias de ADN de alta calidad con longitudes entre 500 y 1000 pares de bases. En este se utiliza una técnica enzimática de terminación de cadena donde los nucleótidos modificados

llamados *didesoxi-nucleótidos* (ddNTP) carecen de un grupo 3'-OH que le impida a la ADN polimerasa formar un enlace fosfodiéster entre el grupo 3'-OH libre del último nucleótido y el 5'-fosfato del siguiente, a fin de detener la adición de más nucleótidos y obtener, de este modo, secuencias de diferentes longitudes aleatorias (19).

En la secuenciación manual de Sanger, cada uno de los ddNTP (ddATP, ddTTP, ddGTP y ddCTP) son agregados en una reacción en cadena de polimerasa (PCR) diferente. La síntesis termina cuando se incorpora un ddNTP a una cadena de nucleótidos, separada mediante gel de electroforesis en su versión más básica. El fragmento más corto termina en el primer nucleótido desde el extremo 5' y, así sucesivamente, hasta establecer la secuencia de 5' a 3'. En contraste, en la secuenciación automatizada de Sanger, cada ddNTP se marca con un fluoróforo diferente, lo que permite mezclarlos en la misma reacción. Posteriormente, se lleva a cabo una electroforesis capilar y un computador, a través de un láser, excita cada fluoróforo para identificar cada ddNTP (20).

A pesar de algunas de sus limitaciones, como su alto consumo de tiempo (días) y elevados costos (~500 dólares por millón de bases + reactivos), debido a la necesidad de procedimientos adicionales para el aislamiento de fragmentos generalmente, por técnicas como PCR o clonación, el método de Sanger sigue siendo una herramienta

molecular útil para las pruebas genéticas, estudios de genética evolutiva, genómica funcional, identificación de variantes genéticas en diversas enfermedades, entre otros (16,19).

Secuenciación de segunda generación

Las tecnologías de secuenciación de siguiente generación facilitan la manera de secuenciar grandes cantidades de ADN. Se caracterizan por amplificar millones de lecturas en paralelo; generalmente, utilizan pozos individuales como soporte para las reacciones de secuenciación (19).

Estas tecnologías ofrecen mejor rendimiento, bajo costo y menor tiempo de corrida; sin embargo, presentan mayores tasas de error (tasa de error secuenciación por Roche 454: ~1%, SOLiD: ~5%, illumina: ~0,1%) con respecto a la secuenciación de Sanger de primera generación (tasa de error: ~0,001) (21) (tabla 1). Dentro de las plataformas de secuenciación de próxima generación más importantes se encuentran: Roche 454, Ion Torrent e Illumina, las cuales pueden usarse para obtener secuencias de genomas completos o restringirse a regiones genéticas de interés. La preparación de las librerías se realiza de manera análoga; pero las plataformas 454, SOLiD e Ion Torrent usan PCR en emulsión, en tanto que la plataforma Illumina utiliza PCR en fase sólida (16).

Secuenciación Roche 454

La plataforma 454 fue la primera tecnología de secuenciación de próxima generación implementada en el mercado. Esta combina la síntesis de ADN *in vitro* mediante PCR en emulsión (22) y la técnica de secuenciación por síntesis, denominada *pirosecuenciación* (23). Fue descrita por primera vez por Pal Nyren y su equipo, en 1987 (24). En 2005, fue comercializada por la empresa 454 de Life Sciences (25)B>, y en 2007, la compañía Roche adquirió la empresa. Sin embargo, dado su bajo rendimiento, la plataforma dejó de ser competitiva y comercializada en 2013 (26).

Durante la preparación de la librería, el ADN se fragmenta enzimáticamente por sonicación (24); después se incorporan adaptadores de doble cadena a los extremos de los fragmentos de longitud de 400-700 pb, mediante la acción de una ADN ligasa. Cada uno de estos fragmentos tendrá un adaptador complementario flanqueado en la perla del andamiaje. El adaptador localizado en el extremo opuesto servirá de anclaje de la ADN polimerasa y de inicio de la replicación. Una vez obtenida la librería, se desnaturalizan los fragmentos para obtener secuencias monocatenarias. El adaptador incorporado hibrida con el adaptador acoplado a la perla en una solución diluida que permite la inmovilización de una sola molécula de ADN en cada perla. Posteriormente, se coloca el conjunto de perlas en una emulsión de agua en

Tabla 1. Principales características de las plataformas de secuenciación

Ref.	Generación	Plataforma de secuenciación	Método de secuenciación	Longitud de lectura (pb)	Tasa de error (%)	Tiempo de corrida	Costo por millón de bases (dólares)	Ventajas	Desventajas
Metzker et al., 2010	Primera generación	Sanger	Terminación de cadena didesoxi	600-1000	0,001	~2h	~500	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> -Lecturas largas ~1000 pb <input type="checkbox"/> Baja tasa de error <input type="checkbox"/> No se requiere amplificación por PCR 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Costos altos, por necesidad de procedimientos adicionales, como clonación <input type="checkbox"/> Bajo rendimiento
		Roche 454	Química de pirosecuenciación	700	1	~24h	~8,57		
	SOLiD	Ligación secuencial de sondas de oligonucleótidos	2 × 60	5	~8 días	~0,11	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Alto rendimiento <input type="checkbox"/> Profundidad en las lecturas 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Lecturas más cortas que los obtenidos por Sanger (100-500 pb) 	
Derocles et al., 2018	Segunda generación	Ion Torrent	Síntesis por polimerasa	200	1	~2-4 h	~0,10	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Bajo costo y baja tasa de error <input type="checkbox"/> Rápido tiempo de respuesta a las ejecuciones 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Se requiere amplificación por PCR <input type="checkbox"/> Ensamblajes altamente fragmentados
		Illumina	MiSeq	Síntesis	2 × 300	0,1	4-5 h		
HiSeq	Síntesis		2 × 150	0,1	2-4 días	~0,03-0,15			
NovaSeq	Síntesis		2 × 150	0,1	16-36 h				
Kchouk et al., 2018	Tercera generación	PacBio	Secuenciación en tiempo real de una sola molécula (síntesis)	~10.000-15.000	13	20 min-4 h	~0,40-0,80	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Lecturas largas, >14 kb <input type="checkbox"/> En el caso de MinION, fácil portabilidad <input type="checkbox"/> No requiere amplificación 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Alta tasa de error

	Componente Morfológico					Componente Muscular					Componente Motor					Componente Cardiorrespiratorio				
	Saludable (%)	No saludable (%)	P valor	OR		Saludable (%)	No saludable (%)	P valor	OR		Saludable (%)	No saludable (%)	P valor	OR		Saludable (%)	No saludable (%)	P valor	OR	
				Lim inf	Lim sup				Lim inf	Lim sup				Lim inf	Lim sup				Lim inf	Lim sup
Nivel educativo padre																				
Ninguno-primaria-secundaria	75	69,9	0,62	0,27	2,19	60,9	75	*0,00	1,19	3,12	61,2	74,2	*0,01	1,11	2,97	66,9	26,1	0,15	0,87	2,24
Técnico tecnológico Universitario	25	30,1				39,1	25				38,8	25,8				33,1	26,1			
Forma de desplazamiento																				
Activo	55	60,2	0,64	0,32	1,07	59,1	60,3	0,84	0,60	1,50	57,3	61	0,51	0,53	1,37	63,5	55,9	0,15	0,88	2,12
Pasivo	45	39,8				40,9	39,7				42,7	39				36,5	44,1			

OR: Odds Ratio; Lim inf: Límite Inferior; Lim sup: Límite Superior; * p valor <0,05: Asociación estadísticamente significativa; estadístico de prueba utilizado: Chi cuadrado

Fuente: autores

aceite (emPCR), que contiene la mezcla de reacción de amplificación para aumentar clonalmente cada fragmento (25).

Una vez realizada la amplificación, se depositan las perlas en una placa de secuenciación que contiene aproximadamente 1,6 millones de pozos, de los cuales aproximadamente 450.000 presentan secuencias detectables, y 200.000, lecturas exitosas (27). La solución se diluye de tal manera que cada pozo de 75 pl contenga como máximo una perla para poder comenzar el proceso de secuenciación. Luego, la placa se coloca en una cámara de flujo a través del cual se difunden perpendicularmente los reactivos (25). Cuando el ddNTP correcto se incorpora, se detecta la señal de quimioluminiscencia generada por la liberación de una molécula de pirofosfato (21,22). En la reacción, la adenosina trifosfato, en presencia de APS (3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato), convierte el pirofosfato liberado en adenosina trifosfato, que reacciona con la

enzima luciferasa. Así, la luciferina se transforma en oxilciferina y emite una señal de luz. La señal es capturada mediante una cámara de fibra óptica (25) y la intensidad de la luz será proporcional a la cantidad de pirofosfato escindido (27) (figuras 1a y 1b).

Figura 1a. Secuenciación Roche 454

a) Preparación de la librería. Fragmentación del ADN para generar secuencias de longitud de 400-700 pb e incorporar adaptadores a los fragmentos obtenidos. b) Inmovilización-hibridación de adaptadores de los fragmentos de la librería con las secuencias complementarias de las perlas de andamiaje. c) Amplificación clonal de los fragmentos en las perlas suspendidas en una emulsión de agua en aceite (emPCR). d) Generación de la señal de quimioluminiscencia. La liberación de una molécula de pirofosfato desencadena la conversión de la luciferina a oxilciferina, generando una emisión de luz.

Figura 1. Métodos de secuenciación de segunda generación

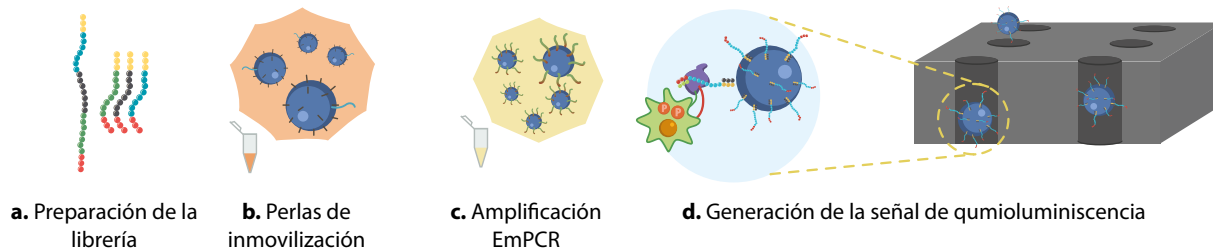


Figura 1. Métodos de secuenciación de segunda generación

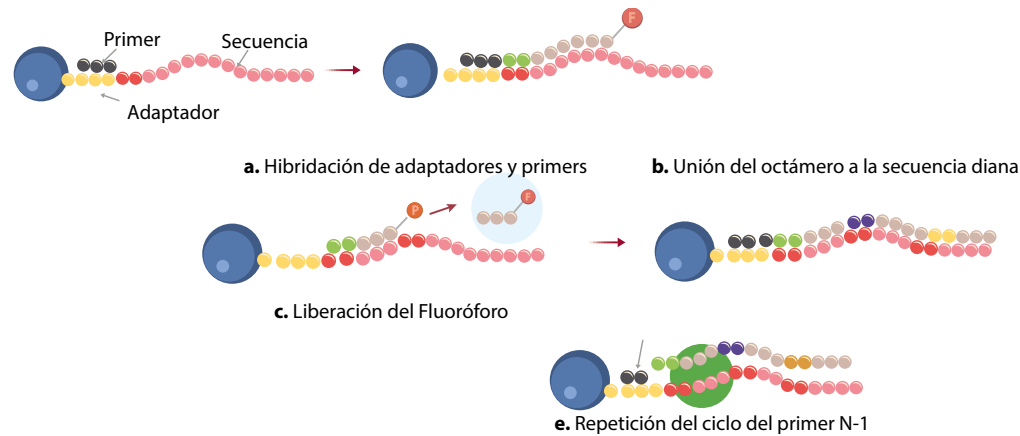


Figura 1b. Secuenciación por ligación (SOLiD). a) Hibridación de adaptadores y *primers*. Acoplamiento de los adaptadores a la perla de andamiaje e hibridación del cebador a la zona complementaria del adaptador. b) Unión del octámero a la secuencia diana. Hibridación de los octámeros obtenidos en la librería a las secuencias diana complementarias. c) Liberación del fluoróforo. Detección de la señal de fluorescencia determinada por las dos primeras bases del octámero acoplado. d) Proceso de elongación de la cadena blanco. e) Repetición del ciclo N-1. Continuación de la secuenciación a partir de cebadores de longitud N-1, N-2, etc.

La tecnología 454 de Roche fue capaz de secuenciar más de 25 millones de bases, con una precisión promedio del 96% para librerías genómicas en un

tiempo de corrida de 4 h (25). Fue usada comúnmente para secuenciación de genomas y para muestras de metagenomas (28). Se lograron ensamblajes *de novo*, es decir, sin genomas de referencia con coberturas del 96% y precisión del 99,06%. Adicionalmente, dentro de las ventajas de la pirosecuenciación no se requerían geles, marcadores fluorescentes o didesoxinucleótidos, lo que generaba una mayor rapidez, comparada con el método de Sanger. No obstante, presentó problemas con la determinación precisa de homopolímeros, debido a la dificultad para detectar la intensidad de luminiscencia conforme aumentaba la longitud de la secuencia. Por otra parte, su alta tasa de error (1%) y su elevado costo de secuenciación por millón de bases (~8,57 dólares) hicieron que la llegada de lecturas de 200-300 bp de MiSeq a un menor costo, junto con las lecturas de >8000 bp de PacBio, esencialmente, acabaran

con esta tecnología. Al final, la mayoría de los errores de esta plataforma fueron las inserciones o eliminaciones, que son mucho más difíciles de manejar, en comparación con los errores de sustitución que se presentan en la secuenciación de Illumina (24,27).

Secuenciación por ligación y detección de nucleótidos (SOLiD)

La plataforma SOLiD realiza secuenciación masiva de fragmentos en paralelo (29). Fue adquirida por Applied Biosystems Instrument, en 2006 (30), y posteriormente fue comercializada por Life Technologies Corporation (31).

Para la preparación de la librería se procede de manera similar a la descrita en la plataforma Roche 454 (véase figura 1a). El ADN es cortado en fragmentos de 80-130 pb (32) y los fragmentos obtenidos son adaptados en las posiciones 5' y 3' con secuencias complementarias para ser hibridadas a perlas paramagnéticas. Aproximadamente, 120M de perlas son utilizadas y colocadas en una emulsión para la amplificación de las secuencias, y al finalizar la secuenciación, el 60% de las perlas iniciales generarán secuencias de buena calidad (33,34).

La plataforma maneja una librería de sondas de 8 nucleótidos marcadas con fluoróforos. En total, se utilizan 4 fluoróforos diferentes para generar

la señal de fluorescencia que representará la combinación de dos nucleótidos. Dadas las 16 posibles combinaciones, se utiliza una técnica denominada espacio-color para la codificación de la señal y la determinación de la posición cada nucleótido (35). Un iniciador se acopla a la platinilla blanco para comenzar la secuenciación, el octámero se une y en cada paso de replicación la sonda se libera produciendo fluorescencia. Así, se deja el extremo 5' libre para continuar con la elongación. Este procedimiento se repite durante 10 ciclos continuos. Después de culminada la primera ronda, el producto obtenido de la extensión es degradado, para dar paso al mismo proceso con una sonda de longitud N-1. Ello permite conocer las posiciones faltantes de la anterior amplificación, y de esta manera el proceso se repite con sondas de longitud N-2, N-3 y así sucesivamente hasta determinar la totalidad de la cadena (35) (figura 1b). Se ha empleado en el análisis de expresión, splicings (corte y empalme de ARN), análisis de polimorfismos y de genomas completos (33). Genera 80-360 Gbp de datos por corrida, con longitudes de las lecturas de 75-85 bp (29). La precisión puede alcanzar un 99,99%; sin embargo, los tiempos de corrida son muy largos (~8 días). Desafortunadamente, emplea más de una semana para el procesamiento y genera lecturas de longitudes muy cortas $\sim 2 \times 60$ pb, lo que la hace inadecuada para muchas aplicaciones (36).

Secuenciación por Illumina

La plataforma Illumina, que actualmente ocupa una gran parte del mercado de la secuenciación de próxima generación y que implica la fragmentación aleatoria de ADN y la ligación de fragmentos de ADN mediante adaptadores presentes en una lámina, se describió entre 2006 y 2008 (37,38). Esta metodología se basa en la secuenciación por síntesis de la cadena complementaria, amplificación en puente y detección a partir de fluorescencia de nucleótidos (39,40).

Su baja tasa de error $<1\%$, comparada con la secuenciación de Pacific Biosciences (12%-15%) y Oxford Nanopore Technology (5%-20%), junto con una cobertura de secuencia mayor ("secuenciación masiva en paralelo"), es una gran ventaja de esta tecnología (19). Durante cada ciclo se adiciona una mezcla de cuatro nucleótidos (adenina, guanina, timina y citocina), individualmente marcados con un fluoróforo específico para ese tipo

de base y bloqueados en el 3' deoxinucleótido (dNTP). Posteriormente, cada base insertada se determina mediante microscopía de fluorescencia de reflexión interna total, que utiliza de dos a cuatro canales láser (41).

Los fragmentos de ADN están ligados a adaptadores que, después de la desnaturalización, se inmovilizan en una lámina que contiene adaptadores complementarios tanto directos como reversos. Posteriormente, cada fragmento monocatenario crea una estructura de puente que, gracias a una mezcla de reactivos de PCR compuesta por cebadores, cuatro nucleótidos terminadores reversibles cada uno marcado con un fluoróforo y el ADN polimerasa, inicia la amplificación por PCR y genera 100-200 millones de grupos clonales de amplificación (figura 2). Los recientes ajustes de química avanzada han permitido lecturas finales emparejadas de hasta 2×300 pb de cada fragmento de ADN (42).

Figura 2. Secuenciación por síntesis - Illumina

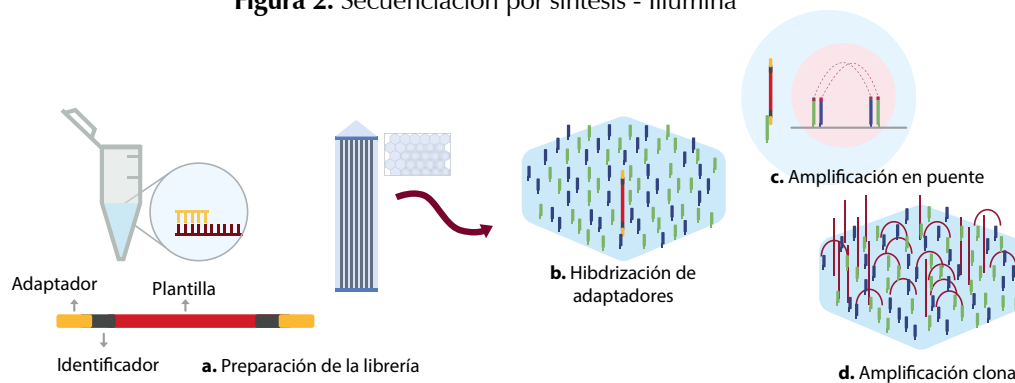


Figura 2. Secuenciación por síntesis (Illumina).

a) Adición de adaptadores e identificadores a la plantilla de ADN, preparación de la librería. b) Hibridización de adaptadores: se adicionan las plantillas de ADN a la celda de flujo y ello permite hibridar el adaptador a los oligos complementarios en la celda. c) Amplificación en puente: una polimerasa crea la secuencia complementaria del fragmento hibridado, la hebra se dobla y el segundo adaptador se une a otro oligo complementario para amplificar en puente. d) Amplificación clonal: generación de grupos de amplificación o amplificación clonal.

La plataforma Illumina tiene una alta tasa de precisión (>99,5%), dada la química de terminador reversible que permite que cada ciclo se complete minimizando la incorporación incorrecta de cada base, lo que mejora la precisión, la cobertura de la secuencia consenso y el llamado de polimorfismos que afectan un solo nucleótido, para obtener datos precisos a muy alto rendimiento y bajo costo (~0,03-0,15). Esto hace que este tipo de secuenciación sea menos susceptible a los errores de homopolímeros observados en plataformas como Roche 454 o Ion Torrent (39).

Sin embargo, algunas de las desventajas de la secuenciación Illumina son los ensamblajes altamente fragmentados, sobre todo los ensamblajes *de novo*, debido a la dificultad de resolver

secuencias repetitivas (43), la disminución de la señal y una tasa de error bruto del 1%-1,5% (42) (véase tabla 1).

Secuenciación por síntesis (Ion Torrent)

La plataforma Ion Torrent es el primer método de secuenciación por síntesis con detección electroquímica. Traduce la información del cambio de pH generado durante la síntesis en información digital, en lugar de utilizar sistemas ópticos para detectar la señal de secuenciación (44,45). La tecnología fue lanzada al mercado en 2010 por Life Technologies, los inventores de Roche 454 (46), y a partir de ahí ha sido muy utilizada, debido al rápido procesamiento de las lecturas (47).

La secuenciación es dirigida hacia las celdas de un microchip que contiene sensores electrónicos que permiten detectar iones de hidronio para generar la señal de secuenciamiento (31). Existen dos secuenciadores que utilizan la tecnología Ion Torrent: el chip PGM (Ion Personal Genome Machine), que utiliza un promedio de 11,1 M sensores, y el Ion Protón, que contiene más de 165 M de sensores (48).

La preparación de la librería es similar a la de Roche 454 (véase figura 1). El ADN es fragmentado hasta obtener secuencias de 200-400 pb y se realiza el ligamiento de los adaptadores, lo que permite la unión a las perlas, las cuales se colocan

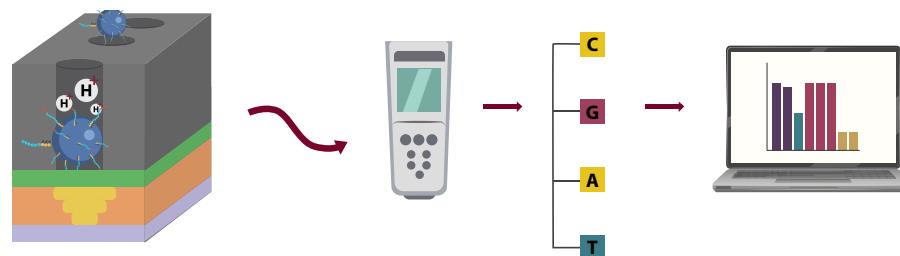
posteriormente en una emulsión para la reacción de amplificación del fragmento (31,49). En esta plataforma no se incorporan fluoróforos para visualizar la secuenciación; el ensamblaje es con nucleótidos sin modificar, utilizando como señal el cambio en el pH de la solución, que es detectado electrónicamente por un transistor, dada la liberación de un ion hidronio. La detección se genera con el clivaje del pirofosfato y la liberación de un átomo de hidrógeno en la posición 3' tras la incorporación de un nucleótido (50). El sistema normaliza las señales y reconoce el voltaje correspondiente a cada nucleótido (31,49) (figura 3).

Figura 3. Secuenciación Ion Torrent. a) Amplificación en chip semiconductor: la amplificación de los fragmentos ligados a las perlas de andamiaje libera iones de hidronio. b) Lectura del potencial de iones de hidrógeno: el chip semiconductor contiene sensores electrónicos que permiten detectar los iones hidronios liberados, debido a la incorporación de un nucleótido. c) Procesamiento y análisis datos: el sistema normaliza los

datos y detecta una señal específica para cada uno de los nucleótidos.

El sistema Ion Protón es una tecnología que genera secuencias de alta calidad, utiliza tiempos cortos de corrida, es fácilmente accesible y económico (50). Se ha utilizado en estudios metagenómicos, caracterización microbiana y estudios de cáncer (51). El dispositivo Ion Protón presenta una buena tasa de rendimiento, ya que genera aproximadamente 10 G de datos y 80 M de lecturas, con un promedio de longitud de lectura de 200 bp en 4 h (31,52). Por otro lado, el PGM produce de 70 Mbp a 2 Gbp (0,5-0,7 M lecturas de 200 a 400 bp en un tiempo de 2-5 h), dependiendo del chip (31,53). Se observa mejor calidad y costos en la plataforma Ion Protón que la PGM; sin embargo, en los datos de secuenciación resultantes se observan inserciones asociadas a repeticiones de homopolímeros de un solo nucleótido (49,54) y se han obtenido tasas de error de inserción y eliminación de secuencias del 1,5% (53).

Figura 3. Secuenciación Ion Torrent.



a. Amplificación en chip semi-conductor b. Lectura de potencial de iones Hidrógeno c. Procesamiento y análisis datos

Secuenciación de tercera generación

En 2004 comenzó el desarrollo de las tecnologías de secuenciación de tercera generación, que generan secuencias de más de 1000 pb. Estas utilizan como plantilla una molécula sencilla de ADN que es secuenciada en tiempo real (SMRT, por sus siglas en inglés), sin requerir pasos de limpieza entre las lecturas (55,56). Así, las tecnologías de secuenciación de tercera generación evitan una preparación extensiva de la muestra y contribuyen a disminuir el costo y a incrementar la velocidad de secuenciación (57).

