

# Avances Biomedicina



enero-junio2022 volumen 11 número 1  
<http://revistas.saber.ula.ve/blomedicina>



Journal Citation Indicator (JCI) <small>NEW METRIC</small>	
The Journal Citation Indicator is a measure of the average Category Normalized Citation Impact (NCI) of citable items (articles and reviews) published by a journal over a recent three-year period. It is used to help you evaluate journals based on other metrics besides the Journal Impact Factor (JIF).	
2020	2019
0.01	0.01
Category: Medicine, General & Internal	Category: Medicine, General & Internal

The screenshot shows the Web of Science Master Journal List interface. At the top, there are navigation links: 'Web of Science Group Master Journal List', 'Search Journals', 'Match Manuscript', 'Downloads', and 'Help Center'. A blue banner at the top right says 'Check out our new metric to help you evaluate journals!' with 'Dismiss' and 'Learn More' buttons. The main content area is for the journal 'AVANCES EN BIOMEDICINA'. It includes a 'Share This Journal' link, ISSN/eISSN (2477-9369 / 2244-7881), and the publisher 'UNIV ANDES, FAC MEDICINA, AV DON TULIO FEBRES CORDERO, MERIDA, VENEZUELA, 5101'. Below this is a 'General Information' section with a grid of details: Society or Institution (Instituto de Inmunología Clínica), Journal Website (Visit Site), Publisher Website (Visit Site), 1st Year Published (2012), Frequency (Tri-annual), Issues Per Year (3), Country / Region (VENEZUELA, BOLIVARIAN REPUBLIC OF), Primary Language (Spanish), Secondary Language(s) (English), Aims and Scope (Visit Site), Editorial Board (Visit Site), Instructions for Authors (Visit Site), Avg. Number of Weeks from Submission to Publication (14), Plagiarism Screening (Visit Site), Host Platform (Saber ULA), Full-Text Formats (PDF, XML), and Download Statistics (Visit Site). At the bottom, there is a 'Web of Science Coverage' section with a table showing the journal is in the 'Core Collection', indexed by 'Emerging Sources Citation Index (ESCI)', categorized as 'Medicine, General & Internal', and a link to 'Find Similar Journals'.



Depósito Legal: ppi201102ME3935  
ISSN: 2477-9369



***Sobre la Portada***

La portada resalta la reciente incorporación de la revista Avances en Biomedicina en uno de los más prestigiosos índices: ***Web of Science***.

## Autoridades ULA

**Dr. Mario Bonucci**

*Rector de la Universidad de los Andes*

**Dr. Patricia Rosenzweig Levy**

*Vicerrector Académico*

**Dr. Manuel Aranguren**

*Vicerrector Administrativo*

**Dr. José María Andérez**

*Secretaría*

**Dr. Gerardo Tovitto**

*Decanode la Facultad de Medicina*

**Dra. Siham Salmen Halabi**

*Directora del Instituto de Inmunología Clínica*

## Consejo Editorial

### Director Editorial

**Siham Salmen Halabi**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

### Editores Adjuntos

**Lisbeth Berrueta Carrillo**, Brigham and Women's Hospital,  
Harvard Medical School, Boston MA, USA

**Juan Carlos Gabaldón Figueira**, Universidad de Los Andes, Mérida  
Venezuela

**Victoria Bellorín**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

### Comisión de Arbitraje

**Carmen Mazei de Dávila**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Darrell L Peterson**, Virginia Commonwealth University,  
Richmond, VA, USA

**Diego F Dávila Spinetti†**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Jesús Alfonso Osuna**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**José H Donis**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Librado Ortiz-Ortiz**, Hospital General del Centro Médico Nacional, México  
DF, México



Todos los documentos publicados en la revista Avances en Biomedicina se distribuyen bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Por lo que el envío, procesamiento y publicación de artículos en la revista es totalmente gratuito.

**Avances en Biomedicina** es el órgano divulgativo oficial del **Instituto de Inmunología Clínica, Facultad de Medicina – ULA**. Esta publicación periódica busca la promoción, difusión y discusión del impacto de los trabajos realizados por los miembros de la comunidad científica regional, nacional e internacional. Pretende además fomentar la actividad científica de difusión de resultados en los investigadores noveles, tanto en el área de pregrado como de postgrado.