Tecnología de Molécula Única en Tiempo Real (SMRT®)

La primera secuenciación en tiempo real fue desarrollada por Jonas Korlach y Stephen Turner, en la Universidad de Cornell, en 2004, con el objetivo de crear un microscopio con mayor eficacia que cualquiera de las tecnologías de secuenciación disponibles hasta el momento. La secuenciación SMRT, de Pacific Bio Sciences, inmoviliza directamente la polimerasa, induciendo un aumento de la velocidad de procesamiento de la enzima (58). Esta tecnología se caracteriza por la detección de la señal mediante fluorescencia, el procesamiento de fragmentos largos, los ciclos cortos de lectura y los bajos costos, comparada con otras plataformas (59).

El chip de secuenciación SMRT contiene 150.000 micropocillos ZMW (Zero-Mode-Waverguide) que permiten la observación directa de la elongación de la cadena de ADN (60). Los ZMW están fabricados en una película de metal de dióxido de silicio, tienen un diámetro de 100 nm y un volumen de detección de fluorescencia de 20 zeptolitros (10^{-21} L) (59).

En cada pozo se lleva a cabo la secuenciación por síntesis de una sola molécula (59), no obstante las fallas en el proceso de anclaje de la polimerasa sobre la base del pozo o del anclaje de la molécula de ADN a la enzima, que generan que solo 35.000-70.000 de los pozos utilizados arrojen lecturas (60).

En cada ZMW se difunde una hebra de ADN, denominada en inglés *SMRTbell*. La plantilla es una hebra de doble cadena circular previamente flanqueada con adaptadores monocatenarios en forma de horquilla. La polimerasa inmovilizada en la base del pozo reconoce el sitio de unión a la horquilla y permite comenzar la replicación (61).

Dada la característica circular del SMRTbell, se pueden realizar múltiples pases de replicación de una molécula, teniendo en cuenta el rendimiento y la vida útil de la polimerasa (60,62). El tiempo de residencia de la polimerización en el sitio activo ZMW depende de la velocidad de catálisis (63). Los desoxinucleótidos trifosfato (dNTP) son modificados con la

inserción de distintos fluoróforos, de tal manera que no se interfiera o se detenga el proceso de replicación. La señal de fluorescencia se enlaza al fosfato terminal de los dNTP, mientras la ADN polimerasa induce el clivaje del enlace α - β -fosforilo para liberar el grupo pirofosfato unido al fluoróforo (64). La asignación de la señal o base llamada se obtiene por la fluorescencia detectada en el volumen delimitado por el ZMW, mediante un sistema óptico confocal que identifica moléculas individuales del fluoróforo (62,65,66) (figura 4).

Figura 4. Secuenciación SMRT (PacBio). a) Chip de secuenciación SMRT: contiene 150.000 micropocillos ZMW. Cada micropozo permite la reacción de secuenciación de una sola cadena. b) Anclaje de SMRTbell a la enzima polimerasa: hibridación de la hebra de ADN de doble cadena circular flanqueada con adaptador en forma de horquilla a la polimerasa inmovilizada en el pozo.

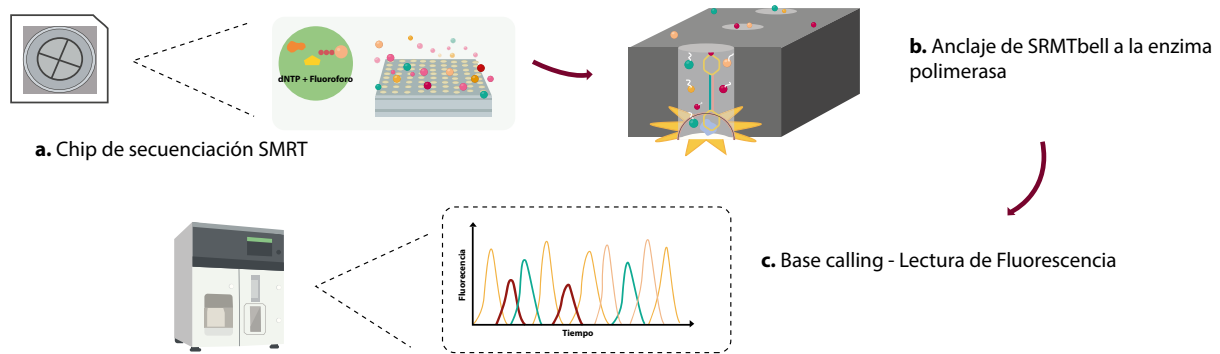
Una vez anclada, da inicio a la amplificación y se genera la señal de fluorescencia con la inserción de nucleótidos modificados con fluoróforos. c) *Base calling*: lectura de la señal obtenida mediante un sistema de detección confocal.

La secuenciación PacBio proporciona lecturas largas. La última tecnología implementada PacBio Sequel maneja lecturas promedio mayores a 10 kb con longitudes superiores a 60 kb y el rendimiento por celda es de 0,5-1 mil millones de bases; sin embargo, esta tecnología maneja una alta tasa de error (13%), comparada con tecnologías de secuenciación de segunda generación (véase tabla 1) (67).

Secuenciación Oxford Nanopore Technology

El primer boceto de secuenciación por nanoporos (25 de junio de 1989), desarrollado por David Deamer, George Church y Daniel Branton,

Figura 4. Secuenciación SMRT (PacBio)



muestra el dibujo de 3 bases de una cadena de ADN que atraviesan un nanoporo bajo la aplicación de voltaje, donde cada base afecta la corriente iónica y permite determinar las secuencias de las bases (68). La secuenciación de nanoporos se distingue de otros enfoques, ya que en este una hebra larga de ADN pasa a través de un poro de proteína estabilizado en una membrana de polímero, sobre la cual se coloca un voltaje que detecta cambios de corriente iónica a medida que un nucleótido atraviesa el poro, sin necesidad de síntesis activa de ADN (69).

Similar a la secuenciación de segunda generación, se requiere la preparación de una biblioteca que consta de la reparación de ADN o producto de PCR para formar extremos romos, la adición de colas poli-A en los extremos 3' y la adición de adaptadores. Generalmente, las bibliotecas tienen dos adaptadores: el líder, en forma de Y, y otro en forma de horquilla, o adaptador HP. Las

proteínas motoras son las encargadas de guiar el ADN a través del nanoporo, donde la hebra monocatenaria inicia su paso por el adaptador Y en el extremo 5', seguida de la hebra complementaria, dirigida por la proteína motora del adaptador de horquilla.

Se aplica un voltaje a través de la membrana y, posteriormente, a medida que pasa el ADN, por el poro se genera un cambio de flujo de corriente iónica, que permite identificar cada base en tiempo real. Si solo es leída la información de una hebra de ADN, se denomina *lectura 1 dimensional*, lo que ofrece un mayor rendimiento; sin embargo, si se leen las dos hebras, se denomina *lectura 2 dimensional*, que representa una mayor calidad de secuencia (43) (figura 5). La celda del secuenciador MinION contiene 2048 nanoporos que se pueden controlar en grupos de 512 nanoporos mediante un circuito, con lo cual se secuencian 512 moléculas de ADN simultáneamente (70).

Figura 5. Secuenciación Oxford Nanopore-MinION

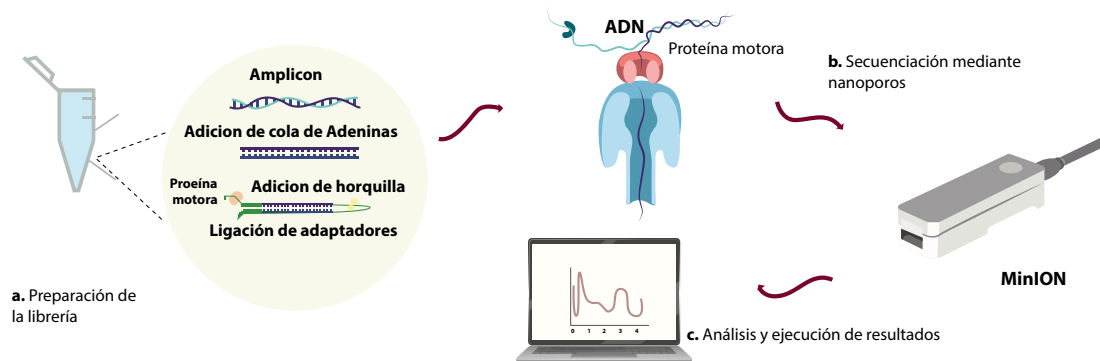


Figura 5. Secuenciación Oxford Nanopore-MinION. a) Preparación de la librería: adición de cola de adeninas a la hebra molde de ADN junto con los adaptadores de horquilla. b) Secuenciación mediante nanoporos: el ADN pasa a través del nanoporo y genera un cambio de flujo de corriente iónica. c) Análisis y ejecución de resultados.

El secuenciador MinION de Oxford Nanopore tiene un costo aproximado de 1000 dólares, incluido el dispositivo y los reactivos iniciales, un valor relativamente bajo con respecto a otros instrumentos de secuenciación masiva en paralelo. Por otra parte, su peso oscila entre 90 y 100 gr y mide aproximadamente $3,3 \times 10,5 \times 2,3$ cm; esto lo hace ser un dispositivo portátil, veloz y asequible, que se puede conectar a cualquier computador (69). Tales características lo hacen atractivo para una gran comunidad científica (70,71).

Una de las principales desventajas de los secuenciadores de lectura larga es que el secuenciador de nanoporos tiene una tasa de error de entre el 5% y el 38%, que varía según la preparación de la biblioteca y el tipo de molécula (69,72). Sin embargo, Oxford Nanopore ha estado trabajando en mejorar la química de secuenciación y el *software* de llamado de base, que con ayuda de las nuevas herramientas bioinformáticas mejora la identidad de lectura secuenciada (73).

Aplicaciones de las tecnologías de secuenciación

Un mayor conocimiento de la biología humana y del desarrollo de enfermedades mediante la caracterización de marcadores biológicos, incluidos genes o proteínas, o el estudio de sus modificaciones, ya sea por factores internos o externos, ha ayudado a la comprensión de patologías y su adherencia o resistencia a diferentes tratamientos (74,75).

Las tecnologías de secuenciación han traído innumerables avances biomédicos. En cuanto a la genómica, estas tecnologías incursionaron en el cribado neonatal, diagnóstico de enfermedades hereditarias, análisis de genes para la identificación de polimorfismos de nucleótido único, inserciones y deleciones y variaciones en el número de copias, discapacidades intelectuales y enfermedades crónicas (76-78). Así mismo, han aumentado la sensibilidad y eficacia de pruebas genéticas para enfermedades mendelianas, enfermedades raras, detección de mutaciones y defectos en el genoma, asociados con el desarrollo de cáncer, la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo (79,80).

Estas herramientas, además, ayudan a los médicos a tomar mejores decisiones en cuanto al diagnóstico y tratamiento de distintas enfermedades. Es el caso de la invención en tratamientos

con anticuerpos monoclonales, como trastuzumab y pertuzumab, dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2, un receptor de tirosina quinasa transmembrana de 185 kDa codificado por el gen ERBB2 (cromosoma 17q12) en pacientes con cáncer de mama y cáncer gástrico (81).

Otros estudios realizados con herramientas de secuenciación de ADN han logrado avances médicos en el cáncer gástrico, donde se encontraron mutaciones somáticas involucradas en la aparición y progresión de estos tumores (80,82). Es el caso de mutaciones en el gen CDH1, responsables del desarrollo de cáncer gástrico difuso hereditario temprano, al igual que mutaciones SMAD4 o BMPR1A en la poliposis gastrointestinal y PTEN en el síndrome de Cowden (83-85). Otras aplicaciones en cáncer resaltan los avances generados con tecnologías de secuenciación, como en el diagnóstico y tratamiento de cáncer de pulmón (86), cáncer colorrectal (87,88), cáncer prostático avanzado (89), neoplasias de células B como mieloma múltiple (90), entre otras patologías.

En cuanto al transcriptoma que abarca el estudio del ARN, a través de la funcionalidad reguladora de genes (72,91), las tecnologías de secuenciación de ADN han tenido un gran auge en los últimos años (92). Avances en técnicas de secuenciación como PacBio SMS y Oxford Nanopore permiten estudiar completamente secuencias de

ADN complementario de longitud completa sin la necesidad de fragmentar el ADN, como ocurre en la secuenciación por Illumina, porque se elimina la necesidad de hacer ensamblaje, lo que identifica transcripciones completas (93).

Las aplicaciones de transcriptómica incluyen el estudio genético del carcinoma hepatocelular (94), la evaluación de la plasticidad tumoral e interacciones estromales en la metástasis cerebral y la confirmación de la regulación al alza de genes que miden la metástasis cerebral como SERPINI1 y L1CAM, que informan sobre características transcriptómicas de células tumorales (95), análisis de la expresión cuantitativa de genes y variantes genéticas relacionados con la diabetes tipo 2, glucemia alterada en ayunas (96,97), asociación del índice de masa corporal con los perfiles transcriptoma de adipocitos viscerales humanos en el cáncer colorrectal (98), transcriptómica del virus del papiloma humano como biomarcador de citología cervical de alto grado (99) o análisis de transcriptoma de verrugas inducidas por el virus del papiloma humano (100). Otros estudios han permitido la identificación de biomarcadores en etapa temprana y descubrir objetivos terapéuticos para el desarrollo de nuevas terapias.

Por último, es importante destacar que el uso de estas tecnologías para la secuenciación del genoma completo constituye una herramienta poderosa para comprender la dinámica de trans-

misión de los brotes. Es el caso de los estudios realizados para controlar la transmisión del SARS-CoV-2, los cuales permiten comprender de forma más precisa los patrones de transmisión y apoyan la toma de decisiones en el ámbito de salud pública (101).

Fundamentados en lo anterior, Oude Munnink et al. et al. (102) describieron la incursión del SARS-CoV-2 en los Países Bajos, por medio de un enfoque de secuenciación basado en amplicones. Ello reveló que el antepasado más reciente de los virus que circulaban en los Países Bajos se remonta a finales de enero y principios de febrero; además, se reportaron casos relacionados con viajes y un número creciente de casos locales que proporcionaron un apoyo adicional a la toma de decisiones y restricciones (101). Por otra parte, en un estudio más reciente que utilizó la secuenciación del genoma completo de los brotes en 16 granjas de visones, reportó que el 68% de los residentes de la granja evaluados, empleados o contactos, tenían evidencia de infección por SARS-CoV-2, lo que demostró la transmisión del SARS-CoV-2 de animal a humano dentro de las granjas de visones (103).

En Colombia, López-Álvarez et al. (104) reportaron la secuencia del genoma de un aislado del coronavirus 2 del SARS-CoV-2, obtenido de frotis nasofaríngeo de un paciente con síntomas de la enfermedad que estaba infectado en Cali

(Colombia), usando Oxford Nanopore-MinION. El análisis demostró 7 mutaciones, en comparación con el genoma de referencia y la agrupación del aislamiento Cali-01 y Bogota-78390 en el clado G; mientras que el aislado Antioquia-79256 permaneció en el clado S.

Estos y otros estudios demuestran la importancia de combinar el análisis epidemiológico con la secuenciación profunda del genoma viral mediante herramientas de secuenciación de segunda o tercera generación, para entender la propagación del SARS-CoV-2 y obtener conocimientos fundamentales sobre la dinámica mutacional y las propiedades de transmisión. Ello permitirá contribuir al esfuerzo internacional en curso para rastrear y comprender la pandemia del SARS-CoV-2 (105).

DISCUSIÓN

Los métodos de secuenciación han revolucionado nuestra comprensión de la biología humana en los últimos 40 años. A medida que avanza la tecnología, estos serán más rápidos y precisos, con tasas de error mucho más bajas y con una reducción en la formación de artefactos, a un costo mucho menor (19). Las ventajas de la secuenciación de siguiente generación, como la construcción *in vitro* de la librería de secuenciación, amplificación clonal de moléculas de ADN, asignación de códigos de barras a cada muestra (también llamado proceso de multiplexación), estabilidad,

rendimiento y gran velocidad permitirá a los investigadores estudiar sistemas biológicos de una manera mucho más precisa (42).

En la actualidad, la aparición de técnicas que pasan moléculas de ADN a través de poros muy pequeños de membranas biológicas mediante la ayuda de proteínas motoras o mediante la implementación de tecnologías de sensor de estado sólido que utiliza sustratos de metal con poros nanométricos ofrecerán nuevas oportunidades de secuenciación de ADN en tiempo real, de forma portátil y rápida que ofrezcan diagnósticos oportunos para la prevención y tratamiento de enfermedades que aquejan a la población (19).

En el ámbito biomédico, estas tecnologías de secuenciación fortalecen los enfoques de la medicina moderna, en cuanto a la predicción y prevención de enfermedades. Las complejas preguntas de tipo genómico en las nuevas investigaciones exigen una mayor profundidad de información en la secuenciación rápida de genomas completos, secuenciación con alta profundidad de regiones objetivo del genoma, análisis de factores epigenéticos (como metilaciones de ADN en todo el genoma), estudios de la diversidad microbiana o en el medio ambiente, estudios de enfermedades genéticas raras no diagnosticadas, entre otros, que las tecnologías tradicionales no logran abarcar (11).

Como se mencionaba, estas tecnologías traen consigo avances y resultados prometedores; sin embargo, es importante resaltar que generan volúmenes de datos muy altos (aproximadamente Roche 454: 15 GB; Illumina: 1 TB, y SOLiD: 15 TB), lo que les plantea a los investigadores grandes desafíos, en cuanto al uso y procesamiento de datos, pues se requiere un sistema de almacenamiento y procesamiento mayor. Los análisis basados en puntajes Phred para rechazar lecturas de baja calidad, la alineación y el ensamblaje de lecturas cortas son sustancialmente más difíciles que para los datos obtenidos por Sanger, por lo cual una gran cantidad de *softwares* se han puesto a disposición de la comunidad científica, a pesar de que sus características varían con la aplicación. Actualmente, se están implementando diversas herramientas para análisis de datos de secuenciación de segunda y tercera generación que les saquen el máximo provecho a la cantidad de datos obtenidos, lo cual deriva en grandes retos para el campo de la bioinformática (106-108).

Así mismo, el futuro de la secuenciación genómica parece enfrentar desafíos adicionales, entre los que se incluyen la capacidad de integrar un conjunto grande de técnicas en una sola plataforma, que revolucione de una manera positiva los grandes conjuntos de datos de la biología moderna, masivamente paralelos y de alto rendimiento, a fin de ofrecerles una oportunidad a diversos equipos interdisciplinarios, como médicos,

científicos, bioinformáticos, matemáticos, biólogos, estadísticos, entre otros, para formular y generar enfoques en el tratamiento de diversas patologías, entre ellas el cáncer, con una mayor apropiación en la medicina clínica (109).

Las investigaciones en las cuales se generan grandes cantidades de datos genotípicos y fenotípicos que se pueden vincular con los participantes individuales de un estudio plantean una serie de cuestiones éticas (110) en tres áreas principales: privacidad, consentimiento informado y devolución de resultados (111).

Las instituciones o investigadores que utilizan tecnologías de secuenciación deberán asegurarse de que existan medidas de seguridad y almacenamiento adecuadas para la gran cantidad de datos; deberán estar atentos a la necesidad de obtener un consentimiento informado, basándose principalmente en la comunicación de beneficios y riesgos al participante; deberán estar atentos a proteger a los participantes del estudio de posibles usos indebidos o repercusiones perjudiciales de sus datos genómicos, y deberán tener en cuenta las preferencias del individuo con respecto a la recepción de resultados. Todo esto sugiere que aún existe un largo camino por recorrer, en cuanto a los aspectos éticos del uso de secuenciación genómica y manipulación de gran cantidad de datos por parte de los científicos o personal de la salud (112).

CONCLUSIÓN

Las tecnologías de siguiente generación han traído consigo un gran avance en el estudio de los sistemas biológicos; sin embargo, grandes desafíos serán el diseño de algoritmos para el análisis adecuado de los datos, la incorporación de costos más asequibles y el logro de mejores tiempos de corrida, con una menor tasa de error.

La disminución de los costos, la mejora de las plataformas y de los softwares para el análisis de los datos de secuenciación de próxima generación, junto con la accesibilidad para su uso, no solo llevará al desarrollo de herramientas analíticas importantes para el procesamiento de datos obtenidos, sino también al abordaje de una amplia aplicabilidad, especialmente para datos clínicos y de diagnóstico de enfermedades en el campo biomédico, porque ayudarán a los científicos y clínicos a resolver desafíos biológicos con la apertura de conocimientos para el planteamiento de nuevas terapias.

Finalmente, con el uso de tecnologías de secuenciación también se podrán rastrear los orígenes y comprender la evolución de los agentes infecciosos, investigar la propagación y las cadenas de transmisión de los brotes, facilitar el desarrollo de pruebas de diagnóstico molecular (eficaces y rápidas) y contribuir a la búsqueda de tratamientos y vacunas oportunas.

LIMITACIONES DEL TRABAJO

Algunos de los artículos seleccionados no presentaban acceso abierto para su lectura, por lo cual fueron de difícil consulta. La gran cantidad de datos e información relevante asociada al tema de investigación conlleva extender la presentación de esta revisión.