Es una revista científica online, con una **periodicidad semestral** y cuenta con las siguientes secciones: Revisiones, artículos originales, casos clínicos, cartas al editor, comunicaciones rápidas; y dos secciones destinadas a los investigadores noveles y a los pioneros en los diferentes campos de las ciencias de la medicina, biología y biotecnología. Esta revista cuenta con sistema de arbitraje, llevado a cabo por al menos dos revisores expertos en el área, seleccionados por el Consejo Editorial.

**Avances en Biomedicina** no se hace responsable del contenido, opiniones, aplicaciones o material que sea suministrado por los autores. Además, se asume que todas las publicaciones recibidas se rigen por las normas de honestidad científica y ética profesional, por lo que la revista no se hace responsable en el caso de que algún autor incurra en la infracción de las mismas.

### Indizada en:

1. Web of Science
2. Repositorio Institucional de la Universidad de los Andes – SABER-ULA.
3. REVENCYT código: RV A040.
4. National Library of Medicine (NLM) Catalog.
5. ISI-WEB of Science de Thomson Reuters.
6. Emerging Sources Citation Index.
7. Directory of Open Access Journals (DOAJ).
8. Index Copernicus International.
9. Redalyc.
10. Latindex.
11. Inbiomed.
12. REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico).
13. DIALNET.
14. Directory of Research Journal Indexing (DRJI).
15. Periódica (base de datos bibliográfica de revistas de ciencias y tecnología).
16. SHERPA/RoMEO.

**VOLUMEN 11, N°1, ENERO-JUNIO 2022**

**DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935**

**ISSN: 2477-9369**

### Red:

Correos electrónicos:

[avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com),

[avancesbiomedicina.idiculave@gmail.com](mailto:avancesbiomedicina.idiculave@gmail.com),

[salmensiham9@gmail.com](mailto:salmensiham9@gmail.com)

### Acceso online:

<http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina>

<http://www.revencyt.ula.ve>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>

<http://science.thomsonreuters.com>

<https://doaj.org>

<http://journals.indexcopernicus.com>

<http://www.redalyc.org>

<http://www.latindex.org>

<http://www.imbiomed.com.mx>

<https://www.redib.org>

<https://dialnet.unirioja.es>

<http://www.worldcat.org>

<http://sjournals.net>

<http://www.sherpa.ac.uk/romeo>

### Acreditación:

La revista Avances en Biomedicina, posee acreditación del consejo de desarrollo científico, humanístico, tecnológico y de las artes. Universidad de Los Andes-Venezuela (CDCHTA-ULA).

### Factor de impacto 2018

1.04

### Instituto de Inmunología Clínica:

Dirección: Edificio Louis Pasteur, al lado del Hospital Universitario de Los Andes. Av. 16 de Septiembre, Sector Campo de Oro. Mérida 5101. Venezuela.

### Copyright:

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.

## Tabla de contenido

### EDITORIAL

- 1-5 **La COVID-19 y la resistencia antimicrobiana, ¿Pandemias asociadas?**  
*COVID-19 and antimicrobial resistance. Associated pandemics?*  
María Araque 

### REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 6-23 **Sistemas colinérgicos neuronales y no-neuronales en infecciones parasitarias. Revisión sistemática y metaanálisis**  
*Neuronal and non-neuronal cholinergic systems in parasitic infections. Systematic review and meta-analysis*  
José Ramón Vielma-Guevara , Juana del Carmen Villarreal-Andrade 

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 24-34 **Alteración de la función diastólica del ventrículo derecho en Diabetes Mellitus tipo 1: asociación con variables clínicas y bioquímicas**  
*Abnormalities of right ventricular diastolic function in Diabetes Mellitus tipo 1 and the relationship with variables clinical and biochemistry.*  
Yannely Carrero , José Donis , Maite González , Mariela Paoli , Darwing Villalta 
- 35-43 **Como aprender anatomía humana en el pregrado sin diseccionar en el cadáver. ¿Ha perdido peso académico la disección?**  
*How to learn human anatomy in undergraduate without dissecting on the cadaver. ¿Has dissection lost academic weight?.*  
Juan Carlos Araujo Cuauro 
- 44-53 **Relación entre el IMC y otros indicadores de riesgo de obesidad en estudiantes universitarios**  
*Relationship between BMI and other obesity risk indicators in university students*  
Gerardo José Bauce , Mary Zulay Moya-Sifontes 

### CASOS CLÍNICOS

- 54-59 **Tumor de saco vitelino puro testicular en paciente pediátrico**  
*Testicular pure yolk sac tumor in a pediatric patient*  
Eduardo Reyna-Villasmil 
- 60-63 **Obstrucción intestinal aguda debida a hernia iatrogénico del ligamento falciforme**  
*Intestinal obstruction due to iatrogenic hernia of the falciform ligament*  
Eduardo Reyna-Villasmil 



#### **MATERIAL SUPLEMENTARIO**

- 64-65 ***CARRERO Y, DONIS J, GONZÁLEZ G, PAOLI M, VILLALTA D. ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO DERECHO EN DIABETES MELLITUS TIPO 1: ASOCIACIÓN CON VARIABLES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS. AVAN BIOMED 2022; 11: 24-34.***
- 66-67 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 68-69 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 70-71 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**

## Editorial

### La COVID-19 y la resistencia antimicrobiana, ¿Pandemias asociadas?

(COVID-19 and antimicrobial resistance. Associated  
pandemics?)

María Araque 

Laboratorio de Microbiología Molecular, Facultad de  
Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes,  
Mérida-5101, Mérida, Venezuela. Email:

[araquedpmc@gmail.com](mailto:araquedpmc@gmail.com)

Publicado online: 03 de Mayo del 2022

La pandemia de la COVID-19 constituye un reto sin precedentes en todos los aspectos de la atención sanitaria, tanto así que hoy en día domina cada aspecto de la atención en salud alrededor del mundo. Sin embargo, esta crisis sanitaria ha ocasionado que otros problemas de salud pública estén siendo silenciados y desatendidos, por lo cual en un mediano y largo plazo, pueden ser incluso hasta más letales que las mismas muertes causadas por la COVID-19. La resistencia antimicrobiana (RAM), reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como uno de los diez problemas de salud pública más graves a los cuales se enfrenta la humanidad, actualmente causa aproximadamente 700 mil muertes anuales en todo el mundo, pero que para el 2050, si no es antes, se prevé que las infecciones producidas por bacterias multirresistentes podrían ocasionar 10 millones de fallecimientos por año, desplazando al cáncer como primera causa de muerte (1). Sin embargo, preocupa que en un informe recientemente publicado en "The Lancet" señalara que en el 2019,

1.27 millones de personas murieron por infecciones atribuidas a bacterias resistentes (2).

Ciertamente, nos encontramos ante una situación diferente a los del inicio de la emergencia sanitaria, en gran parte debida a la vacunación masiva de la población y la aparición de variantes génicas del SARS-COV-2 con menor virulencia, pero aún las cifras de contagios, enfermos y fallecidos no cesan. De manera que, la COVID-19 sigue avanzando ejerciendo un fuerte impacto sobre los sistemas de salud global, principalmente los de la red pública, obligando a realizar actuaciones contundentes, así como el implementar medidas eficientes para contener la propagación del SARS-COV-2 y proteger a la población más vulnerable. (3) Las estrategias de contención y las acciones de intervención en una pandemia pueden variar entre países, según las políticas sanitarias, los recursos disponibles y la experiencia en el control de otros brotes. Sin embargo, el uso generalizado y abusivo de antibióticos como parte de los protocolos de atención clínica, podría dejarnos con otro legado más peligroso: un aumento notable de la resistencia a los antibióticos (3,4).

La COVID-19 se ha extendido por todo el planeta y como consecuencia ha dejado a su paso más de 6 millones de fallecidos y al menos 400 millones de infectados (5). En este contexto, y sin la intención de querer justificar lo incorrecto, son muchas las circunstancias en la cual al equipo de salud le resulta difícil evitar la indebida tentación de utilizar los antibióticos. El exceso de trabajo que conlleva a situaciones de estrés, la ansiedad ante

el posible deterioro de los pacientes, así como el temor a las variantes más virulentas del SARS-CoV-2 y sus complicaciones o la falta de herramientas rápidas de diagnóstico para la COVID-19 en pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad. Sin olvidar que existe una población importante con factores de riesgo o adultos mayores que los hacen más susceptibles ante la COVID-19 y con una alta posibilidad de sufrir infecciones bacterianas comunes (6). Lamentablemente, todas estas circunstancias favorecen el uso indiscriminado de antibióticos, ya que en la mayoría de los casos la prescripción de estos no está acompañada de una confirmación bacteriológica.