AGRADECIMIENTOS

Los autores queremos agradecer a la Universidad de Boyacá, por su apoyo en esta trayectoria, y a la Dra. Marina Muñoz, PhD, por sus valiosos aportes en la construcción de este artículo.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran financiación de la Universidad de Boyacá de los medios necesarios para llevar a cabo este artículo de revisión.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Mattick JS, Dziadek MA, Terrill BN, Kaplan W, Spigelman AD, Bowling FG, et al. The impact of genomics on the future of medicine and

health. *Med J Aust.* 2014;201(1):17-20. <https://doi.org/10.5694/mja13.10920>

2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Thiele J, editores. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4.^a ed. Ginebra: IARC Publications; 2017. p. 885-7. <https://doi.org/10.1002/9781118853771.ch51>

3. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Barta SK, Bejar R, Bennett JM, et al. Myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2017;15(1):60-87. <https://doi.org/10.6004/jccn.2017.0007>

4. Inaba H, Shinozawa K, Amano K, Fukutake K. The genetic analysis of hemophilia a: the application of next-generation sequencing in the analysis of causative variants deep inside the intron of the F8 gene. *Blood.* 2016;128(22):1393. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.1393.1393>

5. Goodeve AC, Pavlova A, Oldenburg J. Genomics of bleeding disorders. *Haemophilia.* 2014;20:50-3. <https://doi.org/10.1111/hae.12424>

6. Collins FS, McKusick VA. Implications of the human genome project for medical science. *JAMA.* 2001;285:540-4. <https://doi.org/10.1001>

- jama.285.5.540
7. Pereira R, Oliveira J, Sousa M. Bioinformatics and computational tools for next-generation sequencing analysis in clinical genetics. *J Clin Med*. 2020;9(1):132-50. <https://doi.org/10.3390/jcm9010132>
 8. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409(6822):860-921. <https://doi.org/10.1038/35057062>
 9. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291:13-51. <https://doi.org/10.1126/science.1058040>
 10. Wetterstrand KA. DNA sequencing costs: data [internet]. National Human Genome Research Institute. Disponible en: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/DNA-Sequencing-Costs-Data>
 11. Laurentino S, Heckmann L, Di Persio S, Li X, zu Hörste GM, Wistuba J, et al. High-resolution analysis of germ cells from men with sex chromosomal aneuploidies reveals normal transcriptome but impaired imprinting. *Clin Epigenetics*. 2019;213(11):127. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0720-3>
 12. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977 Dec;74(12):54-67. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463>
 13. Lander ES. Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature*. 2011;470:187-97. <https://doi.org/10.1038/nature09792>
 14. Tripp S, Grueber M. Economic impact of the human genome project [internet]. Battelle Memorial Institute, Technology Partnership Practice; 2011 may. Disponible en: <https://www.battelle.org/docs/default-source/misc/battelle-2011-misc-economic-impact-human-genome-project.pdf?sfvrsn=6>
 15. Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, Bemben LA, et al. Erratum: Corrigendum: genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature*. 2006;441:120-45. <https://doi.org/10.1038/nature04726>
 16. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: the history of sequencing DNA. *Genomics*. 2016;107:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2015.11.003>
 17. Shendure J, Balasubramanian S, Church GM, Gilbert W, Rogers J, Schloss JA, et al. DNA sequencing at 40: past, present and

- future. *Nature*. 2017;550:345-53. <https://doi.org/10.1038/nature24286>
18. Maxam AM, Gilbert W. A new method for sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977 Feb;74(2):560-4. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.2.560>
 19. Slatko BE, Gardner AF, Ausubel FM. Overview of next-generation sequencing technologies. *Current Protocols in Molec. Biol*. 2018;122:59. <https://doi.org/10.1002/cpmb.59>
 20. França LT, Carrilho E, Kist TB. A review of DNA sequencing techniques. *Q Rev Biophys*. 2002;35:169-200. <https://doi.org/10.1017/S0033583502003797>
 21. Morozova O, Marra MA. Applications of next-generation sequencing technologies in functional genomics. *Genomics*. 2008;92:55-64. <http://doi.org/10.1016/j.ygeno.2008.07.001>
 22. Ronaghi M, Karamohamed S, Pettersson B, Uhlén M, Nyrén P. Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Anal Biochem*. 1996;242:84-9. <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0432>
 23. Nyrén P, Lundin A. Enzymatic method for continuous monitoring of inorganic pyrophosphate synthesis. *Anal Biochem*. 1985;151:504-9. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(85\)90211-8](https://doi.org/10.1016/0003-2697(85)90211-8)
 24. Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD. Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. *Clin Chem*. 2009;55:641-58. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.112789>
 25. Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, Bemben LA, et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature*. 2005;437:376-80. <https://doi.org/10.1038/nature03959>
 26. Nyrén P, Pettersson B, Uhlén M. Solid phase DNA minisequencing by an enzymatic luminometric inorganic pyrophosphate detection assay. *Anal Biochem*. 1993;208:171-5. <https://doi.org/10.1006/abio.1993.1024>
 27. Huse SM, Huber JA, Morrison HG, Sogin ML, Welch DM. Accuracy and quality of massively parallel DNA pyrosequencing. *Genome Biol*. 2007;8:143. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-7-r143>
 28. Sogin ML, Morrison HG, Huber JA, Welch DM, Huse SM, Neal PR, et al. Microbial diversity in the deep sea and the underexplored "rare biosphere". *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:15-20. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605127103>

29. Valouev A, Ichikawa J, Tonthat T, Stuart J, Ranade S, Peckham H, et al. A high-resolution, nucleosome position map of *C. elegans* reveals a lack of universal sequence-dictated positioning. *Genome Res.* 2008;18(7):51-63. <https://doi.org/10.1101/gr.076463.108>
30. Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol.* 2008;26(10):1135-45. <https://doi.org/10.1038/nbt1486>
31. Kulski JK. Next-generation sequencing—an overview of the history, tools, and “Omic” applications. En: Kulski J, editor. *Next generation sequencing: advances, applications and challenges.* IntechOpen; 2016. p. 3-60. <https://doi.org/10.5772/61964>
32. Shirota M, Kinoshita K. Discrepancies between human DNA, mRNA and protein reference sequences and their relation to single nucleotide variants in the human population. *Database.* 2016;baw 124. <https://doi.org/10.1093/database/baw124>
33. Cloonan N, Forrest A, Kolle G, Gardiner B, Faulkner GJ, Brown MK, et al. Stem cell transcriptome profiling via massive-scale mRNA sequencing. *Nat Methods.* 2008;5:6-9. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1223>
34. Li H, Homer N. A survey of sequence alignment algorithms for next-generation sequencing. *Brief Bioinform.* 2010;11:473-83. <https://doi.org/10.1093/bib/bbq015>
35. Garrido-Cárdenas JA, García-Maroto F, Álvarez-Bermejo JA, Manzano-Agugliaro F. DNA sequencing sensors: an overview. *Sensors.* 2017;17:588-590. <https://doi.org/10.3390/s17030588>
36. Barba M, Czosnek H, Hadidi A. Historical perspective, development and applications of next-generation sequencing in plant virology. *Viruses.* 2014;6:106-36. <https://doi.org/10.3390/v6010106>
37. Fedurco M, Romieu A, Williams S, Lawrence I, Turcatti G. BTA, a novel reagent for DNA attachment on glass and efficient generation of solid-phase amplified DNA colonies. *Nucleic Acids Res.* 2006;34(3):6-10. <https://doi.org/10.1093/nar/gnj023>
38. Turcatti G, Romieu A, Fedurco M, Tairi A-P. A new class of cleavable fluorescent nucleotides: synthesis and optimization as reversible terminators for DNA sequencing by synthesis. *Nucleic Acids Res.* 2008;36:25-34. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn021>

39. Bentley DR, Balasubramanian S, Swerdlow HP, Smith GP, Milton J, Brown CG, et al. Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. *Nature*. 2008;456:53-9. <https://doi.org/10.1038/nature07517>
40. Adessi C, Matton G, Ayala G, Turcatti G, Mermod J-J, Mayer P, et al. Solid phase DNA amplification: characterisation of primer attachment and amplification mechanisms. *Nucleic Acids Res*. 2000;28:12-8. <https://doi.org/10.1093/nar/28.20.e87>
41. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature Rev Gen*. 2016;17:333-40. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49>
42. Cao Y, Fanning S, Proos S, Jordan K, Srikumar S. A review on the applications of next generation sequencing technologies as applied to food-related microbiome studies. *Front Microbiol*. 2017;8:18-29. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01829>
43. Lu H, Giordano F, Ning Z. Oxford Nanopore MinION sequencing and genome assembly. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2016;14(5):265-79. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.05.004>
44. Rothberg JM, Hinz W, Rearick TM, Schultz J, Mileski W, Davey M, et al. An integrated semiconductor device enabling non-optical genome sequencing. *Nature*. 2011;475:348-52. <https://doi.org/10.1038/nature10242>
45. Bragg LM, Stone G, Butler MK, Hugenholtz P, Tyson GW. Shining a light on dark sequencing: characterising errors in Ion Torrent PGM data. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(4):e1003031. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003031>
46. Rusk N. Torrents of sequence. *Nat Methods*. 2010;8:44-58. <https://doi.org/10.1038/nmeth.f.330>
47. Magierowski S. Ion torrent in a little detail [internet]. 2014 julio 6 [citado 2020 abr 8]. Disponible en: <http://www.cse.yorku.ca/~magiero/Pubs/iontorrent.pdf>
48. Kim S, Jung H, Han SH, Lee S, Kwon J, Kim MG, et al. Comparison of two high-throughput semiconductor chip sequencing platforms in noninvasive prenatal testing for Down syndrome in early pregnancy. *BMC Med Gen*. 2016;9:22. <https://doi.org/10.1186/s12920-016-0182-9>
49. Quail MA, Smith M, Coupland P, Otto TD, Harris SR, Connor TR, et al. A tale of three next generation sequencing platforms: comparison

- of Ion Torrent, Pacific Biosciences and Illumina MiSeq sequencers. *BMC Genomics*. 2012;13:341-9. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-341>
50. Merriman B, D Team IT, Rothberg JM. Progress in ion torrent semiconductor chip based sequencing. *Electrophoresis*. 2012;33(23):3397-417. <https://doi.org/10.1002/elps.201200424>
51. Hsiao Y-P, Lu C-T, Chang-Chien J, Chao W-R, Yang J-J. Advances and applications of Ion Torrent personal genome machine in cutaneous squamous cell carcinoma reveal novel gene mutations. *Materials*. 2016;9:464-78. <https://doi.org/10.3390/ma9060464>
52. Chen S, Li S, Xie W, Li X, Zhang C, Jiang H, et al. Performance comparison between rapid sequencing platforms for ultra-low coverage sequencing strategy. *PLoS One*. 2014;9:3-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092192>
53. Wang Y, Wen Z, Shen J, Cheng W, Li J, Qin X, et al. Comparison of the performance of Ion Torrent chips in noninvasive prenatal trisomy detection. *J Hum Genet*. 2014;59:393-406. <https://doi.org/10.1038/jhg.2014.40>
54. Marine RL, Magaña LC, Castro CJ, Zhao K, Montmayeur AM, Schmidt A, et al. Comparison of Illumina MiSeq and the Ion Torrent PGM and S5 platforms for whole-genome sequencing of picornaviruses and caliciviruses. *J Virol Methods*. 2020;280:113865. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2020.113865>
55. McCarthy A. Third generation DNA sequencing: pacific biosciences' single molecule real time technology. *Chem Biol*. 2010;17:675-86. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.07.004>
56. Harris TD, Buzby PR, Babcock H, Beer E, Bowers J, Braslavsky I, et al. Single-molecule DNA sequencing of a viral genome. *Science*. 2008;320(5872):106-9. <https://doi.org/10.1126/science.1150427>
57. Schadt EE, Turner S, Kasarskis A. A window into third-generation sequencing. *Hum Mol Genet*. 2010;19:227-40. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq416>
58. Korlach J, Bjornson KP, Chaudhuri BP, Cicero RL, Flusberg BA, Gray JJ, et al. Real-time DNA sequencing from single polymerase molecules. *Methods Enzymol*. 2010;472:431-55. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(10\)72001-2](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(10)72001-2)

59. Pacific Bioesciences Technology Backgrounder. Pacific biosciences develops transformative DNA sequencing technology [internet]. 2008 nov 24 [citado 2020 may 5]. Disponible en: https://www.ndsu.edu/pubweb/~mcclean/plsc411/Pacific%20Biosciences-technology_backgrounder.pdf
60. Rhoads A, Au KF. PacBio sequencing and its applications. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015;13(5):278-89. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.08.002>
61. Travers KJ, Chin C-S, Rank DR, Eid JS, Turner SW. A flexible and efficient template format for circular consensus sequencing and SNP detection. *Nucleic Acids Res*. 2010;38:159-65. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq543>
62. Boldogkői Z, Moldován N, Balázs Z, Snyder M, Tombácz D. Long-read sequencing—a powerful tool in viral transcriptome research. *Trends Microbiol*. 2019;27:578-92. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.01.010>
63. Metzker ML. Sequencing technologies—the next generation. *Nat Rev Genet*. 2010;11:31-46. <https://doi.org/10.1038/nrg2626>
64. Korlach J, Bibillo A, Wegener J, Peluso P, Pham TT, Park I, et al. Long, processive enzymatic DNA synthesis using 100% dye-labeled terminal phosphate-linked nucleotides. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(9):1072-82. <https://doi.org/10.1080/15257770802260741>
65. Foquet M, Samiee KT, Kong X, Chauduri BP, Lundquist PM, Turner SW, et al. Improved fabrication of zero-mode waveguides for single-molecule detection. *J Appl Phys*. 2008;103:34-8. <https://doi.org/10.1063/1.2831366>
66. Lundquist PM, Zhong CF, Zhao P, Tomaney AB, Peluso PS, Dixon J, et al. Parallel confocal detection of single molecules in real time. *Opt Lett*. 2008;33(9):1026-8. <https://doi.org/10.1364/OL.33.001026>
67. Weirather JL, de Cesare M, Wang Y, Piazza P, Sebastiano V, Wang X-J, et al. Comprehensive comparison of Pacific Biosciences and Oxford Nanopore Technologies and their applications to transcriptome analysis. 2017;6:100. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10571.2>
68. Deamer D, Akeson M, Branton D. Three decades of nanopore sequencing. *Nat Biot*. 2016;34:518. <https://doi.org/10.1038/nbt.3423>
69. Kono N, Arakawa K. Nanopore sequencing: review of potential applications in functional genomics. *Dev Growth Differ*. 2019;61(5):316-26. <https://doi.org/10.1111/dgd.12608>

70. Quick J, Ashton P, Calus S, Chatt C, Gossain S, Hawker J, et al. Rapid draft sequencing and real-time nanopore sequencing in a hospital outbreak of Salmonella. *Genom Biol.* 2015;16:114. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0677-2>
71. Judge K, Harris SR, Reuter S, Parkhill J, Peacock SJ. Early insights into the potential of the Oxford Nanopore MinION for the detection of antimicrobial resistance genes. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(10):2775-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv206>
72. Raphael BJ, Hruban RH, Aguirre AJ, Moffitt RA, Yeh JJ, Stewart C, et al. Integrated genomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 2017;32:185-203. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.07.007>
73. Jain M, Olsen HE, Paten B, Akeson M. The Oxford Nanopore MinION: delivery of nanopore sequencing to the genomics community. *Genom Biol.* 2016;17:239. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1103-0>
74. Gibney E, Nolan C. Epigenetics and gene expression. *Heredity.* 2010;105:4-13. <https://doi.org/10.1038/hdy.2010.54>
75. Bohacek J, Mansuy IM. Epigenetic inheritance of disease and disease risk. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38:220-36. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.110>
76. Haraksingh RR, Snyder MP. Impacts of variation in the human genome on gene regulation. *J Mol Biol.* 2013;425(21):3970-7. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.07.015>
77. Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP. Genomics, intellectual disability, and autism. *N Engl J Med.* 2012;366(8):733-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1114194>
78. Botkin JR, Belmont JW, Berg JS, Berkman BE, Bombard Y, Holm IA, et al. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet.* 2015 Jul 2;97(1):6-21. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.05.022>
79. Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, et al. Genetics of type 1 diabetes: what's next? *Diabetes.* 2010;59:1561-71. <https://doi.org/10.2337/db10-0076>
80. Claussnitzer M, Cho JH, Collins R, Cox NJ, Dermitzakis ET, Hurles ME, et al. A brief history of human disease genetics. *Nature.* 2020;577:179-89. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1879-7>

81. Beigh MM. Next-generation sequencing: the translational medicine approach from “bench to bedside to population”. *Medicin*. 2016;3:14. <https://doi.org/10.3390/medicines3020014>
82. Ross DS, Zehir A, Cheng DT, Benayed R, Nafa K, Hechtman JF, et al. Next-generation assessment of human epidermal growth factor receptor 2 (ERBB2) amplification status: clinical validation in the context of a hybrid capture-based, comprehensive solid tumor genomic profiling assay. *J Mol Diagn*. 2017;19(2):244-54. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.09.010>
83. Pan X, Ji X, Zhang R, Zhou Z, Zhong Y, Peng W, et al. Landscape of somatic mutations in gastric cancer assessed using next-generation sequencing analysis. *Oncol Lett*. 2018;16:4863-70. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9314>
84. Colvin H, Yamamoto K, Wada N, Mori M. Hereditary gastric cancer syndromes. *Surg Oncol Clin*. 2015;24(4):765-77. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.06.002>
85. Luo W, Fedda F, Lynch P, Tan D. CDH1 gene and hereditary diffuse gastric cancer syndrome: Molecular and histological alterations and implications for diagnosis and treatment. *Front Pharmacol*. 2018;9:1421. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01421>
86. Nemtsova MV, Kalinkin AI, Kuznetsova EB, Bure IV, Alekseeva EA, Bykov II, et al. Clinical relevance of somatic mutations in main driver genes detected in gastric cancer patients by next-generation DNA sequencing. *Sci Rep*. 2020;10:1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57544-3>
87. Zhang Y, Shen W-X, Zhou L-N, Tang M, Tan Y, Feng C-X, et al. The value of next-generation sequencing for treatment in non-small cell lung cancer patients: the observational, real-world evidence in China. *Bio Med Res. Int*. 2020;20:20. <https://doi.org/10.1155/2020/9387167>
88. Zhou W, Xu J, Zhao Y, Sun Y. SAG/RBX2 is a novel substrate of NEDD4-1 E3 ubiquitin ligase and mediates NEDD4-1 induced chemosensitization. *Oncotarget*. 2014;5:67-76. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2246>
89. Wang Y, Liu H, Hou Y, Zhou X, Liang L, Zhang Z, et al. Performance validation of an amplicon-based targeted next-generation sequencing assay and mutation profiling of 648 Chinese colorectal cancer patients. *Virchows Archiv*. 2018;472:959-68. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2359-4>
90. Suh J, Jeong CW, Choi S, Ku JH, Kim HH, Kim KS, et al. Targeted next-generation sequencing for locally advanced prostate cancer in the Korean

- population. *Investig Clin Urol.* 2020;61:127-35. <https://doi.org/10.4111/icu.2020.61.2.127>
91. Bolli N, Genuardi E, Ziccheddu B, Martello M, Oliva S, Terragna C. Next-generation sequencing for clinical management of multiple myeloma: ready for prime time? *Front Oncol.* 2020;10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00189>
92. Abeshouse A, Ahn J, Akbani R, Ally A, Amin S, Andry CD, et al. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell.* 2015;163:1011-25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.025>
93. Lightbody G, Haberland V, Browne F, Taggart L, Zheng H, Parkes E, et al. Review of applications of high-throughput sequencing in personalized medicine: barriers and facilitators of future progress in research and clinical application. *Brief Bioinf.* 2019;20:1795-811. <https://doi.org/10.1093/bib/bby051>
94. Wang B, Olson A, Kumar V, Ware D. Reviving the transcriptome studies: an insight into the emergence of single-molecule transcriptome sequencing. *Front Genet.* 2019;10:384. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00384>
95. Jin Y, Lee WY, Toh ST, Tennakoon C, Toh HC, Chow PK-H, et al. Comprehensive analysis of transcriptome profiles in hepatocellular carcinoma. *J Transl Med.* 2019;17:1-16. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2025-x>
96. Wingrove E, Liu ZZ, Patel KD, Arnal-Estapé A, Cai WL, Melnick M-A, et al. Transcriptomic hallmarks of tumor plasticity and stromal interactions in brain metastasis. *Cell Rep.* 2019;27:1277-92. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.085>
97. Jenkinson CP, Göring HH, Arya R, Blangero J, Duggirala R, DeFronzo RA. Transcriptomics in type 2 diabetes: bridging the gap between genotype and phenotype. *Genom Data.* 2016;8:25-36. <https://doi.org/10.1016/j.gdata.2015.12.001>
98. Cui Y, Chen W, Chi J, Wang L. Comparison of transcriptome between type 2 diabetes mellitus and impaired fasting glucose. *Med Sci Mon Int Med J Exp Clin Res.* 2016;22:4699. <https://doi.org/10.12659/msm.896772>
99. Del Cornò M, Baldassarre A, Calura E, Conti L, Martini P, Romualdi C, et al. Transcriptome profiles of human visceral adipocytes in obesity and colorectal cancer unravel the effects of body mass index and polyunsaturated fatty acids on genes and biological processes related to tumorigenesis. *Front Immunol.* 2019;10:265. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00265>




100. Pérot P, Biton A, Marchetta J, Pourcelot A-G, Nazac A, Marret H, et al. Broad-range papillomavirus transcriptome as a biomarker of papillomavirus-associated cervical high-grade cytology. *J Mol Diagn.* 2019;21:768-81. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.04.010>
101. Al-Eitan LN, Tarkhan AH, Alghamdi MA, Al-Qarqaz FA, Al-Kofahi HS. Transcriptome analysis of HPV-induced warts and healthy skin in humans. *BMC Med genomics.* 2020;13:1-10. <https://doi.org/10.1186/s12920-020-0700-7>
102. Munnink BBO, Nieuwenhuijse DF, Stein M, O'Toole A, Haverkate M, Mollers M, et al. Rapid SARS-CoV-2 whole-genome sequencing and analysis for informed public health decision-making in the Netherlands. *Nat Med.* 2020;26-11:1802. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0997-y>
103. Munnink BBO, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, Molenaar RJ, Munger E, Molenkamp R, et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science.* 2020;371(6525):172-7. <https://doi.org/10.1126/science.abe5901>
104. Munnink BBO, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, Molenaar RJ, Munger E, Molenkamp R, et al. Jumping back and forth: anthropozoonotic and zoonotic transmission of SARS-CoV-2 on mink farms. *bioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.01.277152>
105. López-Álvarez D, Parra B, Cuéllar WJ. Genome sequence of SARS-CoV-2 isolate Cali-01, from Colombia, obtained using Oxford Nanopore MinION sequencing. *Microbiol Resour Announc.* 2020;9:26. <https://doi.org/10.1128/MRA.00573-20>
106. Popa A, Genger J-W, Nicholson MD, Penz T, Schmid D, Aberle SW, et al. Genomic epidemiology of superspreading events in Austria reveals mutational dynamics and transmission properties of SARS-CoV-2. *Sci Transl Med.* 2020;12:573. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe2555>
107. Derocles SA, Bohan DA, Dumbrell AJ, Kitson JJ, Massol F, Pauvert C, et al. Biomonitoring for the 21st century: integrating next-generation sequencing into ecological network analysis. *Adv Ecol Res.* 2018;58:1-62. <https://doi.org/10.1016/bs.aecr.2017.12.001>
108. Kchouk M, Elloumi M. An error correction and de novo assembly approach for nanopore reads using short reads. *Curr Bioinform.* 2018;13:241-52. <https://doi.org/10.2174/1574893612666170530073736>

109. Castiblanco J. A primer on current and common sequencing technologies. En: Autoimmunity: from bench to bedside [internet]. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario; 2013 [citado 2020 jul 22]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459463/>
110. García-García G, Baux D, Faugère V, Moclyn M, Koenig M, Claustres M, et al. Assessment of the latest NGS enrichment capture methods in clinical context. *Sci Rep.* 2016;6:1-8. <https://doi.org/10.1038/srep20948>
111. Foster MW, Sharp RR. Ethical issues in medical-sequencing research: implications of genotype–phenotype studies for individuals and populations. *Hum Mol Genet.* 2006;15:45-9. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl049>
112. Martinez-Martin N, Magnus D. Privacy and ethical challenges in next-generation sequencing. *Exp Rev Precis Med Drug Develop.* 2019;4:95-10. <https://doi.org/10.1080/23808993.2019.1599685>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons
Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

Utilidad de los índices de oxigenación en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia respiratoria. Revisión narrativa

Adriana Sofía Valero Ortiz¹ , Sandra Patricia Corredor Gamba¹ ,
Clara Lizeth Palencia Mojica² , Nubia Yalile Castro Chaparro³ 

RESUMEN

Introducción: los índices de oxigenación son indispensables para evaluar el estado de oxigenación, así como para diagnosticar y clasificar la insuficiencia respiratoria.

Objetivo: analizar la literatura relacionada con la utilidad de los índices de oxigenación Kirby y de saturación en pacientes adultos y pediátricos en unidades de cuidado intensivo con insuficiencia respiratoria.

Método: revisión bibliográfica disponible en las bases de datos Science Direct, Scopus, OVID, Medline y Proquest. Revisión de 20 tesis alineadas con literatura gris, con la ventana de observación 2010-2020. Para seleccionar la información se aplicó la guía *Critical Appraisal Skills Programme* en español. Se incluyeron 47 artículos originales y 9 tesis, que superaron el 75% de los criterios evaluados. Se excluyeron 30 estudios correspondientes a revisiones de tema y de caso, así como 10 tesis de pregrado en licenciaturas relacionadas con el cuidado de la salud.

Resultados: la utilidad de los índices de oxigenación en insuficiencia respiratoria en pacientes adultos y pediátricos en cuidado intensivo corresponde a la correlación entre el índice de Kirby y la relación entre saturación parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno como marcador de oxigenación, seguido de la utilización de estos para predicción de mortalidad. En menor proporción, establecen el fracaso de la ventilación mecánica y un diagnóstico temprano del síndrome de dificultad respiratoria.

Conclusiones: según los estudios, el índice de saturación se usa como sustituto en la evaluación de la oxigenación, gravedad de la patología y marcador pronóstico de mortalidad en insuficiencia respiratoria tanto en pacientes adultos como en pediátricos.

Palabras clave: oxigenación; insuficiencia respiratoria; cuidado intensivo; índice; mortalidad.

¹ Universidad de Boyacá (Tunja, Colombia).

² Fundación Universitaria Iberoamericana FUNIBER (Bogotá, Colombia).

³ Hospital Universitario San Rafael de Tunja (Colombia).

Autora de correspondencia: Adriana Sofía Valero Ortiz. Correo electrónico: svalero9@uniboyaca.edu.co

Citar este artículo así:

Valero Ortiz AS, Corredor Gamba SP, Palencia Mojica CL, Castro Chaparro NY. Utilidad de los índices de oxigenación en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia respiratoria: revisión narrativa. Rev Investig Salud Univ Boyacá. 2020;7(2):173-194. doi: <https://doi.org/10.24267/23897325.517>

Usefulness of oxygenation indices in adult and pediatric patients with respiratory failure. Narrative review

ABSTRACT

Introduction: Indispensable oxygenation indices to evaluate oxygenation status, diagnosis and classification of respiratory failure.

Objective: To analyze the literature related to the usefulness of Kirby oxygenation and saturation indices in adult and pediatric patients in intensive care units with respiratory failure.

Method: Bibliographic review available in the databases Science Direct, Scopus, OVID, Medline, and Proquest, review of 20 theses aligned to gray literature, with observation window 2010-2020. For the selection of the information the Spanish *Critical Appraisal Skills Programme* guide was applied. Forty-seven original articles and 9 theses were included, exceeding 75% of the evaluated criteria; 30 studies corresponding to reviews of topics and case reviews; also 10 undergraduate theses in health care related degrees were excluded.

Results: The usefulness of the oxygenation indexes in respiratory failure in adult and pediatric patients in intensive care corresponds to the correlation between the Kirby index and the relationship between partial oxygen saturation and the inspired oxygen fraction as a marker of oxygenation, followed by the use of these for predicting mortality. To a lesser extent they establish failure of mechanical ventilation and early diagnosis of respiratory distress syndrome.