Por otra parte, el uso de los antibióticos en pacientes con la COVID-19 parece basarse en la experiencia aprendida de infecciones secundarias o coinfecciones bacterianas en la influenza pandémica o estacional, donde estas representaron entre el 20-30% de los casos, y se asociaron con una mayor gravedad de la enfermedad, aumento del uso de los recursos sanitarios y un incremento del riesgo de muerte (7). Las experiencias de las pandemias anteriores pueden no ser estrictamente aplicables a la actual, en vista de que la prevalencia, incidencia y las características de la coinfección bacteriana en pacientes infectados con el SARS-CoV-2 no se conocen bien y sigue siendo un tema controversial. Se necesitan estudios prospectivos con muestreo microbiológico estandarizado y completo antes del tratamiento antimicrobiano para caracterizar microbiológicamente las infecciones sobreagregadas en pacientes con la COVID-19. No obstante, algunos reportes señalan que la incidencia de la infección bacteriana asociada a la COVID-19 es del 7% aproximadamente, y aumenta en pacientes hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo. Sin embargo, a pesar de la baja tasa general de infecciones bacterianas, más del 70% de los pacientes reciben antibióticos, y la

mayoría de estos son agentes de amplio espectro (7,8).

En este contexto, las guías de la OMS para el manejo clínico de la COVID-19 en su última actualización, no recomiendan el uso empírico o profiláctico de antibióticos en pacientes con cuadro leve o moderado de COVID-19, a menos que se sospeche o se confirme la sobreinfección bacteriana. En el caso de pacientes con cuadros graves, la indicación empírica de antibióticos debe basarse en el juicio clínico y las condiciones individuales de cada paciente. Así mismo, recomiendan obtener muestras para cultivos respiratorios, hemocultivos y antígeno urinario para neumococo, previo al inicio de antibióticos, en aquellos pacientes con sospecha de coinfección bacteriana. La elección del antibiótico debe basarse en la epidemiología local, los patrones de susceptibilidad antimicrobiana y las guías de manejo establecidas, siempre eligiendo el antimicrobiano con menor impacto ecológico. Además, la duración del tratamiento antimicrobiano debe ser lo más corta posible, generalmente entre 5-7 días (9).

En un trabajo de recopilación sistemática de la literatura sobre el perfil de antibióticos utilizados desde el inicio de la pandemia de la COVID-19, se reportó que en 141 estudios analizados que incluyeron más de 28 mil pacientes, el 71% de estos, recibió antibióticos sin comprobación bacteriológica, siendo los pacientes con comorbilidades los más frecuentes. El espectro de antibióticos mayormente empleado estuvo conformado por: cefalosporinas, azitromicina, moxifloxacina, meropenem, piperacilina/tazobactam, levofloxacina y linezolid (11). Cabe señalar que estos antibióticos son clasificados por la OMS como antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana y algunos de ellos son considerados único recurso para infecciones bacterianas graves. En la pandemia de la COVID-19, es importante alertar

sobre las cantidades no reportadas de antibióticos y antifúngicos que se han administrado a nivel mundial en tan solo unos meses (12). Estamos ante el riesgo de que si no tomamos las acciones apropiadas para el uso adecuado de los antibióticos durante la pandemia y el manejo de la COVID-19, tal práctica podría convertirse en una conducta establecida con todas sus consecuencias perjudiciales.

Por otra parte, la desinformación sobre el tratamiento adecuado para la COVID-19, así como la falta de recursos para acceder a servicios de salud y el desconocimiento del fenómeno de resistencia a los antibióticos, lleva a la población común a automedicarse en un intento o práctica errónea de protegerse (13). La automedicación con antibióticos es común en muchas partes del mundo, incluso antes de la COVID-19, y en muchos países los antibióticos se adquieren sin prescripción médica o están disponibles en el mercado libre, es decir, fuera de las farmacias.

El farmacéutico y la farmacia como unidad de apoyo tienen un rol fundamental para lograr el uso racional de medicamentos y en este caso en particular de los antibióticos, por lo que contar con farmacéuticos con conocimientos en enfermedades infecciosas e incentivar su participación en el equipo de control de infecciones, es una estrategia que se alinea con las recomendaciones actuales de la OMS en la actual emergencia sanitaria (14). En este contexto, el farmacéutico tiene una relevante importancia en la promoción del trabajo multidisciplinario para que el uso de los antibióticos y el tratamiento dirigido generen los mejores resultados, colaborando con la adecuada selección, optimización de la dosificación, monitorización de la terapia y promover el desescalamiento, así como facilitar el uso seguro de antibióticos previniendo errores de medicación y eventos adversos relacionados a los medicamentos.