Conclusions: According to the studies, the saturation index is used as a substitute in the evaluation of oxygenation, severity of the pathology and prognostic marker of mortality in respiratory failure in both adult and pediatric patients.

Keywords: oxygenation; respiratory failure; intensive care; index; mortality.

Utilidade dos índices de oxigenação em pacientes adultos e pediátricos com insuficiência respi-ratória. Revisão narrativa

RESUMO

Introdução: os índices de oxigenação são essenciais para avaliar o estado da oxigenação, bem como para diagnosticar e classificar a insuficiência respiratória.

Objetivo: analisar a literatura relacionada à utilidade dos índices de oxigenação e saturação de Kirby em pacientes adultos e pediátricos internados em unidades de terapia intensiva com insuficiência respiratória.

Método: revisão bibliográfica disponível nas bases de dados Science Direct, Scopus, OVID, Medline e Proquest. Revisão de 20 teses alinhadas com a literatura cinza, com a janela de observação 2010-2020. Para selecionar as informações, foi aplicado o guia do Critical Appraisal Skills Programme em espanhol. Foram incluídos 47 artigos e 9 teses, que ultrapassaram 75% dos critérios avaliados. Foram excluídos 30 estudos correspondentes a revisões de temas e casos, além de 10 teses de graduação em cursos relacionadas à saúde.

Resultados: a utilidade dos índices de oxigenação na insuficiência respiratória em pacientes adultos e pediátricos em terapia intensiva corresponde à correlação entre o índice de Kirby e a relação entre a saturação parcial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio como marcador de oxigenação, seguida do uso de estes para previsão de mortalidade. Em menor grau, eles estabelecem a falha da ventilação mecânica e um diagnóstico precoce da síndrome do desconforto respiratório.

Conclusões: de acordo com os estudos, o índice de saturação é utilizado como substituto na avaliação da oxigenação, gravidade da patologia e marcador prognóstico de mortalidade por insuficiência respiratória em pacientes adultos e pediátricos.

Palavras-chave: oxigenação; insuficiência respiratória; cuidado intensivo; índice; mortalidade.

INTRODUCCIÓN

Para evaluar el estado de oxigenación de los pacientes que se encuentran en estado crítico con insuficiencia respiratoria se cuenta con los índices de oxigenación, los cuales permiten conocer el diagnóstico, el seguimiento, el grado de severidad de la insuficiencia y el manejo clínico integral de los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo adulto y pediátrico.

Clínicamente, dos pruebas funcionales establecen el estado de oxigenación en un individuo: la primera es la gasometría arterial, una prueba invasiva que determina la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y que al relacionarla con la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2), permite determinar el grado de hipoxemia; la segunda es la oximetría de pulso, que no es invasiva y censa el porcentaje de saturación de oxígeno (SpO_2), y al relacionarla con la FiO_2 ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$), evalúa la oxigenación del paciente. Según la revisión del estado de arte, en la última década se ha incrementado la utilización de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y la relación porcentaje de $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ para analizar la función pulmonar, ya que se consideran uno de los índices usados de manera rutinaria en la evaluación clínica del paciente crítico (1,2).

Los índices de oxigenación más utilizados en cuidado intensivo adulto y pediátrico son: Kirby ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), índice de oxigenación e índice de

saturación, el cual corresponde a la relación $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$, que se han estudiado como predictores de hipoxemia, fracaso en la extubación, ventilación mecánica y predicción de mortalidad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) (3-6); además, como parámetros para evaluar la oxigenación, optimizar el soporte ventilatorio mecánico y establecer un pronóstico de supervivencia (7-11).

Desde el punto de vista fisiológico, en el paciente críticamente enfermo se evidencian alteraciones ventilatorias y de oxigenación que influyen en su morbimortalidad, lo cual debe tratarse de forma rápida con estrategias terapéuticas del cuidado respiratorio, como oxigenoterapia de bajo y alto flujo, aerosolterapia y soporte ventilatorio no invasivo e invasivo, si está indicado, de acuerdo con la severidad de la insuficiencia respiratoria. La estancia hospitalaria prolongada, al igual que el soporte ventilatorio invasivo, genera alteraciones en la mecánica respiratoria, con aumento del trabajo de los músculos, incremento del consumo de oxígeno y, por ende, del trabajo respiratorio, lo que favorece la fatiga muscular y, con ello, el destete fallido (12,13).

En función de lo señalado, se consideró relevante llevar a cabo una revisión narrativa de la literatura sobre los estudios que se han elaborado desde el enfoque clínico, en las áreas de cuidado intensivo adulto y pediátrico, en los últimos 10 años, con

énfasis en la utilidad de estos índices para evaluar el estado de oxigenación de los pacientes ingresados, así como para evidenciar que se ha utilizado más el índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en el manejo de la insuficiencia y que en menor frecuencia de uso se encuentra el índice de saturación $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$, dado que la mayoría de estudios refiere que existe una asociación lineal entre estos dos; además de considerarse útiles como predictores de mortalidad, extubación, gravedad y pronóstico en insuficiencia respiratoria.

De esta manera, la evaluación de la oxigenación a través del índice de saturación $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ como parámetro no invasivo refleja de forma rápida el grado de hipoxemia indirecta y permite clasificar la severidad de la oxigenación en trastornos pulmonares agudos (14).

De acuerdo con lo descrito, el objetivo de esta revisión narrativa se centró en el análisis de la evidencia clínica relacionada con la utilidad de utilidad de los índices de oxigenación Kirby y de saturación en pacientes adultos y pediátricos en unidades de cuidado intensivo con insuficiencia respiratoria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Desde una perspectiva narrativa y crítica, se indagó en ocho bases de datos internacionales: Science Direct, Scopus, OVID, Medline, Proquest,

Pubmed, SciELO y Redalyc. Cuatro investigadores con experiencia clínica del cuidado crítico adulto y pediátrico llevaron a cabo la revisión de 80 artículos publicados, además de 20 tesis de doctorado, maestría o especialidad en cuidado crítico y neumología (considerada como literatura gris), con una ventana de tiempo comprendida entre 2010 y 2020, en tres etapas. La primera se realizó en dos meses, efectuando una búsqueda sistemática de los estudios y aplicando la estrategia de búsqueda estandarizada y aplicable a todos los índices: “fallo respiratorio”, “índices de oxigenación” y “cuidado intensivo”, incluidos en el MeSH, DeCs y conectores. De igual manera, se recurrió a la búsqueda de descriptores no controlados, es decir, de términos que aun cuando no están indexados en las bases anteriores, son relevantes para la identificación de estudios. Entre estos se incluyeron: $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, predictores, mortalidad y correlación.

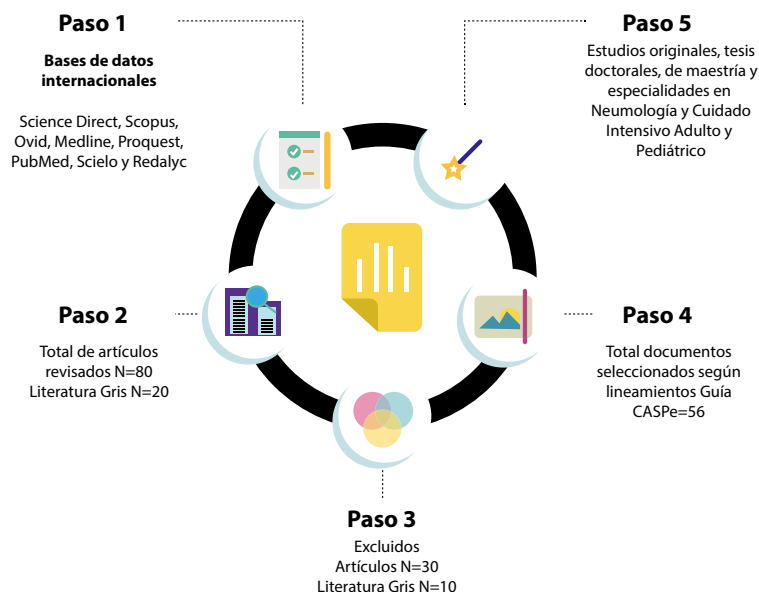
La segunda etapa, con una duración de un mes, estuvo constituida por la selección de los estudios, aplicando la guía en español propuesta por la Critical Appraisal Skills Programme, según los siguientes criterios: 1) que refirieran de manera clara el enfoque clínico de los índices de oxigenación en pacientes adultos y pediátricos, 2) que reportaran resultados aplicados en pacientes adultos y pediátricos en unidades de cuidado intensivo 3) que especificaran de manera clara la utilidad de los índices de oxigenación en la

insuficiencia respiratoria y 4) que hubieran sido publicados en los últimos 10 años. Una vez aplicada la guía, se sistematizó la información de acuerdo con las categorías de análisis tratadas en los artículos.

De la segunda etapa resultaron 56 documentos de interés en la temática, que superaron el 75% de los criterios evaluados con la lista de verificación (figura 1): título, autores, año de publicación, tipo de estudio, revista, objetivos, metodología, variables y conclusiones, y generaron, así, la tercera etapa, con duración de tres meses, donde se analizaron cuatro apartados principales: 1) ca-

racterización de las publicaciones, 2) utilidad de la PaO_2/FiO_2 y SpO_2/FiO_2 en pacientes pediátricos en cuidado intensivo, 3) utilidad de la PaO_2/FiO_2 y SpO_2/FiO_2 en pacientes adultos en cuidado intensivo y 4) la PaO_2/FiO_2 y la SpO_2/FiO_2 como predictores de mortalidad en cuidado intensivo. De los 56 documentos revisados, según el enfoque de investigación, la mayoría correspondieron a prospectivos transversales y longitudinales descriptivos, además de la literatura gris, los cuales soportaron la revisión narrativa y evidenciaron la utilidad de estos índices de oxigenación en la población adulta y pediátrica con insuficiencia respiratoria.

Figura 1. Artículos seleccionados para la revisión narrativa



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez efectuada la búsqueda en las bases de datos, se analizaron 80 artículos y 20 documentos de literatura gris, de los cuales 56 documentos cumplieron con los criterios evaluados.

Entre los países de mayor producción científica en el tema, se destacan Estados Unidos, Japón, Cuba, España, India, Ecuador, Guatemala y Colombia. Según la clasificación internacional y nacional de revistas homologadas según Min-Ciencias, 32 se enfocan en el ámbito del cuidado intensivo adulto, y 18, en el área pediátrica.

En el contexto clínico, la monitoría ventilatoria utiliza los índices de oxigenación, y uno de los más utilizados es el índice de Kirby (PaO_2/FiO_2), también útil en la predicción de hipoxemia en disfunción pulmonar aguda. Así mismo, actualmente se ha incrementado la utilidad del índice de saturación (SpO_2/FiO_2), el cual permite monitorear la oxigenación de manera indirecta y no invasiva. Una vez ejecutada la revisión, se evidenció que la mayoría de los estudios se han desarrollado en los pacientes adultos y pediátricos en cuidado intensivo, por lo cual su uso se hace evidente en la evaluación del estado de oxigenación y como predictor de mortalidad en estos pacientes. A continuación, se presenta la descripción de los resultados de acuerdo con el análisis generado.

Utilidad de la PaO_2/FiO_2 y SpO_2/FiO_2 en pacientes pediátricos en cuidado intensivo

De acuerdo con la revisión de la literatura, frente al uso de la PaO_2/FiO_2 y SpO_2/FiO_2 , se evidencia su utilidad para establecer el estado de oxigenación, la mortalidad y la extubación exitosa en pacientes pediátricos con insuficiencia respiratoria, la cual es más susceptible de presentación en este tipo de pacientes, dadas las diferencias fisiológicas con los adultos, representadas en menor reserva metabólica, menor respuesta a la hipoxemia e hipercapnia y menor diámetro de la vía aérea. Ello genera mayor aumento de la resistencia y diferencias en el desarrollo muscular, con menor número de fibras musculares tipo I que llevan a mayor fatiga. De esta manera, el uso de este tipo de índices para establecer el diagnóstico y el manejo terapéutico precoz se consideran medidas fundamentales para prevenir o tratar la insuficiencia respiratoria (9,15,16).

Se investigó el beneficio potencial de utilizar una medida no invasiva de oxigenación para calcularla como una alternativa a la medición invasiva estándar, representada por el índice de mortalidad pediátrica, y se halló que los valores derivados se asociaron de forma significativa con la mortalidad en la unidad de cuidado intensivo, y que cuando fueron utilizadas todas las mediciones de SpO_2/FiO_2 disponibles, los valores derivados, como un único predictor, discriminaron

moderadamente entre muerte y supervivencia en un subgrupo de pacientes (17). Los hallazgos realizados por Slater et al. (10), Bravo et al. (18) y Hammond et al. (19) generaron el análisis que permitió evaluar la validez del uso de mediciones no invasivas para la predicción de mortalidad. El hallazgo fue una asociación significativa entre una variable derivada de la relación SpO_2/FiO_2 y la mortalidad en todos los niños ingresados a la unidad de cuidado intensivo.

La puntuación del riesgo de mortalidad pediátrica evidencia una relación estadísticamente significativa entre los valores promedio, lo que constituye una valiosa información sobre el estado actual, la evolución del paciente y, eventualmente, la relación entre su riesgo y el nivel de tratamiento empleado. Palanca Arias (20), Lobeto Prieto et al. (21) y Murcia Sánchez (22) determinaron que los pacientes sometidos a ventilación mecánica que fallecieron tuvieron un índice de oxigenación alto, lo cual vaticina que predice la mortalidad al igual que la relación PaO_2/FiO_2 y confirma lo planteado por la literatura revisada. Esto coincide con lo descrito por Karbing et al. (23), quienes plantean que el índice de Kirby es un método adecuado para evaluar la oxigenación pulmonar en pacientes con insuficiencia respiratoria, válido además por Seeley et al. (24) y Tawfik et al. (25), como una medida del intercambio anormal de gases. En la actualidad, múltiples autores lo utilizan como un parámetro para evaluar el estado de oxigenación

y, de esta forma, optimizar el soporte ventilatorio mecánico más adecuado de acuerdo con el trastorno presente en el paciente pediátrico.

Kim et al. (26) tomaron los índices de oxigenación y compararon la reclasificación basada en los datos medidos 24 horas después del diagnóstico con la clasificación inicial de síndrome de dificultad respiratoria, lo que permitió evidenciar un progreso en las primeras 24 horas, con respuesta adecuada de oxigenación y medida sustitutiva más discernible para establecer mortalidad. Ello fue similar a los resultados del estudio realizado por Segredo et al. (11), donde el índice de oxigenación y el de Kirby se constituyeron en predictores muy sensibles de pronóstico en los pacientes pediátricos ventilados.

A propósito de los estudios analizados en el contexto pediátrico, algunas investigaciones permitieron establecer una correlación entre la S/F y P/F ratio, con el fin de encontrar un marcador no invasivo alternativo utilizado para el diagnóstico y manejo del SDRA. Tales estudios, en su mayoría, concluyeron que la relación S/F es un marcador no invasivo confiable y continuamente disponible para evaluar el estado de oxigenación y diagnosticar lesión pulmonar aguda o SDRA en pacientes pediátricos. La relación SpO_2/FiO_2 tiene una asociación lineal con la PaO_2/FiO_2 , siendo la SpO_2/FiO_2 un marcador no invasivo que puede sustituir a la relación PaO_2/FiO_2 en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica (27-33).

Utilidad de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ en pacientes adultos en cuidado intensivo

La relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ es una herramienta utilizada en las unidades de cuidado intensivo adulto como un índice de oxigenación que, de forma invasiva, por medio de gases arteriales genera un diagnóstico y pronóstico de lesión pulmonar o SDRA. A partir del 2012 se postuló como uno de los criterios en la Definición de Berlín sobre la base de la hipoxemia, donde se clasifica el síndrome de dificultad respiratoria en leve ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 200 a 300 mmHg), moderado ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 100 a 200 mmHg) o severo ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 100 mmHg) (34-36).

En el estudio de Martínez et al. (37) se evaluó el rendimiento de los índices de oxigenación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y diferencia alveoloarterial de oxígeno, como predictores independientes de ventilación mecánica en pacientes con neumonía a 2600 metros de altitud. El resultado fue una adecuada aproximación para predecir la necesidad de ventilación mecánica en las primeras 72 horas, cuando el valor de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ era menor de 180 mmHg (38-40).

Por otra parte, existe el índice conocido como $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$, utilizado como método continuo y no invasivo que, por medio de la oximetría de pulso, se convierte en una alternativa de monitorización respiratoria y valoración de la oxigenación del paciente críticamente enfermo. Desde el 2007,

Rice et al. (41) publicaron la correlación existente entre el índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ en pacientes adultos con lesión pulmonar o SDRA, pues es útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de este tipo de pacientes, pero con la necesidad de realizar nuevas investigaciones en poblaciones heterogéneas para validar la relación (42,43).

El índice $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ se toma como punto de partida teniendo en cuenta las limitaciones existentes en diferentes servicios de salud y regiones geográficas, en cuanto a la inaccesibilidad de gases arteriales, radiografía de tórax, entre otras pruebas, el cual fue desarrollado en el 2016 en Kigali (Ruanda), donde se crearon nuevos criterios que modificaron el uso de gases arteriales por la oximetría de pulso y permitieron sustituir la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ por el índice $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$, teniendo como base un valor menor o igual a 315 mmHg para la clasificación de la severidad y, a su vez, disminuir la subestimación y subtratamiento en los países en desarrollo, según las diferentes disponibilidades y los recursos en la unidad de cuidado intensivo (44-47).

En el estudio de Pandharipande et al. (48) se validó el índice $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ para la escala Sequential Organ Failure Assessment. Un objetivo de la investigación fue incluir el índice $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ en lugar del $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Los autores concluyeron que los resultados obtenidos predicen resultados similares

si no hay disponibilidad de gases arteriales, con puntuaciones de SpO_2/FiO_2 y PaO_2/FiO_2 altamente correlacionadas con una $p < 0,001$ estadísticamente significativa, y respecto a la evaluación respiratoria de la Sequential Organ Failure Assessment, con un Spearman de 0,5, considerado correlación positiva de moderada a fuerte (49,50).

Otro de los usos del índice SpO_2/FiO_2 , incluidos en el estudio de Jaimes et al. (51), es como herramienta para predecir el requerimiento de ventilación mecánica en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Allí se concluyó que este índice puede ser de gran utilidad para definir el uso de ventilación mecánica en los primeros 5 días, con un área bajo la curva (ROC) de 0,831 y un intervalo de confianza de 0,770-0,892, en comparación con el ROC de 0,721 para la PaO_2/FiO_2 (52-54).

Los estudios en adultos que comparan la correlación PaO_2/FiO_2 y SpO_2/FiO_2 han demostrado una correlación lineal, donde la SpO_2/FiO_2 podría ser sustituta de la PaO_2/FiO_2 , con una sensibilidad y especificidad por encima del 80% en la mayoría de las investigaciones, que permite una identificación rápida en tiempo real como predictor temprano de desarrollo de SDRA, al igual que disminución de costos y complicaciones asociados a la toma de la prueba invasiva y su procesamiento (4,7,55-57).

PaO_2/FiO_2 y SpO_2/FiO_2 como predictores de mortalidad en cuidado intensivo adulto y pediátrico

La insuficiencia respiratoria aguda que requiere soporte ventilatorio es una de las principales causas de mortalidad en las unidades de cuidado intensivo; por ello, los índices PaO_2/FiO_2 y SpO_2/FiO_2 son marcadores de gravedad tanto en pacientes adultos como en niños críticamente enfermos (28). Diferentes investigaciones han concluido que los índices de oxigenación invasivos y no invasivos ofrecen capacidad predictiva moderada respecto a la mortalidad, con un rendimiento pronóstico similar para SDRA de moderado a severo (58-60).

En el estudio de cohorte observacional retrospectivo de Adams et al. (61) se incluyeron 23 hospitales, con una población de 28.758 ingresos, que generaron como resultado que por cada aumento del 10% en el tiempo en el riesgo determinado por la SpO_2/FiO_2 , se asoció con un aumento del 24% en las probabilidades de mortalidad hospitalaria en pacientes sometidos a ventilación mecánica.

Para el estudio de Lai et al. (62) se concluye que una relación de la PaO_2/FiO_2 en el día cero no es un buen predictor de resultados; pero a las 24 horas posteriores al uso de ventilación mecánica, el índice es capaz de predecir con exactitud resultados en pacientes con SDRA.

En el área de la pediatría se han realizado cálculos para los índices de mortalidad basados en los valores de saturación parcial de oxígeno y han concluido que la SpO_2/FiO_2 es útil y no presenta diferencias significativas respecto a los valores hallados de PaO_2/FiO_2 de forma invasiva por medio de la toma de gases arteriales. Sin embargo, las investigaciones mencionan que estas estimaciones deben confirmarse por medio de estudios multicéntrico-prospectivos más amplios (63-67).

A partir de los resultados se puede evidenciar que estos índices se aplican en el contexto clínico, tanto en pacientes pediátricos como en adultos; así mismo, que los usos de estos índices permiten evaluar la oxigenación en los pacientes con insuficiencia respiratoria y, de esta manera, establecer el manejo terapéutico indicado a partir del cuidado respiratorio.

Como limitante del estudio, se evidenció que para poder acceder a la información de algunos artículos en ciertas bases de datos existía restricción con necesidad de pago de acceso para visualizar todo el texto.

CONCLUSIONES

Los índices de oxigenación en el contexto clínico son fundamentales para evaluar la oxigenación de los pacientes con insuficiencia respiratoria y ha aumentado su uso en el cuidado intensivo

pediátrico y adulto, dada la validez alternativa que han generado en el manejo terapéutico de los pacientes en estado crítico. Por otra parte, los resultados permiten dar cuenta de que la mayoría de los estudios elaborados desde el enfoque de utilidad de índices de oxigenación se caracterizan por una visión clínica.

De acuerdo con la revisión, el índice de saturación SaO_2/FiO_2 como marcador de oxigenación no invasivo podría usarse como sustituto en la evaluación de la oxigenación del paciente en estado crítico, ya que es una medida indirecta de la prueba GOLD de oxigenación, que corresponde a la PaO_2/FiO_2 . Frente a la gravedad, estos índices permiten evaluar la severidad de la disfunción pulmonar en insuficiencia respiratoria, además de ser un marcador pronóstico de mortalidad tanto en pacientes adultos como en pediátricos.

Los resultados de la presente revisión pueden aportar al desarrollo de estudios clínicos que fundamenten la predicción que estos índices generan en los pacientes adultos y pediátricos en cuidado intensivo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores declaran no presentar conflictos de intereses.

FINANCIAMIENTO

Este estudio fue financiado por el Centro de Investigaciones para el Desarrollo (Cipade) de la Universidad de Boyacá y la ESE Hospital Universitario San Rafael.