La farmacia comunitaria en su papel asistencial ha cobrado especial relevancia y ha alcanzado mayor protagonismo desde el comienzo de la pandemia. La OMS destaca que la farmacia comunitaria es con frecuencia el primer lugar al que acceden los pacientes y su posición estratégica en el seno de las comunidades debe ser aprovechada “para ofrecer y reforzar mensajes” en ámbitos como la higiene de manos, el uso correcto de la mascarilla, el distanciamiento físico y la vacunación (15). Esta labor divulgativa se debe dirigir también para combatir la propagación de noticias falsas e información sobre posibles tratamientos milagrosos contra el SARS-CoV-2 y concienciar sobre la importancia de controlar otras enfermedades que podrían agravar los efectos de la COVID-19 y sus consecuencias.

Antes de la pandemia provocada por el SARS-CoV-2, contener la resistencia antimicrobiana ya exigía una acción global urgente. Ahora que estamos en medio de una emergencia sanitaria, es imperativo comprender la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 y los riesgos de infecciones bacterianas sobregregadas. Por lo cual, se deben redoblar los esfuerzos para priorizar la administración adecuada de antibióticos en todo el mundo (3).

La resistencia a los antimicrobianos ya se reconoce mundialmente como una preocupación política creciente con graves repercusiones sociales, económicas, para la salud humana y animal (6,12). En tiempos de crisis sanitaria, todos somos responsables y estamos obligados a implementar y desarrollar acciones para controlar o frenar la COVID-19, pero igualmente también está en nuestras manos cambiar las prácticas peligrosas, mediante el uso adecuado y consensuado de los antimicrobianos.

El control de la resistencia antimicrobiana en tiempos de la pandemia COVID-19, es un gran reto para Venezuela, especialmente por las actuales condiciones socio-políticas en la que está

inmerso nuestro país. El incremento acelerado de la pobreza, la falta de viviendas adecuadas, el deterioro de nuestra red de salud pública y de los servicios esenciales, así como la falta de un eficiente saneamiento ambiental, aceleran la propagación de los agentes infecciosos y con ellos los genes de resistencia (16). Por tanto, estamos convocados a hacer un frente único conjugando nuestros esfuerzos desde las instituciones públicas y privadas para abordar con criterio holístico el problema de la resistencia antimicrobiana. Mientras no se dispongan de otras opciones terapéuticas diferentes a los agentes antimicrobianos, tenemos el compromiso de proteger y optimizar el uso del arsenal terapéutico que disponemos.

Nos enfrentamos a una pandemia viral, pero las estimaciones de los expertos indican que

es muy probable que la próxima pandemia sea de origen bacteriano; por lo cual es fundamental tomar medidas que aseguren la investigación, el desarrollo y la producción de nuevos antibióticos o alternativas terapéuticas novedosas en un futuro no muy lejano, aunque el momento de actuar es ahora. La pandemia de la COVID-19 tiene el potencial de convertirse en una importante emergencia de salud pública sostenida y con las cantidades masivas de antibióticos que se han administrado en todo el mundo en unos escasos meses, es de esperarse un aumento marcado de la resistencia antimicrobiana con implicaciones inimaginables para los humanos, la sanidad animal y el medio ambiente.

## Referencias

1. WHO. La resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud mundial. Marzo 2021. [\[Google\]](#)
2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399: 629-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Miranda C, Silva V, Capita R, Alonso-Calleja C, Igrejas G, Poeta P. Implications of antibiotics use during the COVID-19 pandemic: present and future. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75: 3413-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Patel A. Tackling antimicrobial resistance in the shadow of COVID-19. *mBio* 2021. 12:e00473-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2022. [\[Google\]](#)
6. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: Don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26: 808-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. García-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, García-Pouton N, Chumbita M, Fernandez-Pittol M, Pitart C, Inciarte A, Bodro M, Morata L, Ambrosioni J, Grafia I, Meira F, Macaya I, Cardozo C, Casals C, Tellez A, Castro P, Marco F, García F, Mensa J, Martínez JA, Soriano A; COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27: 83e88. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Vaughn, V.M.; Gandhi, T.; Petty, L.A.; Patel, P.K.; Prescott, H.C.; Malani, A.N.; Ratz, D. et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Co-infection in Patients Hospitalized with COVID-19: A Multi-Hospital Cohort Study. *Clin Infect. Dis.* 2021; 72: e533-e541. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. World Health Organization (WHO). Therapeutics and Covid-19: Living guideline, 7 December 2021. World Health Organization. [\[Google Scholar\]](#)
10. Al-Hadidi SH, Alhussain H, Hadi HA, Johar A., Yassine HM, Al Thani AA, Eltai NO. The spectrum of antibiotic prescribing during covid-19 pandemic: A systematic literature review. *Microb Drug Resist.* 2021; 27: 1705-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. WHO. World Health Organization List of Critically Important Antimicrobials for Human Medicine (WHO CIA list). Sixth revision. 2019.
12. Buehrle DJ, Decker BK, Wagener MM, Adalja A, Singh N, McEllistrem MC, Nguyen MH, Clancy CJ. Antibiotic consumption and stewardship at a hospital outside of an early coronavirus disease 2019 epicenter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64:e01011-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Orso D, Federici N, Copetti R, Vetrugno L, Bove T. Infodemic and the spread of fake news in the COVID-19-era. *Eur J Emerg Med.* 2020; 10.1097/MEJ.0000000000000713. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Salar L. El papel del farmacéutico comunitario en la crisis de la COVID-19. *Farmacéuticos Comunitarios.* 2020.11;12: 3-4 [\[Google Scholar\]](#)