REFERENCIAS

1. Arnedillo Muñoz A, García Polo C, García Jiménez JD. Valoración del paciente con insuficiencia respiratoria aguda y crónica. En: Soto Campos, coordinador. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. 2.ª ed.; Madrid: Ggón; 2010. p. 225-32.
2. Gómez A, Aduen J, González JM, Moreno H, Fernández G, Quitián Ramírez D. Evaluación de la función de oxigenación pulmonar: análisis comparativo de 6 índices descritos en la literatura. Rev Colomb Anesthesiol. 1990;18(2):119-26.
3. Adams JY, Rogers AJ, Schuler A, Marelich GP, Fresco JM, Taylor SL, et al. Association between peripheral blood oxygen saturation (SpO_2)/fraction of inspired oxygen (FiO_2) ratio time at risk and hospital mortality in mechanically ventilated patients. Perm J. 2020; 24:19.113. <https://doi.org/10.7812/TPP/19.113>
4. Ameghino Bautista J, Morales Corbacho J, Apolaya-Segura M. Correlación entre SO_2/FiO_2 y PaO_2/FiO_2 en pacientes con insuficiencia respiratoria en ventilación mecánica. Rev Cubana Inv Bioméd [internet]. 2019;37(3). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/124>
5. Mouret Hernández UEG, Mendoza Rodríguez M, López González A, Cortés Munguía A. Comparación de criterios de Berlín vs Kigali para diagnóstico del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Med Crit [internet]. 2019;33(5):221-32. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2019/ti195b.pdf>
6. Chen WL, Lin WT, Kung SC, Lai CC, Chao CM. The value of oxygenation saturation index in predicting the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome. J Clin Med. 2018;7(8):205. <https://doi.org/10.3390/jcm7080205>
7. Camajá HM, Ranero JL. Correlación entre los Índices PaO_2/FiO_2 y SpO_2/FiO_2 en pacientes con síndrome de distrés respiratorio en ventilación mecánica asistida. Rev Med Interna Guatem [internet]. 2017;21(1):13-5. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/995107/02.pdf>

8. Brown SM, Duggal A, Hou PC, Tidswell M, Khan A, Exline M, et al. Nonlinear imputation of PaO₂/FIO₂ from SpO₂/FIO₂ among mechanically ventilated patients in the ICU: a prospective, observational study. *Crit Care Med*. 2017;45(8):1317-24. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002514>
9. DesPrez K, McNeil JB, Wang C, Bastarache JA, Shaver CM, Ware IB. Oxygenation saturation index predicts clinical Outcomes in ARDS. *Chest* 2017;152(6):1151-8. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.002>
10. Slater A, Straney L, Alexander J, Schell D, Millar J, for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Pediatric Study Group and Centre for Outcomes and Resource Evaluation. The effect of imputation of PAO₂/FiO₂ from SPO₂/FiO₂ on the performance of the Pediatric Index of Mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(6):520-5. <https://10.1097/PCC.0000000000002233>
11. Segredo Y, Alvera B, Acevedo Y, Rovira L, Álvarez I, Martell N. Índices de severidad respiratoria en el paciente pediátrico ventilado. *Rev Cub Med Int Emerg [internet]*. 2018;17(1):47-59. Disponible en: http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/185/html_136
12. Ameghino Bautista J, Morales Corbacho J, Apolaya-Segura M. Correlación entre SO₂/FiO₂ y PaO₂/FiO₂ en pacientes con insuficiencia respiratoria en ventilación mecánica. *Rev Cubana Inv Bioméd [Internet]*. 2018 [citado 2021 mar 12];37(3). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/124>
13. Gutiérrez Muñoz F. Ventilación mecánica. *Acta Méd Peruana [Internet]*. 2011 abr [citado 2021 mar 12];28(2):87-104. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172011000200006&lng=es
14. González Vélez CL. Correlación SO₂/FiO₂ con PaO₂/FiO₂ en niños en ventilación mecánica a grandes alturas: estudio multicéntrico [internet]. Bogotá: Universidad del Rosario; 2012. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/3744>
15. Valero Ortiz A, Umbacía Salas F, Palencia Mojica C, Suárez Saavedra M, Silva Rodríguez L. Uso de cánula nasal de alto flujo en falla respiratoria en adultos. *Rev Investig Salud Univ Boyacá*. 2019;6(1):170-87. <https://doi.org/10.24267/23897325.406>
16. Wilsterman ME, de Jager P, Blokpoel R, Frerichs I, Dijkstra SK, Albers MJJ, et al. Short-term

- effects of neuromuscular blockade on global and regional lung mechanics, oxygenation and ventilation in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Int Care*. 2016;6:103. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0206-9>
17. Laila D, Yoel C, Hakimi H, Lubis M. Comparison of SpO₂/FiO₂ and PaO₂/FiO₂ ratios as markers of acute lung injury. *Pediatric Indones*. 2017;57(1):30-34. <https://doi.org/10.14238/pi57.1.2017.30-4>
18. Bravo DL, López CF, Guzmán MC, Cely JL, Izquierdo L. Predictors of successful extubation in a pediatric intensive care unit. *Scientia Ricerca* [internet]. 2017;1(2):113-20. Disponible en: <https://scientiaricerca.com/srprcc/pdf/SRPRRC-01-00014.pdf>
19. Hammond B, García-Filion P, Kang P, Rao MY, Willis BC, Dalton HJ. Identifying an oxygenation index threshold for increased mortality in acute respiratory failure. *Respir Care*. 2017;62(10):1249-54. <https://doi.org/10.4187/respcare.05092>
20. Palanca Arias D. Valor predictor del cociente saturación hemoglobina/FiO₂ en pacientes pediátricos con insuficiencia respiratoria aguda debida a neumonía tratados con ventilación no invasiva [tesis doctoral en internet]. Santander (España): Departamento de Pediatría Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; 2014. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/e3e4/b2fd0204ee8bf1b30d074ca4da07fe5a0bba.pdf>
21. Lobeto Prieto C, Medina Villanueva A, Modesto V, Rey Galán C, Mayordomo Colunga J, Arcos Solas M. Predicción del índice PaO₂/FiO₂ a partir del índice SpO₂/FiO₂ ajustado por la medición transcutánea de CO₂ en niños críticamente enfermos. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(2):91-6. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.09.021>
22. Murcia Sánchez HE. Estudio de correlación entre la PaO₂/FiO₂ y la SO₂/FiO₂ en niños en ventilación mecánica de la Fundación Cardioinfantil en Bogotá entre abril y junio de 2011 [tesis de especialización en internet]. Bogotá: Universidad del Rosario; 2011. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/86437234.pdf>
23. Karbing DS, Kjaergaard S, Smith B, Espersen K, Allerød C, Andreassen S, Rees S. Variation in the PaO₂/FiO₂ ratio with FiO₂: mathematical and experimental description, and clinical relevance. *Crit Care*. 2011;11:118. <https://doi.org/10.1186/cc6174>
24. Seeley E, McAuley DF, Eisner M, Miletin M, Matthay MA, Kallet RH. Predictors of mortality

- in acute lung injury during the era of lung protective ventilation. *Thorax* 2014;63:994-8. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.093658>
25. Tawfik DS, Bennett TD, Welch B, Poss WB. Use of high-frequency ventilation in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Intensive Care*. 2016;5(1):12-20. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1568160>
 26. Kim SY, Kim B, Choi SH, Kim JD, Sol IS, Kim MJ, et al. Oxygenation index in the first 24 hours after the diagnosis of acute respiratory distress syndrome as a surrogate metric for risk stratification in children. *Acute Crit Care*. 2018;33(4):222-9. <https://doi.org/10.4266/acc.2018.00136>
 27. Laila D, Yoel C, Hakimi H, Lubis M. Comparison of SpO₂/FiO₂ and PaO₂/FiO₂ ratios as markers of acute lung injury. *Paediatr Indones*. 2017;57(1):30. <https://doi.org/10.14238/pi51.1.2011.30-4>
 28. Bilan N, Dastranji A, Ghalehgholab Behbahani A. Comparison of the SpO₂/FiO₂ ratio and the PaO₂/FiO₂ ratio in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2015;7(1):28-31. <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2014.06>
 29. Auliawati D, Suparyatha I, Wati D, Hartawan I, Subanada I. SpO₂/FiO₂ ratio as an oxygenation parameter in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Bali Med J*. 2016;5(2):358-61. <https://doi.org/10.15562/bmj.v5i2.338>
 30. Lobete C, Medina A, Rey C, Mayordomo J, Concha A, Menéndez S. Correlation of oxygen saturation as measured by pulse oximetry/fraction of inspired oxygen ratio with PaO₂/fraction of inspired oxygen ratio in a heterogeneous sample of critically ill children. *J Crit Care*. 2013;28(4):538.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.12.006>
 31. Khemani RG, Thomas NJ, Venkatachalam V, Scimeme, JP, Berutti T, Schneider JB, et al. Comparison of SpO₂ to PaO₂ based markers of lung disease severity for children with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2012;40(4):1309-16. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823bc61b>
 32. Miranda MC, López-Herce J, Martínez MC, Carrillo A. Relación de la relación PaO₂/FiO₂ y SatO₂/FiO₂ con la mortalidad y la duración de ingreso en niños críticamente enfermos. *An Pediatr*. 2012;76(1):16-22. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.06.006>
 33. Leteurtre S, Dupré M, Dorkenoo A, Lampin ME, Leclerc F. Assessment of the Pediatric Index of

- Mortality 2 with the Pao_2/FiO_2 ratio derived from the Spo_2/FiO_2 ratio: a prospective pilot study in a French pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(4):e184-6. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181fe3064>
34. Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2016;388(10058):2416-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00578-X)
35. Lopes FM, Ferreira JR, Gusmao-Flores D. Impact of renal replacement therapy on the respiratory function of patients under mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(3):251-7. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20130044>
36. Correa G. Caracterización de la función pulmonar en pacientes adultos despiertos en ventilación mecánica invasiva con diagnóstico de atelectasia, antes y después de ser reclutados con maniobra de insuflación sostenida. *Cienc Salud* [internet]. 2014;3(9):11-7. Disponible en: <https://repository.usc.edu.co/bitstream/20.500.12421/853/1/Caracterizaci%C3%B3n%20de%20la%20funci%C3%B3n%20pulmonar%20en%20pacientes%20adultos%20despiertos%20en%20ventilaci%C3%B3n%20mec%C3%A1nica%20invasiva.pdf>
37. Martínez GM, Casas DP, Bastidas AR, Oliveros H, Pinilla PA, Calderón WJ, et al. Índices de oxigenación como predictores de ventilación mecánica en neumonía a 2600 metros de altitud. *Acta Med Colomb* [internet]. 2016;41(3). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v41n3/v41n3a06.pdf>
38. Schmidt MF, Gernand J, Kakarala R. The use of the pulse oximetric saturation to fraction of inspired oxygen ratio in an automated acute respiratory distress syndrome screening tool. *J Crit Care*. 2015;30(3):486-90. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.02.007>
39. Miyamoto K, Kawazoe Y, Yasuda M, et al. Oxygenation improves during the first 8 h of extended-duration prone positioning in patients with respiratory failure: a retrospective study. *J Intensive Care*. 2014;2:52. <https://doi.org/10.1186/s40560-014-0052-5>
40. Zhang F, Li C, Zhang J, Guo HP, Wu D-W. Comparison of quantitative computed tomography analysis and single-indicator thermodilution to measure pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome. *BioMed Eng Online*. 2014;13:30. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-13-30>

41. Rice T, Wheeler A, Bernard G, Schoenfeld D, Ware L. Comparison of the SpO₂/FiO₂ ratio and the PaO₂/FiO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007;132:410-7. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0617>
42. Villar J, Ambrós A, Soler JA, Martínez D, Ferrando C, Solano R, et al. Stratification and Outcome of Acute Respiratory Distress Syndrome (STANDARDS) network: age, PaO₂/FiO₂, and plateau pressure score: a proposal for a simple outcome score in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2016;44(7):1361-9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001653>
43. Kangelaris KN, Ware LB, Wang CY, Janz DR, Zhuo H, Matthay M, et al. Timing of intubation and clinical outcomes in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2016;44(1):120-9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001359>
44. Lazzeri C, Peris A. The Kigali modification of the berlin definition: ¿a new epidemiological tool for ARDS? *J Thorac Dis*. 2016;8(6):E443-5. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.84>
45. Riviello Ed, Kiviri W, twagirumugabe t, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, officer L, et al. Hospital incidence and outcomes of ARdS using the Kigali modification of the Berlin definition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):52-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0584OC>
46. Aslanidis Th, Myrou A, Tsirona Ch, Kontos A, Giannakou-Peftoulidou M. Comparison of SpO₂/FiO₂ ratio, oxygenation index, ventilator ratio and SpO₂/PaCO₂ ratio, SpO₂/PEEP ratio with PaO₂/FiO₂ ratio in critically ill patients. *The Greek E-Journal of Perioperative Medicine* [internet]. 2016;14(a):36-44. Disponible en: <http://e-journal.gr/wp/wp-content/uploads/pdf/2016a/05.Comparison-of-SPO2-PACO2-ratio-oxygenation-index.pdf>
47. Festic E, Bansal V, Kor DJ, Gajic O; US Critical Illness and Injury Trials Group: Lung Injury Prevention Study Investigators (USCIITG–LIPS). SpO₂/FiO₂ ratio on hospital admission is an indicator of early acute respiratory distress syndrome development among patients at risk. *J Intensive Care Med*. 2015 May;30(4):209-16. <https://doi.org/10.1177/0885066613516411>
48. Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, Rice TW, Sanders NW, et al. Derivation and validation of SpO₂/FiO₂ ratio to impute for PaO₂/FiO₂ ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1317-21. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819cefa9>

49. Esteve F, López-Delgado JC, Javierre C, Skaltsa K, Carrio MLL, Rodríguez-Castro D, et al. Evaluation of the PaO₂/FiO₂ ratio after cardiac surgery as a predictor of outcome during hospital stay. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:83. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-14-83>
50. Aslanidis T, Myrou A, Chytas E, Anastasiou E, Geka E, Efthimiou E, et al. Relation between PaO₂/FiO₂ ratio, SpO₂/FiO₂ ratio, oxygenation index and ventilation ratio in critically ill patients. *Crit Care.* 2013;17(2):92. <https://doi.org/10.1186/cc12030>.
51. Jaimes D, Rengifo DE, Esneda L. SaO₂/FiO₂ tomada por pulso-oximetría, herramienta para predecir requerimiento de ventilación mecánica en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad [tesis de especialización en internet]. Bogotá: Universidad Nueva Granada; 2014. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10654/12625>
52. Festic E, Bansal V, J Kor D, Gajic O. SpO₂/FiO₂ Ratio on hospital admission is an indicator of early acute respiratory distress syndrome development among patients at risk. *J Intensive Care Med.* 2013;1-8. <https://doi.org/10.1177/0885066613516411>
53. Rincón Salas JJ. Correlación de los índices PaO₂/FiO₂ y SpO₂/FiO₂ en el postoperatorio de cirugía cardiaca. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* [internet]. 2013;27(2):71-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcriti-2013/ti132b.pdf>
54. Malicdem MG, Bnazon AG. Determination of the utility of the SpO₂/FiO₂ ratio in the diagnosis of patients admitted at the philippine heart center with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a cross-sectional study. *Chest.* 2010;138(4):222. <https://doi.org/10.1378/chest.10229>
55. Yang P, Wu T, Yu M, Chen F, Wang C, Yuan J, et al. A new method for identifying the acute respiratory distress syndrome disease based on noninvasive physiological parameters. *PLoS One.* 2020;15(2):e0226962. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226962>
56. Bashar FR, Vahedian-Azimi A, Farzanegan B, Goharani R, Shojaei S, Hatamia S, et al. Comparison of non-invasive to invasive oxygenation ratios for diagnosing acute respiratory distress syndrome following coronary artery bypass graft surgery: a prospective derivation-validation cohort study. *J Cardiothoracic Surg.* 2018;13:123. <https://doi.org/10.1186/s13019-018-0804-8>
57. Brown SM, Grissom CK, Moss M, Rice TW, Schoenfeld D, Hou PC, et al. Nonlinear

- Imputation of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ from $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ among patients with acute respiratory distress syndrome. *Chest*. 2016;150(2):307-13. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.01.003>
58. Cedeño SL, Novillo JF. Índices de oxigenación y su relación con mortalidad en pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo en unidades de cuidados intensivos de Quito [tesis de especialización en internet]. Quito: Pontifica Universidad Católica del Ecuador; 2019. Disponible en: [http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/17205/Tesis %20 %C3 %ADndices %20de %20 oxigenaci %C3 %B3n %20en %20SDRA. pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/17205/Tesis%20%C3%ADndices%20de%20oxigenaci%C3%B3n%20en%20SDRA.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
59. Macías MT, Muñoz MR, Cázarez CA. Índice de oxigenación como predictor de mortalidad en pacientes adultos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en la unidad de cuidados intensivos. *Rev Cub Med Int Emerg* [internet]. 2012;11(4):2576-85. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedinteme/cie-2012/cie124b.pdf>
60. Rodríguez O, Rodríguez OB, Malberty J. Índice de oxigenación arterial en pacientes con sepsis respiratoria ventilados. *MEDISAN* [internet]. 2010; 4(2). Disponible en; http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000200013&lng=es
61. Adams JY, Rogers AJ, Schuler A, Marelich G, Fresco J, Taylor S, et al. Association between peripheral blood oxygen saturation (SpO_2)/fraction of inspired oxygen (FiO_2) ratio time at risk and hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Perm J*. 2020;24:19.113. <https://doi.org/10.7812/TPP/19.113>
62. Lai CC, Sung MI, Liu HH, Chen CM, Chiang SR, Liu WL, et al. The ratio of partial pressure arterial oxygen and fraction of inspired oxygen 1 day after acute respiratory distress syndrome onset can predict the outcomes of involving patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14):e3333. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003333>
63. Ray S, Rogers L, Pagel C, Raman S, Peters M, Ramnarayan P. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio derived from the $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ratio to improve mortality prediction using the pediatric index of mortality-3 score in transported intensive care admissions. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(3):e131-6. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001075>
64. Leteurtre S, Dupré M, Dorkenoo A, Lampin ME, Leclerc F. Assessment of the pediatric index of mortality 2 with the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio derived from the $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ratio: a prospective pilot study in a French pediatric intensive care unit [published correction appears in *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Jan;13(1):127]. *Pediatr*

Crit Care Med. 2011;12(4):e184-6. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181fe3064>

65. Feris Monterrosa N. Concordancia entre el índice Sa/Fi y el índice Pa/Fi para detección de hipoxemia en pacientes internados en unidad de cuidados intensivos [tesis de especialización en internet]. Cartagena de Indias: Universidad de Cartagena; 2017. <http://repositorio.unicartagena.edu.co/bitstream/11227/5180/1/Nazhid%20Feris%20Monterrosa.pdf>
66. Shajin TA. Prospective observational study to compare the pulse oximetric saturation (SpO₂)/Fraction of Inspired Oxygen (FiO₂) (Sf ratio) and partial pressure of oxygen (PaO₂)/FiO₂ (PF ratio) among critically ill children requiring respiratory support in a paediatric intensive care unit [Master of Medicine in Paediatric]. Vellore: Department of Paediatric Christian Medical College; 2017. <http://repository-tnmgrmu.ac.in/4624/7/200701117shajin.pdf>
67. Mantilla Alvarado JE. Correlación de los índices PaO₂/FiO₂ y SatO₂/FiO₂ en pacientes adultos en oxigenoterapia [tesis bachiller en Medicina en internet]. Trujillo (Perú): Universidad Nacional de Trujillo; 2015. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/1113/JUNNIOR%20ENRIQUE%20MANTILLA%20ALVARADO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

ALCANCE Y POLÍTICA EDITORIAL

La Revista Investigación en Salud de la Universidad de Boyacá (ISUB), es una publicación semestral arbitrada (modalidad doble ciego), la cual se encarga de publicar artículos científicos derivados de trabajos de investigación y/o académicos Nacionales e Internacionales con el fin de contribuir a aportar conocimientos del área de la salud, para la formación y actualización científica de sus lectores. La Revista está dirigida a profesionales, investigadores, docentes y estudiantes de Ciencias de la Salud.

LA REVISTA ESTÁ CONFORMADA DE LAS SIGUIENTES SECCIONES:

1) Artículo de investigación científica y tecnológica. Documento que presenta, de manera detallada, los resultados originales de proyectos terminados de investigación. La estructura generalmente utilizada contiene cuatro apartes importantes: introducción, metodología, resultados y conclusiones.

2) Artículo de reflexión. Documento que presenta resultados de investigación terminada desde una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, sobre un tema específico, recurriendo a fuentes originales.

3) Artículo de revisión. Documento resultado de una investigación terminada donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o no publicadas, sobre un campo en ciencia o tecnología, con el fin de dar

cuenta de los avances y las tendencias de desarrollo. Se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de por lo menos 50 referencias.

4) Artículo corto. Documento breve que presenta resultados originales preliminares o parciales de una investigación científica o tecnológica, que por lo general requieren de una pronta difusión.

5) Reporte de caso. Documento que presenta los resultados de un estudio sobre una situación particular con el fin de dar a conocer las experiencias técnicas y metodológicas consideradas en un caso específico. Incluye una revisión sistemática comentada de la literatura sobre casos análogos.

6) Revisión de tema. Documento resultado de la revisión crítica de la literatura sobre un tema en particular.

7) Cartas al editor. Posiciones críticas, analíticas o interpretativas sobre los documentos publicados



en la revista, que a juicio del Comité Editorial constituyen un aporte importante a la discusión del tema por parte de la comunidad científica de referencia.

8) Editorial. Documento escrito por el editor, un miembro del Comité Editorial o un investigador invitado sobre orientaciones en el dominio temático de la revista.

9) Documento de reflexión no derivado de investigación.

10) Reseña bibliográfica.

PROCESO DE ELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Procedimiento para la elección de los artículos a incluir en la Revista Investigación en Salud:

Los artículos remitidos a la Revista son revisados inicialmente por los miembros del Comité Editorial para verificar que cumplan con los elementos formales que se solicitan en las instrucciones a los autores. Si no cumple con los criterios, el documento no continúa el proceso de elección y se enviará al autor con las indicaciones necesarias.

Después del cumplimiento de los requisitos formales, el documento es enviado a dos evaluadores para la revisión. Los evaluadores deben ser expertos en el tema del artículo. Este proceso se

realiza de forma anónima y confidencial. Por esta razón, las partes no conocen las identidades del autor ni del revisor respectivamente y es el editor quien se encarga de la correspondencia entre ellos.

De acuerdo a los conceptos de los evaluadores, el Comité Editorial define si se publicará o no. En cualquiera de los casos se envía una carta al autor con los conceptos de los evaluadores.

Si en el proceso de evaluación del artículo es evaluado positivamente por un evaluador y negativamente por otro, se remite a un tercer evaluador y de acuerdo a su concepto se decide la inclusión del documento en la revista.

Cuando un artículo se acepta condicionado a cambios, los autores deben enviar la versión revisada y un escrito explicando los cambios efectuados producto de las recomendaciones de los pares. Si están en desacuerdo con alguna de ellas, deben explicarse los motivos.

Realizados los cambios por el autor, el Comité Editorial remite el documento a un corrector de estilo, luego el artículo es devuelto al autor para que dé su aprobación en un plazo no mayor de 8 días hábiles.

Todos los artículos que presenten investigaciones en seres humanos deben ceñirse a las normas éticas emanadas de la Declaración de Helsinki y de



la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Cuando se trate de investigaciones en animales, se debe tener en cuenta la Ley 84 de 1989 y hacer referencia explícita al uso de medidas apropiadas para minimizar el dolor. En cualquier caso, es indispensable tener la aprobación del Comité de ética en Investigación de la Institución donde se realizó el estudio. Se debe guardar la confidencialidad y anonimato de los pacientes.

REMISIÓN DEL MANUSCRITO

El artículo debe ser remitido por correo electrónico con una declaración de originalidad, responsabilidad y cesión de derechos de copia del manuscrito, escaneada y firmada por todos los autores que conste que conocen y están de acuerdo con su contenido y que no ha sido publicado anteriormente en formato impreso o electrónico, que no se presentarán a ningún otro medio antes de conocer la decisión de la revista y que de ser aceptado para su publicación, los autores transfieren los derechos de copia en todas las formas y medios conocidos a la Universidad de Boyacá. En caso de no ser publicado el artículo, la Universidad de Boyacá accede a retornar los derechos enunciados a sus autores. Los conceptos de los trabajos son de total responsabilidad de los autores; ni la Revista Investigación en Salud ni la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Boyacá se responsabilizan por tales conceptos emitidos.

Cuando se utilizan tablas o figuras que no sean originales, los autores tienen la responsabilidad de obtener los permisos necesarios para reproducir cualquier material protegido por derechos de reproducción y adjuntar una carta original que otorgue ese permiso e incluir en el texto del manuscrito la fuente de donde se toma.

El documento y sus anexos deben ser remitidos por correo electrónico a la siguiente dirección:

Revista Investigación en Salud

Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Boyacá
Tunja, Colombia
E-mail: revcis@uniboyaca.edu.co

ORGANIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

La Revista se acoge al acuerdo sobre Requisitos Uniformes para preparar los manuscritos enviados a Revistas Biomédicas, elaborado por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas que se encuentran publicadas como “Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal” en (<http://www.icmje.org>). La versión en español se puede consultar en la Revista Panamericana de Salud Pública (Rev Panam Salud Pública 2004; 15:41-57) en: http://journal.paho.org/index.php?a_ID=51.



Los trabajos deben ser de máximo 20 páginas, en Microsoft Word®, tamaño carta a doble espacio. Tipo de letra Arial 12 puntos, con márgenes de 2,5 cm. en los cuatro lados. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho.

1. PÁGINA TITULAR

En la primera página debe aparecer el título del artículo (máximo 15 palabras), (en español e inglés) en el cual no deben incluirse acrónimos ni abreviaturas, también debe incluir nombres y apellidos de cada autor (en el orden en que deseen aparecer), la institución donde trabaja cada uno, título académico más alto, cargo y su afiliación a un grupo de investigación (si existiere), se debe incluir el nombre del autor responsable de la correspondencia con la dirección institucional completa, correo electrónico y número telefónico. Indicar el sitio exacto donde se requiere colocar las tablas y las figuras en el texto con la leyenda insertar aquí tabla o figura xx". Las figuras deben ser enviadas como archivos independientes en formato jpg o gif de buena resolución (mínimo 300 dpi). Si se reproducen fotografías o datos de pacientes, estos no deben identificar al sujeto. En todos los casos los autores son responsables de obtener el consentimiento informado escrito del paciente que autorice su publicación, reproducción y divulgación.

AUTORÍA: Tal como se establece en los Requisitos Uniformes, para ser considerado como autor de un trabajo es indispensable haber realizado contribuciones sustanciales en todos los siguientes puntos: a) la concepción y diseño, o la adquisición de los datos e información, o al análisis e interpretación de los datos; b) planeación del artículo o la revisión de contenido intelectual importante; c) aprobación final de la versión a ser publicada.

En la **segunda página** debe ir el resto del manuscrito, con el siguiente contenido de acuerdo a cada tipo de artículo y encabezado por el título en negrilla.

2. RESUMEN Y (ABSTRACT)

El resumen debe ser estructurado incluir máximo 250 palabras y dividido en las siguientes secciones: (Introducción – Objetivo, métodos, resultados y conclusiones). Debe ser escrito en forma impersonal, sin referencias, abreviaturas. Se debe incluir una traducción en inglés del resumen (Summary); si el artículo fue escrito en idioma inglés u otro idioma se debe presentar en castellano.

3. PALABRAS CLAVE (KEY WORDS)

Se incluyen de 3 a 5 palabras clave a continuación del resumen; deben estar contenidas en la lista de DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) de Bireme para el resumen en castellano y en MeSH

(Medical Subjects Headings) para el resumen en inglés o Summary.

4. CUERPO DEL TEXTO

Su desarrollo y esquema depende del tipo de trabajo y sección a la que van a ser destinados. El manuscrito debe ser conciso, debe evitarse el uso de modismos, regionalismos o cualquier variación idiomática. Las fórmulas y expresiones matemáticas deben estar de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades. No se aconseja el uso de abreviaturas excepto para unidades de medida. En caso de utilizar abreviaturas, siglas o acrónimos, la primera vez que se mencionen en el texto deben ir precedidas por las palabras completas que las originan. Cada párrafo basado en otros textos debe llevar su correspondiente citación siguiendo los requisitos de uniformidad para manuscritos sometidos a revistas biomédicas (Normas Vancouver). Ejemplos de este tipo de citación pueden ser encontrados en http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

A continuación se detallan los requisitos para cada tipo de artículo:

Artículos originales: El texto debe constar de los siguientes apartados siguiendo el "Formato IMRYD" Introducción, materiales y métodos, resultados y discusión. La extensión del texto no debe ser mayor a 20 *páginas* incluyendo la biblio-

grafía, las tablas y las figuras.

Introducción: Debe especificar el objetivo del trabajo, el resumen de la literatura del estado del arte. Se destacan los antecedentes teóricos y prácticos del estudio, alcances, limitaciones y la importancia y utilidad de los resultados.

Materiales y métodos: Se deben describir el tipo de estudio, la población sobre la que se ha hecho el estudio, el tamaño y el tipo de muestra, indicar en dónde se ha realizado el estudio, describir todas las técnicas y los elementos que se utilizaron durante la realización del trabajo. Debe incluirse el tipo de análisis estadístico. En esta sección es imprescindible mencionar las consideraciones éticas y la aprobación por el comité de ética de la institución.

Resultados: Se presentan en secuencia lógica en el texto; no se deben repetir en este los datos de las tablas o gráficos.

Discusión: Se presentan los aspectos relevantes del estudio, comparar los resultados con los otros estudios. Las conclusiones se establecen claramente, como respuesta del estudio a la pregunta de la investigación contenida en los objetivos, o la hipótesis.

Artículo de Reflexión: Consta de una introducción y el tema central que se desarrolla con respecto a



los apartados de la misma, estos deben aparecer como subtítulos sin numeración. La extensión del texto no debe ser mayor a 15 páginas incluyendo las referencias, las tablas y las figuras.

Artículo de Revisión: El texto debe constar de los siguientes apartados: a) **Introducción:** Especifica el objetivo del trabajo y resume las razones para su estudio u observación; b) **Metodología:** donde se indiquen las bases de datos consultadas, parámetros de búsqueda (palabras clave) y el período de tiempo establecido por el autor en lo referente a fechas de publicación de los artículos consultados c) **Conclusiones:** En donde se plasmen las ideas más relevantes de la revisión y la opinión del autor sobre el tópico expuesto. La extensión del texto no debe ser mayor a 20 páginas incluyendo las referencias, las tablas y las figuras. d) **Referencias:** El número de referencias no debe ser menor a 50.

Reporte de caso: Puede enmarcarse en los siguientes cuatro tipos de reporte de caso: *reporte de caso sin revisión de la literatura*, *reporte de caso con revisión de la literatura*, *reporte de una serie de casos* y *revisión sistemática de casos*. En general debe llevar la siguiente estructura: Título, resumen y abstract, palabras clave (5), introducción, presentación del caso, discusión, conclusiones y referencias bibliográficas. El autor debe especificar el tipo de reporte del caso que remite.

5. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Se incluirá un párrafo con los “descargos de responsabilidad” en donde se declaren los conflictos de interés y la información sobre fuentes de financiación, si estas existieron (por ejemplo aportes de Colciencias o del Banco de la República; Aportes de la industria farmacéutica, del proveedor de algún equipo, o implementos, etc.).

6. AGRADECIMIENTOS

Se incluirán contribuciones que necesiten agradecimiento, pero no justifiquen autoría, como por ejemplo el apoyo general dado por el director de un departamento. Otros ejemplos incluyen a consejeros científicos, revisores, recolectores de datos, etc.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

La Revista usa el “Estilo de Vancouver” para la citación de referencias bibliográficas. Las referencias se identifican con números arábigos, se enumeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto. Las referencias en el texto aparecerán como números entre paréntesis al finalizar la idea o texto que se requiere referenciar.



DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD, GARANTÍAS Y CESIÓN DE DERECHOS DE COPIA

Los autores del artículo (Título del manuscrito) _____

certificamos haber revisado y convalidado el manuscrito y haber contribuido con el material científico e intelectual, análisis de datos y redacción y que ningún material contenido en el mismo está incluido en ningún otro manuscrito. Nos hacemos responsables de su contenido y aprobamos su publicación.

Declaramos que el manuscrito no se presentará a consideración de Comités de otras publicaciones, hasta tanto no obtengamos respuesta escrita de la decisión de publicación del artículo.

Dejamos constancia de haber obtenido consentimiento informado de los pacientes sujetos de investigación en humanos, de acuerdo con los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki, así como de haber recibido aprobación del protocolo por parte de los Comités Institucionales de Ética donde los hubiere.

Cedemos a la **REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD** los derechos de autor y propiedad intelectual, derechos de copia en todas las formas y medios conocidos. En caso de no ser publicado el artículo, la Universidad de Boyacá accede a retornar los derechos enunciados a los autores.

En constancia de lo anterior, se firma la declaración en la ciudad de _____ a los _____ días, del mes de _____, del año _____.

Nombre y apellidos	Firma	Tipo y núm. de documento de identidad
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a white circle. This circle is set against a horizontal gray band that spans the width of the image. The gray band is composed of two parallel lines, creating a central channel where the circle is placed.

ISUB

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

Scope and editorial policy

The Health Research Journal of the University of Boyacá, is a reviewed biannual publication (double-blind modality), which is in charge of publishing scientific articles derived from national or international research as well as academic works in order to provide further knowledge to the healthcare area, for the training and scientific updating of the readers. The journal is addressed to professionals, researchers, and health science field teachers and students.

THE JOURNAL IS COMPRISED OF THE FOLLOWING SECTIONS:

1) Science and technological research article.

This document displays in detail the original results of completed research projects. Generally, the structure that is used has four important aspects: introduction, methodology, results and conclusions.

2) Reflection article. This document displays the results of completed research project from an analytical, interpretative or critical approach from the author about a specific subject using original sources.

3) Review article. This document is the result of a completed research where the results of published and unpublished researches are analyzed, systematized and integrated about a field in science or technology, in order to give an account of the advances and the trends of development.

It is characterized by presenting a thorough literature review of at least 50 references.

4) Short paper. A brief document that displays preliminary or partial original results of a scientific or technological research which generally require prompt dissemination.

5) Case report. A brief document that displays the results of the study of a particular situation in order to make known the considered technical and methodological experiences in a specific case.

6) Subject review. This document is the result of the critical review of the literature of a particular subject.

7) Letters to the editor. Critical, analytical or interpretative positions, regarding the documents published in the journal, which in view of the Committee, represent an important contribution



to the discussion of the subject on the part of the scientific community.

8) Editorial. This is a document written by the editor, and a member of the Editorial Committee or guest researcher, about orientations in the thematic control of the journal.

9) Discussion paper not derived from research.

10) Literature review.

ARTICLE SELECTION PROCESS

Procedure for the article selection to be included in the Health Research Journal:

- Articles submitted to the Journal are initially reviewed by members of the Editorial Committee to verify that they fulfill the formal elements requested in the instructions to the authors. If it does not fulfill the criteria, the document does not continue the selection process and it will be sent back to the author with the necessary indications.
- After the fulfillment of the formal requirements, the document is sent to two evaluators for its revision. The evaluators must be experts in the topic of the article. This process is done anonymously and confidentially. For this reason, the parties will

not know the identities of the author or the reviewer respectively and the editor will be the person who handles the correspondence between them.

- According to the concepts of the evaluators, the Editorial Committee defines whether it will be published or not. In either case a letter is sent to the author with the concepts of the evaluators.
- If the article evaluation process is assessed positively by one evaluator and negatively by another, the article is referred to a third evaluator and according to his/her concept the inclusion of the document in the journal will be decided.
- When an article is accepted subject to change, authors must submit the revised version and a written statement explaining the changes made as a result of peer recommendations. If they disagree with any of them, the reasons must be explained.
- Once the changes have been made by the author, the Editorial Committee sends the document to a style proofreader, then the article is returned to the author for approval within a period of no more than 8 working days.

- All articles that perform research on human beings should follow the ethical norms emanating from the Declaration of Helsinki and resolution 8430 of 1993 from the Health Ministry of Colombia. In the case of animal research, it has to take into account the Law 84 of 1989 and make an explicit reference to the use of appropriate measures to minimize the pain. In any case, it is essential to have the approval of the Research Ethics Committee of the institution where the study was conducted. Confidentiality and anonymity of the patients should be kept.

SUBMISSION OF THE MANUSCRIPT

The article must be sent via e-mail with a declaration of originality, responsibility and copyright assignment manuscript, scanned and signed by all the authors in which they state that they are aware as well as they know and agree with its content and that it has not been previously published in printed or electronic format, which will not be submitted to any other means before knowing the decision of the journal and that if it is accepted for publication the authors transfer the copyright in all known ways and means to the University of Boyacá. In case of not being published the article, the University of Boyacá accedes to return the enunciated rights to its authors. The concepts of the paper are entirely the responsibility of the authors, neither the Research Journal

in Health nor the Faculty of Health Sciences of the University of Boyacá are responsible for such concepts issued.

When non-original tables or figures are used, authors are responsible for obtaining the necessary permissions to reproduce any copyrighted material and attach an original letter granting such permission and include in the text of the manuscript the source where it is taken from.

The document and its annexes must be sent via e-mail to the following address:

Revista Investigación en Salud
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Boyacá
Tunja, Colombia
E-mail: revcis@uniboyaca.edu.co

ORGANIZATION AND PRESENTATION OF THE ARTICLES

The Journal accepts the agreement on Uniform Requirements for the preparation of manuscripts submitted to Biomedical Journals, prepared by the International Committee of Directors of Medical Journals, which are published as "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal" at ([http:// www.icmje.org](http://www.icmje.org)). The Spanish version can be consulted in the Pan-American Journal of Public Health (Rev Panam Salud Pública



2004; 15:41-57) in http://journal.paho.org/index.php?a_ID=51.

The papers must be 20 pages maximum, in Microsoft Word ®, letter size, double spacing. Arial 12 font, with margins of 2.5 cm on all four sides. All pages should be numbered in the lower right corner.

1. TITLE PAGE

On the first page, the title of the article should appear (maximum 165 characters) (in English and Spanish) in which acronyms and abbreviations should not be included, it must also include names and last names of each author (in the order in which they wish to appear), authors appear only with their institutional affiliation, without position or academic titles. Full details of the author responsible for the correspondence must be included: name, last names, address, telephone, fax and e-mail address.

AUTHORSHIP: As established in the Uniform Requirements to be considered as author of a paper, it is essential to have made substantial contributions in all of the following aspects:

a) The conception and design, the acquisition of the data and information, or the analysis and interpretation of the data.

b) Article planning or revision of important intellectual content.

c) Final approval of the version to be published.

The **second page** should include the rest of the manuscript, with the following content according to each type of article and headed by the bold title.

2. ABSTRACT

The abstract should be structured in a maximum of 250 words and divided into the following sections: (Introduction - Objective, methods, results and conclusions). It must be written using an impersonal language, without references or abbreviations. An English translation of the summary should be included; If the article was written in English or another language, it must also be presented in Spanish.

3. KEYWORDS

5 to 10 key words should be included following the abstract; they must be included in the list of DeCS (Health Sciences Descriptors) from BIREME for the abstract in Spanish and in MeSH (Medical Subjects Headings) to the abstract (or summary) in English.

4. BODY OF THE TEXT

Its development depends on the type of work and section which is going to be delivered. The writing must be concrete, it should avoid using idioms, regionalisms or any language variation. The formulas and mathematical expressions should be in accordance with the International System of Units. It is not recommended to use abbreviations, except for the measurement units. In case of using abbreviations, initials or acronyms, the first time mentioned in the text they must be placed before by the complete words that originated them. Each paragraph is based on the text and it has to be quoted following the consensus requirements for writings submitted to biomedical magazines (Vancouver Norms). Examples of this type of quoting can be found in http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

The requirements are detailed for each type of article hereunder:

Original Articles: The text must have the following sections, in accordance to the "IMRYD format" (Introduction, Methods, Results and Discussion). The length of the text must not exceed 20 pages, including the references, tables and figures.

Introduction: It must specify the objectives of the paper, the summary of state of the art. It

should highlight the theoretical and practical background of the study, reaches, limitations, the importance, and the utility of the results.

Material and methods: The paper must describe the type of study, the population upon which the study was made, the size and type of the sample, indicating where the study has been done, describing all the techniques and the elements used along the development of the work. The type of statistical analysis must be included. In this section, it is essential to mention the ethical considerations and the approval from the Ethical Committee of the institution.

Results: Those must be presented in a logical sequence in the text; the tables and graphics must not be repeated.

Discussion: It must should include the relevant aspects of the study, comparing the research results with other studies. The conclusions are clearly established as an answer to the research question included in the objectives or the hypothesis.

Reflection Article: It consists of an introduction and the main topic developed taking into account its sections, those should appear as subtitles without numbering. The length of the text must not be over 15 pages, including the references, charts and figures.



Review Article: The text must have the following sections: a) Introduction: It specifies the paper objective and it summarizes the reasons for its study or observation. b) Methodology: where it should be indicated the consulted databases, the search parameters (keywords) and the time established for the author regarding publishing dates of the articles consulted. c) Conclusions: Where the most relevant ideas of the review and the author's opinion on the topic are presented. The length of the text should not exceed 20 pages including references, tables and figures. d) References: The number of references should not be less than 50.

Case Report: The following four types of case report can be included: case report without literature review, case report with literature review, report of a series of cases and systematic review of cases. In general, it should have the following structure: Title, abstract, keywords (5), introduction, and presentation of the case, discussion, conclusions and references. The author must specify the type of report of the case.

5. DECLARATION OF CONFLICTS OF INTEREST

The paper should include a paragraph with the "disclaimers" where the conflicts of interest and information on sources of financing are declared, if they existed (for example, contributions from

Colciencias or Banco de la República; Contributions from the pharmaceutical industry, from the supplier of any equipment or implements, etc.).

6. ACKNOWLEDGMENTS

It should include contributions that need appreciation, but that do not justify the authorship, such as the general support given by the director of a department. Other examples include scientific advisors, reviewers, data collectors, etc.

7. REFERENCES

The journal uses the "Vancouver Style" for quoting references. References are identified with Arabic numbers; they are listed according to the order of quotations in the text. The references in the text will appear as numbers in brackets at the end of the idea or text that is required to reference.

Here are some examples for the style of the references, following the norms of Vancouver.

Scientific journal: The appropriate way of quoting scientific journals is the following. The order of data, spaces and punctuation must be taken into account.

Authors (first last name followed by the initials of the name). Title. Abbreviation of the magazine. Year; Volume: start page-end page. [Http://dx.doi.org/](http://dx.doi.org/)



When there are more than six authors, the first six authors are listed and followed by “et al”.

Book or document: The order of data, spaces and punctuation must be taken into account.

Authors (first last name followed by the initials of the name). Title. Edition (where it concerns). City of publication: editorial; year. Page-end page the total number of pages.

Chapter of book or document: The order of data, spaces and punctuation must be taken into account.

Authors (first last name followed by the initials of the name). Title of chapter. In: author of the book, publishers. Title of the book. Edition (where it concerns). City of publication: editorial; year. Home page-final page.

Documents on web pages: The order of data, spaces and punctuation must be taken into account.

Authors (first last name followed by the initials of the name). Title. Date of consultation: day, month, year. Available in: exact page where the document opens.

8. TABLES AND FIGURES

Tables and figures should be sent as independent files in good resolution in JPG or GIF format (minimum 300 dpi), each one should have a title at the upper section and if this is the case, annotations at the bottom. Indicating the exact place where it is required to place the tables and figures in the text with the legend “insert table or figure xx here”. If photographs or patient data are reproduced, they should not identify the individual. In all cases, the authors are responsible for obtaining the written informed consent form of the patient that authorizes its publication, reproduction and disclosure.

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a white circle. This circle is superimposed on a horizontal gray band that spans the width of the image. The gray band is composed of two parallel lines, creating a central channel where the circle is placed.

ISUB



DECLARATION OF ORIGINALITY, ETHICS, GUARANTEES AND COPYRIGHT TRANSFER.

The authors of this article (Title of the manuscript) _____

 _____,
 certify to have revised, validated the manuscript, contributed to the scientific and intellectual material, data analysis and edition. In addition, we certify that none of the material in the document is included in any other manuscript. We are held responsible for its content and we approve its publication.

We stated that the manuscript will not be submitted for consideration to other publication committees, until there is a written response regarding the decision of the article publication.

We leave a written record that an informed consent was obtained from patients as human research subjects in accordance with the ethical principles embodied in the Declaration of Helsinki as well as having received the protocol approval of the Institutional Ethics Committee, if applicable.

We give the HEALTH RESEARCH JOURNAL the copyright and intellectual property, the right to copy in all its forms and means. In the event that the article was not to be published, Universidad de Boyacá assents to return the aforementioned rights to the authors.

As evidence of the above, this declaration is signed in the city/town of _____
 on (date) _____.

Name and last name	Signature	Type of document and number
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a white circle. This circle is set against a horizontal grey band that spans the width of the image. The circle has a thin grey border.

ISUB

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

ESCOPO E POLÍTICA EDITORIAL

A Revista Pesquisa em Saúde da Universidade de Boyacá (ISUB), é uma publicação semestral arbitrada (modo duplo-cego), responsável pela publicação de artigos científicos resultantes de trabalhos de investigação e/ou acadêmicos nacionais e internacionais, visando contribuir para proporcionar conhecimentos na área da saúde e para a formação e atualização científica dos seus leitores. A Revista é dirigida a profissionais, pesquisadores, docentes e estudantes de Ciências da Saúde.

A REVISTA É COMPOSTA PELAS SEGUINTE SEÇÕES:

Caracteriza-se por apresentar uma cuidadosa revisão bibliográfica de pelo menos 50 referências.

1) Artigo de investigação científica e tecnológica. Documento que apresenta, em detalhes, os resultados originais de projetos de pesquisa concluídos. A estrutura geralmente utilizada contém quatro seções importantes: introdução, metodologia, resultados e conclusões.

4) Artigo curto. Um breve texto que apresenta resultados originais preliminares de uma investigação científica ou tecnológica, que geralmente necessitam de uma difusão imediata.

2) Artigo de reflexão. Documento que apresenta resultados de pesquisas concluídas a partir de uma perspectiva analítica, interpretativa ou crítica do autor, sobre um tema específico, recorrendo as fontes originais.

5) Relato de caso. Documento que apresenta os resultados de um estudo sobre uma situação particular, a fim de divulgar as experiências técnicas e metodológicas consideradas em um caso específico. Inclui uma revisão sistemática da literatura sobre casos análogos.

3) Artigo de revisão. Documento que resulta de uma pesquisa finalizada onde são analisados, sistematizados e integrados os resultados de pesquisas publicadas ou não, em um campo da ciência ou tecnologia, a fim de explicar os progressos e as tendências de desenvolvimento.

6) Revisão de tema. Um documento resultante de uma revisão crítica da literatura sobre um tema específico.

7) Cartas ao editor. Posições críticas, analíticas ou interpretativas sobre os documentos publicados na revista, que, na opinião do Conselho



Editorial, constituem um aporte importante à discussão do tema por parte da comunidade científica de referência.

8) Editorial. Documento escrito pelo editor, um membro do comitê editorial ou um pesquisador convidado sobre orientações no domínio temático da Revista.

9) Documento de reflexão não derivado de investigação.

10) Nota bibliográfica.

PROCESSO DE SELEÇÃO ARTIGOS

Procedimento para a seleção de artigos para incluir na Revista Pesquisa em Saúde:

- Os artigos submetidos à revista são inicialmente examinados pelo Comitê Editorial para a verificação da conformidade com os elementos formais solicitados nas instruções aos autores. Se o artigo não cumprir os critérios, o documento não continua o processo de seleção e é enviado para o autor com as informações necessárias.
- Depois de verificados os requisitos formais, o documento é enviado a dois avaliadores para análise. Os avaliadores devem ser especialistas no assunto do artigo. Este processo é

feito de forma anônima e confidencial. Por esta razão, as partes não conhecerão a identidade do autor ou revisor, respectivamente, e é o editor que trata da correspondência entre eles.

- De acordo com os conceitos dos avaliadores, o Comitê Editorial define se o trabalho é ou não publicado. Em ambos os casos é enviada uma carta ao autor com os conceitos dos avaliadores.
- Se no processo de avaliação o artigo for avaliado positivamente por um avaliador e negativamente pelo outro, é remetido a um terceiro avaliador e de acordo com o seu conceito é decidida a inclusão ou não do artigo na Revista.
- Quando um artigo é aceito sujeito a alterações, os autores deverão enviar a versão corrigida e uma carta explicando as alterações feitas, dadas as recomendações dos pares. Se os autores não concordarem com qualquer uma delas, deverão explicar as razões.
- Depois de realizadas as alterações pelo autor, o Comitê Editorial remete o documento a um revisor de estilo, em seguida, o artigo é devolvido ao autor para a sua aprovação em não mais que 8 dias úteis.

- Todos os artigos que apresentem pesquisas em seres humanos devem aderir aos padrões éticos da Declaração de Helsinki e da resolução 8430 de 1993 do Ministério da Saúde da Colômbia. No caso das pesquisas com animais, deve ser considerada a Lei 84 de 1989 e fazer-se referência explícita ao uso de medidas adequadas para minimizar a dor. Em qualquer caso, deve haver aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde o estudo foi realizado. Deve-se manter a confidencialidade e anonimato dos pacientes.

SUBMISSÃO DO MANUSCRITO

O artigo deve ser enviado por e-mail com uma declaração de originalidade, responsabilidade e transferência de direitos de cópia do manuscrito, digitalizada e assinada por todos os autores afirmando que eles conhecem e concordam com o seu conteúdo e que este não foi publicado anteriormente nem impresso nem em formato eletrônico, que não será submetido a qualquer outro meio antes de conhecer a decisão da Revista, e que caso seja aceito para publicação, os autores transferirão os direitos de cópia em todas as formas e meios conhecidos para a Universidade de Boyacá. Caso o artigo não seja publicado, a Universidade de Boyacá aceita retornar os direitos enunciados aos seus autores. Os conceitos dos trabalhos são de exclusiva responsabilidade dos autores. Nem a revista Pesquisa em Saúde nem a Faculdade de

Ciências da Saúde da Universidade de Boyacá são responsáveis por tais conceitos emitidos.

Quando são utilizadas tabelas ou figuras que não são originais, os autores são responsáveis pela obtenção de permissão para reproduzir qualquer material protegido por direitos de reprodução e deverão anexar uma carta original de concessão dessa autorização e incluir no texto a fonte de onde foi retirado.

O documento e os seus anexos devem ser enviados por e-mail para o seguinte endereço:

Revista Pesquisa em Saúde

Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade de Boyacá
Tunja, Colômbia
E-mail: revcis@uniboyaca.edu.co

ORGANIZAÇÃO E APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS

A Revista se baseia no acordo sobre Requisitos Uniformes para manuscritos submetidos às Revistas Biomédicas, preparado pelo Comité Internacional de diretores de Revistas médicas, que encontram-se publicados como "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal" em (<http://www.icmje.org>). A versão em espanhol está disponível na Revista Panamericana de Salud Pública (Rev Panam Saúde Pública 2004;



15: 41-57) em http://journal.paho.org/index.php?a_ID=51.