**Araque M. La COVID-19 y la resistencia antimicrobiana.**

---

15. Aliaga L, Baixauli VJ, Murillo MD, Sáez FJ. COVID-19: problemas y soluciones en atención primaria y farmacia comunitaria. Madrid: SEFAC-SEMERGEN-SEMG; 2020.
16. Araque M. Editorial. Resistencia antimicrobiana. De la preocupación a la ocupación. Enfoque "Una Salud". Boletín de la Academia Nacional de Medicina. 2018;119: 16-24.

**Como citar este artículo:** Araque M. La COVID-19 y la resistencia antimicrobiana, ¿Pandemias asociadas?. *Avan Biomed* 2022; 11: 1-5



<https://me-gr.com/abITy84/>



## Sistemas colinérgicos neuronales y no-neuronales en infecciones parasitarias. Revisión sistemática y metaanálisis

### *(Neuronal and non-neuronal cholinergic systems in parasitic infections. Systematic review and meta-analysis).*

José Ramón Vielma-Guevara <sup>1,2</sup>  , Juana del Carmen Villarreal-Andrade <sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Hospital Clínico, Maracaibo, estado Zulia

<sup>2</sup> Laboratorio de Análisis Químico (LAQUNESUR), Universidad Nacional Experimental Sur del Lago “Jesús María Semprum” (UNESUR), Santa Bárbara de Zulia, estado Zulia.

<sup>3</sup> Escuela Técnica Agropecuaria Robinsoniana Nacional “Mesa Cerrera”, Timotes, estado Mérida, Venezuela.

Recibido: 08 de Mayo de 2022

Aceptado: 05 Julio de 2022

Publicado online: 27 de Julio de 2022

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(22)11002-R

#### Resumen(español)

Para destacar el papel de los sistemas colinérgicos neuronales y no neuronales en las infecciones por parásitos de interés humano y veterinario, se realizó una revisión sistemática y metaanálisis consistente con una búsqueda documental en las bases de datos PubMed, Google Scholar y Scielo, con combinaciones de palabras claves en inglés y español, sin restricciones de tiempo, en base a un esquema expositivo. Un total de 40.538 documentos fueron encontrados, y solo 67 fueron incluidos de acuerdo a los criterios de selección definidos. Para el metaanálisis seleccionamos 7 artículos originales a fin de evaluar la efectividad preliminar de las vacunas con el uso del paquete MAVIS. Desde los experimentos de Otto Loewi en 1921, nuestro conocimiento sobre los sistemas colinérgicos neuronales y no neuronales se ha incrementado considerablemente. En infecciones por protozoarios el efecto inmunomodulador de estos microorganismos afectan la liberación de acetilcolina y promueven el establecimiento de respuestas de células Th1 en infecciones por *Trypanosoma cruzi*. En *T. equiperdum* se ha podido establecer una “hipótesis del calcio” para los receptores nicotínicos colinérgicos. En *Schistosoma haematobium*, la existencia de componentes de un sistema colinérgico no neuronal, permite postular una hipótesis para la “ingesta de glucosa”. Al tener conocimientos detallados de los efectos sobre los sistemas colinérgicos neuronales y no neuronales del hospedador en protozoos y establecer el papel de los sistemas colinérgicos no neuronales en metazoarios, se pueden explotar como blancos potenciales para el desarrollo de nuevas drogas y para obtener candidatos para vacunas en las infecciones parasitarias.