Os trabalhos devem ser no máximo 20 páginas, Microsoft Word®, tamanho carta e espaço duplo. Tipo de letra Arial 12 pontos, com margens de 2,5 cm em todos os quatro lados. Todas as páginas devem ser numeradas no canto inferior direito.

1. PÁGINA TITULAR

A primeira página deve conter o título do artigo (máximo de 165 caracteres) (em Espanhol e Inglês), sem acrônimos nem abreviaturas. Também deve incluir nomes de cada um dos autores (na ordem em que se deseja que apareça), os autores aparecem apenas com filiação institucional, sem mencionar graus acadêmicos. Devem-se incluir dados completos do autor responsável pela correspondência: nome, endereço, telefone, fax e endereço de e-mail.

AUTORIA: Conforme estabelecido nos Requisitos Uniformes, para ser considerado o autor de um trabalho é necessário ter feito contribuições substanciais em todos os seguintes pontos:

a) concepção e projeto, ou a aquisição de dados e informações, ou análise e interpretação dos dados.

b) planejamento ou revisão de conteúdo intelectual importante do artigo.

c) aprovação final da versão a ser publicada.

A **segunda página** deve conter o resto do manuscrito, com o seguinte conteúdo de acordo com cada tipo de artigo e com o título em negrito no cabeçalho.

2. SUMÁRIO E (ABSTRACT)

O resumo deve ser estruturado de forma a incluir menos de 250 palavras e dividido nas seguintes seções: (Introdução - Objetivo, métodos, resultados e conclusões). Deve ser escrito de forma impessoal, sem referências, nem abreviaturas. Deve-se incluir uma tradução em Inglês do resumo (Summary); se o artigo foi escrito em Inglês ou outra língua o resumo deve ser apresentado em castelhano.

3. PALAVRAS-CHAVE (KEY WORDS)

Incluem-se 5 a 10 palavras-chave depois do sumário; Elas devem estar contidas na lista dos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) de Bireme para o resumo em castelhano e em MeSH (Medical Subject Headings) para o resumo em inglês ou Summary.

4. CORPO DO TEXTO

O seu desenvolvimento e formato depende do tipo de trabalho e a seção para a qual será destinada. O manuscrito deve ser conciso, evitando-se o uso de modismos, regionalismos ou qualquer variação linguística. As fórmulas e expressões matemáticas devem concordar com o Sistema Internacional de Unidades. O uso de abreviaturas não é recomendado, exceto para as unidades de medição. Em caso de uso de abreviaturas, siglas e acrônimos, a primeira vez em que são mencionados no texto devem ser precedidas pelas palavras completas que lhes dão origem. Cada parágrafo com base em outros textos deve apresentar a citação correspondente seguindo os requisitos de uniformidade para manuscritos submetidos às revistas biomédicas (Normas de Vancouver). Exemplos deste tipo de citação podem ser encontrados em http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Os requisitos para cada tipo de artigo são os seguintes:

Artigos originais: O texto deve ser composto pelas seguintes seções seguindo o "Formato IMRYD": Introdução, materiais e métodos, resultados e discussão. O texto não deve exceder 20 páginas, incluindo a bibliografia, tabelas e figuras.

Introdução: Deve especificar o objetivo do trabalho, o resumo do estado da arte. Destacam-se os antecedentes teóricos e práticos do estudo, o escopo, as limitações e a importância e utilidade dos resultados.

Materiais e métodos: Deve descrever o tipo de estudo, a população em que se fez o estudo, o tamanho e tipo de amostra, indicar o local em que o estudo foi conduzido, descrever todas as técnicas e elementos que foram usados durante a execução do trabalho. Deve ser incluído o tipo de análise estatística. Nesta seção é essencial mencionar as considerações éticas e aprovação do comitê de ética da instituição.

Resultados: Apresentados em sequência lógica no texto; não devem ser repetidos nesta seção os dados das tabelas ou gráficos.

Discussão: Os aspectos relevantes do estudo são apresentados. Os resultados são comparados com outros estudos. As conclusões são estabelecidas claramente em resposta à pergunta da investigação contida nos objetivos ou na hipótese.

Artigos de reflexão: Este tipo de artigo é composto por uma introdução e um tema central que se desenvolve com relação aos conteúdos do mesmo, os quais devem aparecer como subtítulos



sem numeração. O texto não deve exceder 15 páginas incluindo referências, tabelas e figuras.

Artigo de revisão: O texto deve ser composto pelas seguintes seções: a) Introdução: especifica o objetivo do trabalho e resume as razões para o seu estudo ou observação; b) Metodologia: indica os bancos de dados consultados, os parâmetros de busca (palavras-chave) e o período de tempo estabelecido pelo autor em relação às datas de publicação dos artigos consultados; c) Conclusões: onde são apresentadas as ideias mais importantes da revisão e a opinião do autor sobre o tema exposto. A extensão do texto deve ser maior que 20 páginas incluindo referências, tabelas e figuras. d) Referências: O número de referências não deve ser inferior a 50.

Relato de caso: Pode ser enquadrado nos seguintes quatro tipos de relatório: relato de caso sem revisão da literatura, relato de caso com revisão da literatura, relatório de uma série de casos e revisão sistemática de casos. No geral, deve conter a seguinte estrutura: Título, resumo e abstract, palavras-chave (5), introdução, apresentação do caso, discussão, conclusões e referências bibliográficas. O autor deve especificar o tipo de relato de caso a que se refere.

5. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES

Um parágrafo será incluído com “renúncias de responsabilidade”, onde são declarados os conflitos de interesse e informação sobre fontes de financiamento, caso tenham existido (por exemplo, contribuições de Colciencias ou o Banco da República; Contribuições da indústria farmacêutica, de um fornecedor de equipamentos ou implementos etc).

6. AGRADECIMENTOS

Poderão ser incluídas contribuições que precisem ser reconhecidas, mas que não justificam autoria, como por exemplo o apoio geral dado pelo diretor de um departamento. Outros exemplos incluem consultores científicos, revisores, coletores de dados, etc.

7. REFERÊNCIAS

A revista utiliza o “Estilo Vancouver” para citar referências bibliográficas. As referências são identificadas com números arábicos e são listadas de acordo com a ordem de apresentação das citações no texto. As referências no texto aparecem como números em parênteses ao final da ideia ou texto que deseja ser referenciado. A seguir são apresentados alguns exemplos para o estilo de referências seguindo as normas de Vancouver.



Revista científica: a maneira correta de citar revistas científicas é a seguinte. Devem ser considerados a ordem dos dados, espaços e sinais de pontuação:

Autores (sobrenome seguido pelas iniciais do nome). Título. Abreviatura da revista. Ano; Volume: página inicial-página final. <http://dx.doi.org/>

Quando existem mais de seis autores, lista-se os primeiros seis autores seguido por et al.

Livro ou documento: devem ser considerados a ordem dos dados, espaços e pontuação:

Autores (sobrenome seguido pelas iniciais do nome). Título. Edição (quando aplicável). Cidade da publicação; Editora; ano. página inicial-página final ou o número total de páginas.

Capítulo de livro ou documento: devem ser considerados a ordem dos dados, espaços e pontuação:

Autores (sobrenome seguido pelas iniciais do nome). Título do capítulo. Autor do livro, editores. Título do livro. Edição (quando aplicável). Cidade da publicação; Editora; ano. página inicial-página final.

Documentos páginas da web: devem ser considerados a ordem dos dados, espaços e pontuação:

Autores (sobrenome seguido pelas iniciais do nome). Título. Data de consulta: dia, mês, ano. Disponível em: Página exata onde o documento pode ser consultado.

8. TABELAS E FIGURAS

As tabelas e figuras devem ser enviadas em arquivos separados em formato jpg ou gif de boa resolução (mínimo de 300 dpi), cada uma deve ter um título na parte superior e se for o caso anotações na parte inferior. Indicar o ponto exato onde é requerido colocar as tabelas e figuras no texto, com a legenda inserir aqui a tabela ou figura xx. Se fotografias ou dados de pacientes forem reproduzidos, eles não devem identificar o sujeito. Em todos os casos os autores são responsáveis pela obtenção do consentimento informado escrito do paciente autorizando a sua publicação, reprodução e divulgação.

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a white circle. This circle is set against a background of two horizontal gray bands that intersect at the center of the circle.

ISUB



REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIVERSIDAD DE BOYACÁ
ISSN: 2389-7325

DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE, ÉTICA, GARANTIAS E CESSÃO DE DIREITOS AUTORAIS

Os autores do artigo (título do manuscrito) _____

certificamos ter verificado e validado o manuscrito e ter contribuído com o material científico e intelectual, análise de dados e redação e que qualquer material nele contido não está incluído em qualquer outro manuscrito. Nós somos responsáveis por seu conteúdo e aprovamos sua publicação.

Nós declaramos que o manuscrito não será submetido à consideração de comitês de outras publicações, até que se obtenha resposta escrita da decisão de publicação deste artigo.

Registramos constância de ter obtido consentimento informado dos pacientes sujeitos de pesquisa em humanos, de acordo com os princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki, bem como de ter recebido a aprovação do protocolo pela Comissão de Ética Institucional, onde houver.

Cedemos à REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD os direitos de autor e propriedade intelectual e direitos de cópia em todas as formas e meios conhecidos. No caso de o trabalho não ser publicado, a Universidade de Boyacá devolve os direitos previstos para os autores.

Em testemunho do anterior, a declaração foi assinada na cidade de _____ no dia _____ do mês de _____, do ano de _____.

Nome completo

Assinatura

Tipo e número do documento de identidade

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Por favor, envie este documento assinado e digitalizada junto com o artigo.

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a white circle. This circle is set against a horizontal gray band that spans the width of the image. The gray band is composed of two parallel lines, creating a central channel where the circle is placed.

ISUB

ÍNDICE DE ARTÍCULOS PUBLICADOS (2014-2020/1)
INDEX OF ARTICLES PUBLISHED (2014-2020/1)
ÍNDICE DE ARTIGOS POSTADOS (2014-2020/1)



REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.
UNIVERSIDAD DE BOYACÁ
ISSN: 2389-7325 - Enero - Junio de 2014

EDITORIAL

Sandra Helena Suescún Carrero

ARTÍCULOS ORIGINALES

Efectividad de la tos en pacientes neuromusculares del hospital San Rafael, Tunja, Colombia.

Effectiveness of cough in patients with neuromuscular disease in the Hospital San Rafael of Tunja

María del Pilar Rojas Laverde, Marcela América Roa Cubaque, Adriana Sofía Valero Ortiz

Impacto de la separación materna durante la lactancia sobre el tamaño del cerebro y en otros aspectos morfofisiológicos.

Impact of maternal separation during nursing on brain size and on GABA-Areceptor immunoreactivity
Jenny Patiño, Laura Corredor, Zulma Dueñas

Efecto de la degradación post mórtem sobre la detección inmunohistoquímica de antígenos en el cerebro de ratón.

Effect of postmortem degradation on the immunohistochemical detection of antigens in the mouse brain

Jeison Alexander Monroy-Gómez, Orlando Torres-Fernández

Actividad antibacteriana de extractos de Gnaphalium polycephalum Michx contra S. aureus, E. coli y P. aeruginosa.

Antibacterial activity of Gnaphalium polycephalum Michx extracts against Staphylococcus aureus, Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa

Román Yesid Ramírez Rueda, Diana Natalia Mojica Ávila

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Interacción fisiológica de la hormona eritropoyetina, relacionada con el ejercicio físico en altitud moderada y alta

Physiological interaction erythropoietin hormone connection with exercise in moderate and high altitude

Martha Inés Bernal, Shiley Cruz Rubio



REPORTE DE CASO

Patella en guijarro como variación anatómica: reporte de un caso y revisión de la literatura.

Patella (kneecap) in pebble- shape as an anatomical variation: case report and literature review

Myriam Sofía Buitrago Walteros, Martha Inés Bernal

REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.

UNIVERSIDAD DE BOYACÁ

ISSN: 2389-7325 - Julio - Diciembre de 2014

EDITORIAL

Investigación en pregrado, semilleros de investigación y creación del SemiLAC.

Alfonso J. Rodríguez-Morales, Andrés Felipe López

ARTÍCULOS ORIGINALES

Calidad del sueño de los estudiantes de la Facultad de Salud de la Universidad Santiago de Cali en el año 2013.

Quality of sleep in students from Universidad Santiago de Cali's Health Faculty

Anisbed Naranjo Rojas, Helmer Zapata, Angélica María Díaz Mina, Nathaly Ramírez, Leidy Montero

Norovirus y coinfección con parásitos intestinales en pacientes con diarrea en el Hospital San Rafael de Tunja, Colombia.

Norovirus and coinfection with parasites in patients with diarrhea at Hospital San Rafael, Tunja, Colombia

Claudia Patricia Jaimes-Bernal, Román Yesid Ramírez-Rueda, Marta Beatriz Rodríguez-Mesa

Ejercicio terapéutico para desarrollar cambios posturales en estudiantes universitarios.

Therapeutic exercise for developing postural changes in university students

Yudy Alexandra Rondón-Villamil

Evaluación de la orientación empática en estudiantes de medicina de la Universidad de Boyacá.

Empathic assessment guidance in medical students of the University of Boyacá

Iván Mauricio García, Amanda Elizabeth García

Staphylococcus aureus resistente a meticilina en estudiantes de Bacteriología y Laboratorio Clínico.

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus from students of Bacteriology and Clinical Laboratory.

Diana Paola López-Velandia, Viviana Alexandra Benítez-Matallana, Jenny Carolina Hernández-Barrera, Román Yesid Ramírez-Rueda, Adriana María Pedraza-Bernal.

Prevalencia de sobrepeso, obesidad, comportamientos alimentarios y de actividad física en estudiantes Universitarios - Boyacá 2013.

Prevalence of overweight, obesity, behaviour food and physical activity in college students - Boyacá 2013

Martha Inés Farfán Briceño, Graciela Olarte Rueda

Prevalencia de lesiones músculo-esqueléticas en docentes de odontología de una Universidad de Bogotá. año 2013.

Prevalence skeletal muscle injury in teaching of dentistry University of Bogotá. year 2013

Luz Amanda Malagón Fajardo, Oscar Fernando Murillo Pintor, Yeily Isabel Thomas Alvarado, Edgar Antonio Ibáñez Pinilla

ARTÍCULOS DE REFLEXIÓN

Simulación clínica en la mediación pedagógica y su relación con la práctica clínica.

Clinical simulation on the pedagogical mediation and its relationship to clinical practice

Ninfa Lilia Ruda-Rodríguez

REPORTE DE CASO

Divertículo del íleo o de Meckel: descripción de un caso anatómico.

Ileal diverticulum (Meckel): Anatomical description of a case

Nohora Sánchez-Capacho

REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD. UNIVERSIDAD DE BOYACÁ

ISSN: 2389-7325 - Enero - Junio de 2015

EDITORIAL

Crisis de la profesión del docente universitario.

Jorge Enrique Correa-Bautista

ARTÍCULOS ORIGINALES

Factores de riesgo para infección respiratoria aguda en los barrios Ciudad Jardín y Pinos de Oriente, Tunja, Colombia.

Risk factors for acute respiratory infection in the neighborhoods Ciudad Jardín and Pinos de Oriente, Tunja, Colombia

Sandra Patricia Corredor, Flor Ángela Umbacía, Carolina Sandoval, María del Pilar Rojas



ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Consumo de sustancias psicoactivas legales e ilegales, factores de protección y de riesgo: estado actual.

Consumption of legal and illegal psychoactive substances, factors of protection and risk: State of the art

Paola Barreto, Mónica Patricia Pérez, Marcela América Roa, Astrid Paola López, Guiomar Haydee Rubiano

REPORTE DE CASO

Origen alto de la arteria radial y la ulnar: reporte de caso y revisión bibliográfica.

Origin of high radial artery and ulnar: case report
Miguel Andrés Vertel, Martha Inés Bernal, Iván Darío Castro

ARTÍCULOS DE REVISIÓN DE TEMA

La vitamina A: reguladora de la espermatogénesis.

Vitamin A: regulator of spermatogenesis
Laura Ximena Ramírez, Carlos Fernando Prada-Quiroga

REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.

UNIVERSIDAD DE BOYACÁ

ISSN: 2389-7325 - Julio - Diciembre de 2015

EDITORIAL

¿Por qué hablamos, aún, de sexualidad “humana”?

Francisco Juan José Viola

ARTÍCULOS ORIGINALES

Actividad física y función cognitiva: una comparación en dos grupos de adultos mayores, un estudio piloto.

Physical activity and cognitive function: A comparison of two groups of older adults, a pilot study
Mayra Johanna Gualdrón, Jenny Carolina Valencia, Angélica María Monsalve, Jorge Enrique Correa-Bautista

Caracterización fenotípica de bacilos Gram negativos con betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas.

Phenotypic characterization of gram negative bacilli with extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases

Lisbeth Teresa Castro, María Inés Torres, Luz Maribel Castañeda, Diana Paola López, Carlos Fernando Prada-Quiroga

Caracterización de los resultados de fibrobronoscopias en el Hospital San Rafael de Tunja, 2003 a 2012.

Characterization of Results of Fibrobronchoscopy at San Rafael Hospital in Tunja, Colombia from 2003 to 2012.

Marizol Orjuela, Julieth Helena Ibarra, Javier Alfonso Blanco, Nubia Yalile Castro, Giomar Maritza Herrera, Adriana Sofía Valero

Disección experimental de la banda miocárdica ventricular.

Experimental dissection of the ventricular myocardial band

David Ricardo Salamanca, Martha Bernal-García, Iván Darío Castro

Agentes etiológicos de mastitis bovina en municipios con importante producción lechera del departamento de Boyacá.

Etiological agents of bovine mastitis in municipalities with important milk production in the department of Boyacá

Jenny Carolina Hernández-Barrera, Maritza Angarita-Merchán, Diego Alejandro Benavides-Sánchez, Carlos Fernando Prada-Quiroga

Calidad de la atención desde la perspectiva del usuario en una comunidad terapéutica en Veracruz, México.

Quality of care considering the user perspective in a therapeutic community in Veracruz, Mexico

María Sobeida Leticia Blázquez-Morales, Patricia Pavón-León, María del Carmen Gogeoascoechea Trejo

ARTÍCULOS DE REVISIÓN DE TEMA

Cuestionarios para medir la calidad de vida en cáncer de mama.

Questionnaire for measuring the quality of life in breast cancer

Pedro Antonio Calero, Lyda Fabiola Vallejo, Sandro Gustavo Lemus

REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.

UNIVERSIDAD DE BOYACÁ

ISSN: 2389-7325 - Enero - Junio de 2016

EDITORIAL

La educación con base en la ciencia: del mito a la realidad.

Jorge Eduardo Duque



ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

Percepción de riesgo y consumo de drogas legales en estudiantes de psicología de una universidad mexicana

Risk perception and use of legal drugs in students of psychology in a mexican university

Xóchitl de San Jorge-Cárdenas, Montserrat Montes-Mendoza, Paulina Beverido-Sustaeta, Betzaida Salas-García

Cualidades físicas del adulto mayor activo de la ciudad de Tunja.

Physical qualities of elderly assets of tunja city

Lina Margoth Buitrago, Angélica María Sáenz, Ana María Cardona, Lida Yovanna Ruiz, Deisy Marcela Vargas, Elisa Andrea Cobo-Mejía, Marlene Edith Ochoa, Carolina Sandoval-Cuellar

Abuso de sustancias ilegales en estudiantes de una institución de educación superior.

Illicit substance abuse among students in a higher education institution

Guiomar Rubiano-Díaz, Marcela Roa-Cubaque, Paola Barreto-Bedoya, Mónica Pérez-Prada

ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REFLECTIVE ARTICLES

Aplicabilidad del proceso de consentimiento informado en fisioterapia.

Applicability of informed consent process in physiotherapy

Angie Viviana Muñoz, Luis Gabriel Gaviria, Amanda Elizabeth García, Martha Lucía Naranjo

REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD. UNIVERSIDAD DE BOYACÁ

ISSN: 2389-7325 - Julio - Diciembre de 2016

EDITORIAL

Rafael Antonio Parra Serna

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES / ARTIGOS ORIGINAIS

Determinación de genes que codifican la resistencia de betalactamasas de espectro extendido en bacilos Gram negativos aislados de urocultivos.

Determination of genes encoding beta-lactamase resistance spread spectrum Gram negative bacteria isolated from urine cultures

Determinação de genes que codificam resistência a Beta-lactamases de espectro estendido em Bacilos negativos isolados de urocultura

Diana Paola López, María Inés Torres, Luz Maribel Castañeda, Carlos Fernando Prada

Validez del cuestionario CISS-V15 para el diagnóstico de la insuficiencia de convergencia.

Validity of the CISS-V15 questionnaire for diagnosis of the convergence insufficiency

Validação do questionário CISS-V15 para o diagnóstico da insuficiência de convergência

Catherine Arenas-Mejía, Ingrid Sulay Tavera-Pérez

Características clínico-epidemiológicas de pacientes con esquizofrenia atendidos en el Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle, Colombia.

Clinical and epidemiological features of patients with schizophrenia and treated at the Psychiatric University Hospital del Valle, Colombia

Características clínicas e epidemiológicas de pacientes com esquizofrenia atendidos no Hospital Universitário de Psiquiatria del Valle, Colômbia

Mercedes Benavides-Portilla, Pedro Nel Beitia-Cardona, Carolina Osorio-Ospina

Validación del test de Fagerström para adicción a la nicotina (FTND).

Validation of Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)

Validação do teste de Fagerström para dependência à nicotina (FTND)

Marcela América Roa-Cubaque, Zulma Estefanía Parada-Sierra, Yudy Cecilia Albarracín-Guevara, Eli Johana Alba-Castro, Mariluz Aunta-Piracon, María Cristina Ortiz-León

ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES/ ARTIGOS DE REVISÃO

Cambios fisiológicos de la aptitud física en el envejecimiento.

Physiological changes in aging physical fitness
Alterações fisiológicas da aptidão física no envelhecimento

Pedro Antonio Calero-Saa, Marco Antonio Chaves-García

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN NO DERIVADO DE INVESTIGACIÓN/ ARTICLE OF REFLECTION NOT DERIVED FROM RESEARCH/ ARTIGO DE REFLEXÃO DERIVADO NENHUMA PESQUISA

Inserção do enfermeiro no mercado de trabalho internacional: relato de uma experiência.