#### Palabrasclave(español)

*Sistemas colinérgicos neuronales, Sistemas colinérgicos no neuronales, infecciones parasitarias, protozoarios, metazoarios, acetilcolina, receptores nicotínicos.*

## Abstract(english)

To aim the role of neuronal and non-neuronal cholinergic systems in infections by parasites of human and veterinary interest, a systematic review and meta-analysis was carried out, consisting of a documentary search in the PubMed, Google Scholar and Scielo databases, with combinations of keywords in English and Spanish, without time restrictions, based on an expository scheme. A total of 40,538 documents were found, and only 67 were included according to the defined selection criteria. For the meta-analysis, we selected 7 original articles in order to evaluate the preliminary effectiveness of the vaccines using the MAVIS package. Since Otto Loewi's experiments in 1921, our knowledge of neuronal and non-neuronal cholinergic systems has increased considerably. In protozoan infections, the immunomodulatory effect of these microorganisms affects the release of acetylcholine and promotes the establishment of Th1 cell responses in *Trypanosoma cruzi* infections. In *T. equiperdum* it has been possible to establish a "calcium hypothesis" for cholinergic nicotinic receptors. In *Schistosoma haematobium*, the existence of components of a non-neuronal cholinergic system allows us to postulate a hypothesis for "glucose intake". By gaining detailed insights into the effects on host neuronal and non-neuronal cholinergic systems in protozoa and establishing the role of non-neuronal cholinergic systems in metazoans, they can be exploited as potential targets for new drug development and vaccine candidates in parasitic infections.

## Keywords(english)

Neuronal cholinergic systems, Non-neuronal cholinergic systems, parasitic infections, protozoans, metazoans, acetylcholine, nicotinic receptors.

## Introducción

Para la realización de la revisión se ejecutó una búsqueda de información en las bases de datos: PubMed, Scielo y Google Scholar con las siguientes frases: Acetylcholinesterase parasites, vaccine acetylcholinesterase parasites, nicotinic receptors parasites, muscarinic receptor parasites and acetylcholine parasites, sin restricciones de tiempo y en idioma inglés para PubMed y Google Scholar. Se utilizaron estas mismas palabras claves en inglés y español para la base de datos Scielo. Un total de 40.538 documentos fueron identificados preliminarmente: 7.444 derivaron de PubMed, 5 de Scielo y 33.089 de Google Scholar. Los estudios que cumplieron con los siguientes criterios fueron seleccionados para una lectura rápida inicial: a) revisiones sistemáticas sobre los sistemas colinérgicos neuronales (NCS) y sistemas colinérgicos no neuronales (NNCS) en infecciones por parásitos, b) trabajos originales sobre la caracterización bioquímica total o parcial de los componentes de estos sistemas, c) estudios clínicos descriptivos, comparativos con grupo control, sobre el efecto de los tratamientos basados en los NCS y NNCS en estos organismos, d) estudios analíticos de asignación aleatoria, para evaluar la eficacia provisional de potenciales vacunas, e) estudios en animales de

experimentación, f) referencias claves de los estudios seleccionados.

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios clínicos se utilizaron las escalas de evidencia de Sackett y la lista de criterios de Sniekers para analizar la calidad de los estudios en animales. Utilizamos la lectura rápida de títulos y resúmenes para eliminar los artículos no relacionados con el esquema expositivo propuesto, eliminando más del 99% de los trabajos. Un total de 203 trabajos cumplieron los criterios de validación. Para la redacción del manuscrito final solo 67 referencias fueron incluidas.

A fin de evaluar la eficacia de las vacunas que utilizan como inmunógenos componentes de los NCS y NNCS, se realizó un metaanálisis con 7 publicaciones que cumplieron con los criterios de inclusión: realización de los ensayos de reto con la inclusión de grupos de prueba, controles no vacunados, animales tratados solo con adyuvantes, evaluación de reducción de carga parasitaria, número de huevos (ovipostura), niveles de inmunoglobulinas, ensayos de viabilidad, respuesta de citocinas, vías de administración de las vacunas, con la ayuda del paquete MAVIS (Meta-analysis via Shiny) <http://kylehamilton.net/shiny/MAVIS/>

El sistema nervioso autónomo o neurovegetativo de los mamíferos posee dos ramas: una simpática y otra parasimpática. Este sistema ayuda a controlar la presión arterial, la motilidad y secreción digestiva, la emisión urinaria, el sudor y la temperatura corporal, entre otras funciones. Las terminaciones nerviosas simpáticas y parasimpáticas secretan uno de los dos siguientes neurotransmisores: la acetilcolina (ACh) o la noradrenalina. Las primeras terminaciones nerviosas se denominan colinérgicas y las segundas adrenérgicas. En la rama parasimpática, tanto las neuronas pre como las posganglionares son colinérgicas, siendo la ACh uno de los neurotransmisores excitatorios mejor caracterizados (1-4).