Inserción del enfermero en el mercado de trabajo internacional: relato de una experiencia

Incorporation of the nurse in the international labor market:report of an experience

Carolina Heluy de Castro, Ángel Manuel de la Fuente Vilchez



**REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.
UNIVERSIDAD DE BOYACÁ
ISSN: 2389-7325 - Enero - Junio de 2017**

EDITORIAL

Franklyn Edwin Prieto

**ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH
ARTICLES / ARTIGOS
DE PESQUISA**

**Efecto citotóxico de fosfolipasas A2 del
veneno de *Crotalus durissus cumanensis* de
Colombia**

Cytotoxic effect of A2 phospholipases of the
venom of *Crotalus durissus cumanensis* from
Colombia

Efeito citotóxico da fosfolipase A2 do veneno de
Crotalus durissus cumanensis da Colômbia

*Juan Carlos Quintana-Castillo, Isabel Cristina Ávila-
Gómez, Juan Felipe Ceballos-Ruiz, Leidy Johana
Vargas-Muñoz, Sebastián Estrada-Gómez*

**Determinación del perfil de sensibilidad a
antibióticos de *Listeria* spp. en aislamientos
de leche cruda de vaca, Tunja**

Determination of antimicrobial sensibility
pattern of *Listeria* spp. isolated from raw cow
milk, Tunja

Determinação do perfil de susceptibilidade a
antibióticos de *Listeria* spp. em isolados de leite
cru de vaca, Tunja

Eliana Ximena Urbano, Astrid Maribel Aguilera, Claudia

Patricia Jaimes

**Prevalencia de vida por autorreporte y factores
asociados de infecciones de transmisión sexual
en estudiantes universitarios de Pamplona
(Colombia), 2013, estudio SEXUNI**

Prevalence of life by self-reported and associated
factors of sexually transmitted infections in
university students in Pamplona (Colombia),
2013, SEXUNI study

Prevalencia de vida por auto-relato e fatores
associados de infecções sexualmente
transmissíveis entre os estudantes universitários
em Pamplona (Colômbia), 2013, estudo SEXUNI
*Javier Martínez-Torres, Óscar Alexander Gutiérrez-
Lesmes, Judith Patricia Morales-Velandia*

**Comportamiento epidemiológico de la
leishmaniasis cutánea en Boyacá, 2012-2015**

Epidemiological behavior of cutaneous leishmaniasis in Boyacá, 2012-2015
Comportamento epidemiológico da leishmaniose cutânea em Boyacá, 2012-2015
Yelson Alejandro Picón-Jaimes, Lina Rosa Abril-Sánchez, Engreet Johanna Ruiz-Rodríguez, Óscar Mauricio Jiménez-Peña

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES/
ARTIGOS DE REVISÃO**

Capacidad funcional del anciano relacionada con la actividad física

Functional capacity related to physical activity in the elderly

Capacidade funcional dos idosos relacionada com atividade física

Aura Cristina Quino-Ávila, Magda Juliette Chacón-Serna, Lida Fabiola Vallejo-Castillo

**REPORTES DE CASO / CASE REPORTS /
RELATÓRIOS DE CASO**

Síndrome de Guillain-Barré, reporte de un caso en un lactante mayor y revisión de la literatura

Guillain-Barré syndrome, an older infant case report and literature review

Síndrome de Guillain-Barré, relatório de caso em lactente maior e revisão da literatura

Edison Rodríguez-Coy, Federico Díaz-Melgarejo, Johant David Mojica-Vargas

**REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.
UNIVERSIDAD DE BOYACÁ
ISSN: 2389-7325 - Julio - Diciembre de 2017
EDITORIAL**

Métodos y modelos de la investigación anatómica: disecar sin bisturí

Gustavo H.R.A. Otegui

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLES / ARTIGOS DE PESQUISA

Factores psicosociales que intervienen en la regulación de la fecundidad en mujeres, Tunja, Colombia, 2014-2016

Psychosocial factors that intervene in the regulation of fertility in women, Tunja, Colombia, 2014-2016

Fatores psicossociais que intervêm na regulação da fertilidade em mulheres, Tunja, Colômbia, 2014-2016

Ruth Jael Robles-Santos, Isabel Cristina Flórez-Escobar

Percepción de la calidad de la atención en un servicio de urgencias

Perception of the quality of attention in an emergency service

Percepção da qualidade do atendimento em um pronto-socorro

Elisa Andrea Cobo-Mejía, Flor Edilia Gómez-Martínez, María Yohana Rodríguez-Leal

Prevalencia de hipertensión pulmonar y factores asociados en adultos con insuficiencia mitral de una institución prestadora de servicios de salud de tercer nivel de la ciudad de Tunja

Prevalence of pulmonary hypertension and associated factors in adults with mitral regurgitation of a third level health services provider institution of Tunja city

Prevalência de hipertensão pulmonar e fatores associados em adultos com regurgitação mitral de uma instituição prestadora de serviços de saúde de terceiro nível na cidade de Tunja

Joan Rodrigo Álvarez-González, Jorge Cuervo

Estudio de egresados de la Facultad de Ciencias de la Salud, cohortes 2014 y 2015, Boyacá, Colombia

Study of graduates of the Facultad de Ciencias de la Salud, 2014 and 2015 cohorts, Boyacá, Colombia

Estudo de graduados da Faculdade de Ciências da Saúde, coortes 2014 e 2015, Boyacá, Colômbia

Adriana Sofía Valero-Ortiz, Pilar Castellanos-Vega, Yuly Alexandra Pedraza-Páez, Adriana María Pedraza-Bernal, Carol Mayerline Morales-Suárez, Carolina Sandoval-Cuéllar

Prevalencia y factores de riesgo de la neumonía asociada con la asistencia respiratoria mecánica en una unidad de cuidados intensivos de adultos, Cúcuta, Colombia

Prevalence and risk factors of pneumonia associated with mechanical ventilation in the adult intensive care unit Cúcuta, Colombia

Prevalência e fatores de risco de pneumonia associada à ventilação mecânica em uma unidade de terapia intensiva para adultos, Cúcuta, Colômbia

Leidy Rodríguez-Álvarez, Andrés Lamos-Duarte

REPORTES DE CASO / CASE REPORTS / RELATÓRIOS DE CASO

Síndrome de embolia grasa con predominio de síntomas neurológicos

Fat embolism syndrome with predominant neurological symptoms

Síndrome de embolia gordurosa com predomínio de sintomas neurológicos

Yelson Alejandro Picón-Jaimes, Javier Esteban Orozco-Chinome, Leidy Carolina Salazar-Chica

**REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.
UNIVERSIDAD DE BOYACÁ
ISSN: 2389-7325 - Enero - Junio de 2018**

EDITORIAL

La investigación científica, ideología causal en ciencias de la salud

Martha Inés Bernal- García

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLES / ARTIGOS DE PESQUISA

Determinación de hemólisis en cepas de *Staphylococcus spp.*

causantes de mastitis bovina

Determination of hemolysis in *Staphylococcus spp.* strains which cause bovine mastitis

Determinação de hemólise em cepas de *Staphylococcus spp.* que causam mastite bovina

Yaline Sánchez-Neira, Maritza Angarita-Merchán

Seroprevalencia de infección por *Trypanosoma cruzi* y factores

asociados, en Miraflores, Boyacá, Colombia

Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection and associated factors in Miraflores, Boyacá, Colombia

Seroprevalência da infecção por *Trypanosoma cruzi* e fatores associados, em Miraflores, Boyacá, Colômbia

Ángela Monroy-Díaz, Sonia Rodríguez-Niño, Sandra Helena Suescún-Carrero, Laura Ramírez-López

Percepción de la calidad del servicio en un centro de fisioterapia de una institución universitaria

Perception of service quality at the physiotherapy center of a university institution

Percepção da qualidade do serviço em um centro de fisioterapia de uma instituição universitária

Elisa Andrea Cobo-Mejía, Leidy Yohana Archila-León, Estefanía Gutiérrez-Barrera, Ibeth Dayanna Araque-Sepúlveda

Carga de la enfermedad de Chagas en el departamento de Boyacá en los años 2014 a 2016

Burden of Chagas' disease in Boyacá in the years 2014-2016

Carga de doença de Chagas no departamento de Boyacá nos anos de 2014 a 2016

Karen Natalia Gutiérrez-Daza, Karen Nayive Roa-Cortés, Yesenia María Ávila-Peña, Adriana María Pedraza-Bernal

Nivel de sobrecarga en cuidadores informales de personas en situación de discapacidad cognitiva de Duitama, estudio exploratorio

Level of overloading in informal caregivers of

people in situation of cognitive disability of Duitama, exploratory study

Nível de sobrecarga em cuidadores informais de pessoas em situação de deficiência cognitiva na cidade de Duitama na Colômbia, estudo exploratório
Yesmith Rodríguez-Albañil, Mónica Paola Quemba-Mesa

Prevalencia de la sintomatología respiratoria en trabajadores mineros del municipio de Socotá, Boyacá, 2017

Prevalence of respiratory symptomatology in miners in the municipality of Socotá, Boyacá, 2017

Prevalência de sintomas respiratórios em trabalhadores da mineração no município de Socotá, Boyacá, 2017
Nelson Camilo Gutiérrez-Alvarado, Yuli Velandia-Cristiano, Lady Hernández-Monguí, Juliet Vargas-Neiza

Caracterización fenotípica de cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de β -lactamasas y resistente a la meticilina

Phenotypic characterization of *Staphylococcus aureus* strains that produce β -lactamases and are resistant to methicillin

Caracterização fenotípica de cepas de *Staphylo-*

coccus aureus productoras de β -lactamases e resistentes à meticilina

Yaline Sánchez, Eliana Ximena Urbano, Fernando José González, Atilio Junior Ferrebuz

CARTA AL EDITOR / LETTER TO THE EDITOR / CARTA AO EDITOR

Trofozoíto de Entamoeba coli con cuatro núcleos
Entamoeba coli trophozoite with four nuclei

Trofozoíto de Entamoeba coli com quatro núcleos
Luis Eduardo Traviezo, Andrea Galíndez

REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.

UNIVERSIDAD DE BOYACÁ

ISSN: 2389-7325

ISSN: 2539-2018 (En línea)

Julio - Diciembre de 2018

EDITORIAL

La Investigación en Colombia: una perspectiva hacia el futuro

Atilio Junior Ferrebuz Cardozo

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLES / ARTIGOS DE PESQUISA

Genes codificadores para enterotoxinas de aislamientos de estafilococo coagulasa negativos y

coagulasa positivos a partir de muestras de mastitis bovina

Coding genes for enterotoxins of isolated coagulase-negative and coagulase-positive staphylococci from bovine mastitis samples

Genes codificadores de enterotoxinas em isolados de estafilococos coagulase positivo em amostras com mastite bovina

Maritza Angarita-Merchán, Nuri Andrea Merchán-Castellanos

Percepción de la calidad del Cuidado de Enfermería en pacientes Diabéticos hospitalizados

Perception of the quality of Nursing Care in hospitalized diabetic patients

Percepção da qualidade do cuidado de enfermagem em pacientes diabéticos hospitalizados.

María Olga Jiménez Reyes, Nieves Fuentes González

Validación de un circuito que evalúa habilidades técnicas de fútbol

Validation of a circuit that assesses soccer technical skills

Validação de um circuito que avalia habilidades técnicas do futebol

Margareth Lorena Alfonso-Mora, Nubia Esperanza-Camargo,

Paula Andrea Betancourt, Juan Carlos Vélez- Mora, Elizabeth Patricia Duarte, Lucas Alejandro Venegas-Vasques, Pedro Nel Flórez-Melo

Factores de riesgo asociados al nivel de autonomía e independencia en personas mayores, Tunja 2015

Risk factors associated with the level of autonomy and independence in elderly persons, Tunja 2015

Fatores de risco associados ao nível de autonomia e independência em pessoas maiores, Tunja 2015.

Aura Cristina Quino Ávila

Percepción de los usuarios frente a la calidad del servicio de salud en consulta externa en una Institución Prestadora de Servicios de Salud

Perception of users to the quality of the health service in external consultation in a Health Services Provider Institution

Percepção dos usuários diante da qualidade do serviço de saúde em consulta ambulatorial em uma Instituição Prestadora de Serviços de Saúde.

Elisa Andrea Cobo-Mejía, Karem Julieth Estepa-Rodríguez, Carolina Herrera-Triana, Paola Linares-Reyes

ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES/

ARTIGOS DE REVISÃO

Tratamiento farmacológico y no farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Pharmacologic and non-pharmacologic treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Tratamento farmacológico e não farmacológico da doença pulmonar obstrutiva crônica

Jessica Molina-Franky, Marcela América Roa Cubaque, Sandra Patricia Corredor Gamba, Alba Yanira Polanía Robayo, María del Pilar Rojas Laverde

El acompañamiento por enfermería en la atención del trabajo de parto y parto: una revisión narrativa de la literatura

Nursing accompaniment in labor and delivery care: A narrative review of the literature

A Assistência de enfermagem no cuidado de parto e parto: uma revisão narrativa da literatura.

Ariadna María Angarita Navarro

REPORTES DE CASO / CASE REPORTS / RELATÓRIOS DE CASO

Ischemic stroke in a young patient due to protein S deficiency in the context of muscular dystrophy - case report

Accidente cerebrovascular isquémico por déficit de proteína S en el contexto de distrofia muscular.

Acidente Vascular Cerebral Isquêmico em paciente jovem devido à deficiência de proteína S no contexto da distrofia muscular - relato de caso

Juan David Vega Padilla, Juan David Vivas Suárez, Jorge Andrés Sánchez, Viviana Carolina Vargas Quintana

REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.

UNIVERSIDAD DE BOYACÁ

ISSN: 2389-7325

ISSN: 2539-2018 (En línea)

Enero - Junio de 2019

EDITORIAL

La Ciencia bien ordenada, su racionalidad y la democratización de la investigación científica

Paola Barreto Bedoya

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLES / ARTIGOS DE PESQUISA

Prevalencia de casos sospechosos de leptospirosis en pacientes reportados con diagnóstico de dengue al SIVIGILA, en el departamento de Boyacá, 2016

Prevalence of suspected cases of leptospirosis in patients reported to SIVIGILA with a diagnosis of dengue, in Boyacá department during, 2016

Prevalência de casos suspeitos de leptospirose em pacientes notificados com diagnóstico de dengue pelo SIVIGILA, no departamento de Boyacá, 2016

Diana Alexandra Cuervo-Díaz, Adriana María Pedraza-Bernal, Tania Alejandra Pinzón-Olmos

Conocimientos y prácticas de médicos generales en el manejo de la ginecomastia

Knowledge and practices of gynecomastia of non-specialist's doctors

Conhecimentos e práticas de clínicos gerais no gerenciamento de ginecomastia

Gina Sofía Montaña Padilla, Gloria Eugenia Camargo, Nohora Sánchez Capacho, Marcela Díaz Matallana, José Gabriel Reyes Mendoza

Percepción de los usuarios frente a la calidad de atención en salud del servicio de consulta externa según el modelo SERVQUAL

Perception of users regarding the quality of health care of the external consultation service according to the servqual model

Percepção dos usuários sobre a qualidade dos cuidados de saúde do serviço de consulta externa de acordo com o modelo servqual

Angélica Viviana Boada-Niño, Adriana Mayeth Barbosa-López, Elisa Andrea Cobo-Mejía

Autoexamen de seno: conocimientos, actitudes y prácticas en mujeres de una institución de educación superior

Self-examination of breast: Knowledge, attitudes and practices in women of a higher education institution

Autoexame das mamas: conhecimentos, atitudes e práticas em mulheres de uma instituição de ensino superior

Daniela Mesa-Gutiérrez, Diana Velandia-González, Mónica Quemba-Mesa

Conocimientos sobre VIH/SIDA en uniformados usuarios de una Clínica Regional de Tunja

Knowledge about HIV / AIDS in uniformed users of a Tunja Regional Clinic

Conhecimento sobre HIV / AIDS em usuários uniformizados de uma clínica regional de Tunja

Clara Milena Niño- Castillo, Kevin Julián Rodríguez- Álvarez, Sandra Lizeth Díaz-Niño

Factores asociados a malnutrición en niños entre 2 y 5 Años Oicatá, Colombia

Factors associated with malnutrition in children between 2 and 5 years Oicatá, Colombia

Fatores associados à desnutrição em crianças entre 2 e 5 anos Oicatá, Colômbia

Gisell Angélica Álvarez Fonseca, Julián Alberto Calvo Hurtado, Yesenia Carolina Álvarez Fonseca, Martha Bernal-García

Perfil de resistencia de microorganismos identificados en una institución prestadora de servicios de salud en el Departamento de Boyacá, 2018

Resistance profile of circulating microorganisms in an institution of health services in Boyacá Department, 2018

Perfil de resistência de microrganismos identificados em uma instituição prestadora de serviços de saúde no Departamento de Boyacá, 2018

Maritza Angarita-Merchán, Giselle Di Filippo-Iriarte, Diana Patricia Mora-Moreno, Atilio Junior Ferrebuz Cardozo

ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES/ ARTIGOS DE REVISÃO

Tendencias de investigación en torno al cuidado espiritual de enfermería: Revisión de la literatura

Research trends spiritual care in nursing: Literature review

Tendências da pesquisa em torno do cuidado espiritual em enfermagem: revisão da literatura

Lina María Vargas-Escobar, Mildred Guarnizo-Tole, María Fernanda Tovar-Pardo, Claudia Marcela Rojas-Pérez

Uso de cánula nasal de alto flujo en falla respiratoria en adultos

Use of high flow nasal cannula in respiratory failure in adults

Uso de cânula nasal de alto fluxo na insuficiência respiratória em adultos

Adriana Sofía Valero Ortiz, Flor Ángela Umbacía Salas, Clara Lizeth Palencia Mojica, Magda Tixiana Suárez Saavedra, Laura Jimena Silva Rodríguez

REPORTES DE CASO / CASE REPORTS / RELATÓ- RIOS DE CASO

Aspergiloma pulmonar en paciente con síndrome de sobreposición: Reporte de caso

Pulmonary aspergiloma in patient with overposition syndrome: Case's report.

Aspergiloma pulmonar em paciente com síndrome de sobreposição: Relato de caso

Edward Jassir Rozo-Ortiz, Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez, Milena Brigitte Agudelo-Sanabria

REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD. UNIVERSIDAD DE BOYACÁ

ISSN: 2389-7325

ISSN: 2539-2018 (En línea)

Julio - Diciembre de 2019

EDITORIAL

Amenazas a la integridad en la comunidad científica

Mónica Paola Quemba-Mesa

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLES / ARTIGOS DE PESQUISA

Perfiles de susceptibilidad de grupos bacterianos aislados de productos cárnicos en Tunja, Boyacá

Susceptibility profiles of bacterial groups of meat products in Tunja, Boyacá

Perfil de susceptibilidade de grupos bacterianos isolados de produtos à base de carne e derivados em Tunja, Boyacá

Daris A Rosas-Leal, Diana P López-Velandia, María I Torres-Caycedo, Maritza Angarita Merchán

Preeclampsia: prevalencia y factores asociados en gestantes de una institución de salud de Boyacá en el periodo 2015 a 2017

Preeclampsia: prevalence and associated factors in pregnant women of a health institution of Boyacá in the period 2015 to 2017

Pré-eclâmpsia: prevalência e fatores associados em gestantes de uma Instituição de saúde de Boyacá no período 2015 a 2017

Andrea L Salamanca-Sánchez, Laura A Nieves-Díaz, Yury M Arenas- Cárdenas

Eficacia de la budesonida/formoterol comparado con la fluticasona/salmeterol en la mejoría de la capacidad pulmonar de personas mayores con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: revisión sistemática de literatura

Effectiveness of budesonide/formoterol compared to fluticasone / salmeterol in improving the lung capacity of older people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: systematic literature review

Eficiência da budesonida/formoterol comparado com fluticasona/salmeterol na melhora da capacidade pulmonar de idosos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: revisão sistemática da literatura
Ledmar J Vargas-Rodríguez , Flore E Solano-Rojas 2 Sandra L Díaz , Manuel A Pinzón-Olmos

Uso de la crioterapia en la fatiga muscular post-esfuerzo en individuos que realizan práctica deportiva: revisión sistemática

Use of cryotherapy in post-effort muscle fatigue in individuals who practice sports: systematic review
Uso da crioterapia na fadiga muscular pós-esforço em indivíduos que realizam prática esportiva: revisão sistemática

Lyda F Vallejo-Castillo, Carolina Sandoval-Cuellar, Aura C Quino- Ávila

Comportamiento epidemiológico de la morbilidad materna extrema. Colombia, 2016

Epidemiological behavior of extreme maternal morbidity. Colombia, 2016

Comportamento epidemiológico da morbidade materna extremamente grave Colômbia, 2016

Erika T Sánchez-Barrera, Sandra P Mendieta-Hernández, Eyleen M Pineda-Martínez, Deysi L Cárdenas-Pinzón

Factores asociados a la condición física relacionada con la salud en escolares de la ciudad de Dosquebradas Risaralda

Factors associated with health-related physical condition in schoolchildren in the city of Dosquebradas Risaralda

Fatores associados à condição física relacionada com a saúde em crianças em idade escolar da cidade de Dosquebradas Risaralda.

Brayan E Patiño-Palma

Entrenamiento de capacidades físicas condicionantes en la calidad de vida relacionada con la salud en personas mayores con EPOC estadio I y II. Revisión sistemática de literatura

Training of conditioning physical capabilities in quality of life related to health in older people with copd stadium I and II. Systematic review of literature

Treinamento de capacidades de condicionamento físico na qualidade de vida relacionada à saúde em idosos com epoc estágios I e II. Revisão sistemática da literatura

Yudy M Huertas-Daza, Dhayleen Lozano-Rodríguez, Erika V Sarmiento-Moreno, Yeimy A Preciado-Ríos, Leidy J Pérez-Grosso

ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES / ARTIGOS DE REVISÃO

Receptores del hospedero implicados en la invasión del merozoito de *Plasmodium falciparum*: revisión

Host receptors involved in the invasion of *Plasmodium falciparum* merozoite: Review

Receptores do hospedeiro envolvidos na invasão do merozoíto de *Plasmodium falciparum*: revisão

Jessica S Molina-Franky, Alida M Gómez-Rodríguez, César Reyes, David Fernando Plaza

Babesia bovis: Actualidad del desarrollo de una vacuna

Babesia bovis: An Update on vaccine development

Babesia bovis: Atualidade do desenvolvimento de uma vacina

Laura E Cuy-Chaparro, Laura A Ricaurte-Contreras, Anny J Camargo-Mancipe, Darwin A Moreno-Pérez

Revisión de estudios pre-clínicos de candidatos a vacuna contra la malaria causada por *Plasmodium falciparum*

Review of preclinical studies of candidates for malaria vaccine caused by *Plasmodium falciparum*

Revisão de estudos pré-clínicos de candidatos á vacina contra a malária causados por *Plasmodium falciparum*

Anny Jineth Camargo-Mancipe, Diana Díaz-Arévalo, David Ricardo Salamanca- Jiménez, Laura Esperanza Cuy-Chaparro, Diego Fernando Camargo-Mancipe

REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.

UNIVERSIDAD DE BOYACÁ

ISSN: 2389-7325

ISSN: 2539-2018 (En línea)

Enero - Junio de 2020

EDITORIAL

Autoría de Regalo

Sandra Helena Suescún Carrero

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLES / ARTIGOS DE PESQUISA

Clasificación de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa y tromboprolifaxis durante el puerperio, Tunja 2017

Risk classification for venous thromboembolic disease and thromboprophylaxis during puerperium period, Tunja 2017

Fatores de risco e classificação de risco para doença tromboembólica em púerperas

Deiby Marcela Camacho-Torres, Yury Marcela Arenas-Cárdenas

Uso de la miel en el manejo de las úlceras crónicas de miembros inferiores en el adulto. Revisión sistemática

Use of honey in the management of chronic leg ulcers in adults. Systematic review

Uso de mel no tratamento de úlceras crônicas dos membros inferiores no adulto. Revisão sistemática

José Niño; Leidy Hernández

Caries de la temprana infancia y factores de riesgo en niños de nivel socioeconómico medio-bajo, Ecuador

Early childhood caries and risk factors in young children of medium-low socioeconomic status, Ecuador

Cárie na primeira infância e fatores de risco em crianças de nível socioeconômico médio-baixo, Equador

Janeth Parra-Coronel, Diana Astudillo-Neira, Johana Ortiz-Ulloa

Díadas de cuidado y competencia para cuidar al alta hospitalaria en un hospital de Bogotá

Days of care and competition to care for hospital discharge in a Bogotá hospital

Diades de cuidado e competência para cuidar da alta hospitalar em um hospital de Bogotá

Jenny Carolina Rojas Barbosa; Mónica Paola Quemba Mesa

Satisfacción de los pacientes que asisten a consulta externa, Centro de Salud San Miguel de Tuta Boyacá 2019

Satisfaction of patients attending an outpatient clinic, San Miguel Tuta Boyacá health center 2019.

Satisfação dos pacientes atendidos no serviço ambulatório, do Centro de Saúde San Miguel de Tuta Boyacá 2019

María Alejandra Varela Suárez, Angie Melisa Guzmán Garay, Yury Marcela Arenas

Perfil de tolerancia al triclosán y detección de los genes MexA, MexC, AcrB y oqxA relacionados con la expresión de bombas de expulsión en aislados clínicos del género *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae*

Detection of genes associated with expulsion pumps and triclosan tolerance profile in *Enterobacter* spp strains

Perfil de tolerância ao triclosan e detecção dos genes mexA, mexC, acrB e oqxA relacionados à expressão de bombas de expulsão em isolados clínicos do gênero *Enterobacter aerogenes* e *Enterobacter cloacae*

Luisa Fernanda Zanguña Fonseca, María Inés Torres Caycedo2, Giselle Di Filippo Iriarte

ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES/ ARTIGOS DE REVISÃO

Avances en el desarrollo de una vacuna efectiva contra *Cryptosporidium parvum*: una revisión de la literatura

Advances in the development of an effective vaccine against *Cryptosporidium parvum*: An review of the literature

Avanços no desenvolvimento de uma vacina eficaz contra *Cryptosporidium parvum*: uma revisão da literatura

David Ricardo Salamanca; Jessica Stephanie Molina Franky; Anny Jineth Camargo Mancipe; Alida Marcela Gómez Rodríguez

Avances en el desarrollo de una vacuna contra la malaria por *Plasmodium falciparum*: una revisión de literatura

Advances in the development of vaccine against malaria by *Plasmodium falciparum*: a literature review

Avanços no desenvolvimento de uma vacina
contra a Malária por *Plasmodium falciparum*:
Uma revisão da literatura

Alida Marcela Gómez Rodríguez; Jessica Stephanie Molina;
Franky David Ricardo Salamanca Jiménez; César Mauricio Reyes
Santofimio

REPORTES DE CASO / CASE REPORTS / RELATÓ- RIOS DE CASO

Sarcoma cardíaco metastático a miembros inferiores

Cardiac sarcoma with metastasis to the lower limbs

Sarcoma cardíaco metastático dos membros in-
feriores

Yelson A Picón-Jaimes, Javier E Orozco-Chinome, Leec Fabían
David Ortega-Uribe

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a white circle. This circle is superimposed on a horizontal gray band that spans the width of the image. The gray band is composed of two parallel lines, creating a central channel where the circle is placed.

ISUB