Para referir un sistema colinérgico neuronal (NCS), incluiríamos al neurotransmisor ACh, a las enzimas acetiltransferasa de colina (AChT) y a la esterasa de acetilcolina (AChE) y finalmente a los receptores nicotínicos (nAChRs) y muscarínicos (mAChRs). El primer grupo de receptores son canales iónicos y el segundo grupo, son estructuralmente más complejos y se conocen como receptores muscarínicos metabotrópicos. Los receptores muscarínicos poseen una estructura típica, consistente en siete dominios transmembranales y están acoplados a las proteínas G (excitatorias o inhibitorias) (5-6).

Sin embargo, en otros tipos celulares diferentes a las neuronas, son descritos de forma total o parcialmente elementos de un sistema colinérgico no neuronal (NNCS) (2-3). El mejor caracterizado de éstos se ubica en los cardiomiocitos del humano (4). El NNCS también posee elementos característicos como el receptor nicotínico nAChR $\alpha$ 7, expresado en alta proporción en los macrófagos (5-6).

Las infecciones por parásitos representan una de las mayores causas de morbimortalidad a nivel mundial con la malaria, esquistosomosis, enfermedad de Chagas, toxoplasmosis, leishmaniosis, filariosis y parasitosis intestinales como la amibiosis, criptosporidiosis y ciclosporiasis, entre las más destacadas (7-13). Ahora bien, existen vínculos entre los NCS y los NNCS y las infecciones parasitarias. Desde el punto de vista fisiológico, el sistema nervioso entérico

(donde están incluidos los NCS y NNCS) del hospedador buscan la expulsión de los metazoarios (14). En relación a los parásitos, éstos buscan modular, interferir o controlar los NCS y NNCS del hospedador para su beneficio (15). Es importante conocer ¿cómo hacen los parásitos para modular éstos dos sistemas? y si existen diferencias entre los sistemas NCS y NNCS de los parásitos y de los humanos; entonces, los primeros podrían constituir blancos para el desarrollo de vacunas y fármacos con fines curativos (16-17).

Mediante estudios de los conectomas en *Caenorhabditis elegans* se ha podido inferir entre otras particularidades, un cambio del neurotransmisor glutamato hasta ACh, relacionado al dimorfismo sexual, en neuronas de asociación y más interesante aún, en este helminto, a diferencia de lo observado en seres humanos, la ACh funciona como un neurotransmisor inhibitorio (18). *C. elegans* no es infeccioso para los seres humanos. Sin embargo, nos ayuda a ilustrar la complejidad funcional de los sistemas colinérgicos en éstos parásitos.

En *Trypanosoma evansi* se logró la caracterización farmacológica parcial de los receptores nicotínicos (19) y la ubicación subcelular de la AChE mediante estrategias de centrifugación diferencial y en gradiente isopícnico (sacarosa) y de microscopía de láser con focal, logrando determinar su presencia en los glicosomas del Trypanosomatidae (20). Estos dos últimos trabajos fueron realizados con la cepa TEVA del protozoario, reclasificada en estudios posteriores como *Trypanosoma equiperdum*. En *Schistosoma haematobium* la secuenciación del gen que codifica para la AChE, experimentos de inmunolocalización, la expresión de la enzima en oocitos de *Xenopus laevis*, y los estudios inhibición enzimática, permitieron plantear la hipótesis que esta vía media la captura de glucosa desde el hospedador hasta el parásito, con el objeto de metabolizarla (21-22). En contraposición, lo que se plantea para *Trypanosoma* sobre la posible función de la AChE del parásito (y de los receptores nicotínicos), sería su relación con el metabolismo del calcio, regulando el ingreso exógeno del catión hasta los depósitos intracelulares en el Kinetoplastidae (19-20). Estos dos modelos hacen

pensar en excelentes blancos para el desarrollo de fármacos con potencial curativo en enfermedades humanas y de équidos.

El trabajo de Jones y col., 2002 (21) señala aspectos importantes con respecto a las similitudes estructurales de la AChE de *S. haematobium* y de los mamíferos: la triada catalítica, es decir, los seis residuos de cisteína, los tres enlaces puentes disulfuro intramoleculares y los residuos aromáticos alineados en el centro catalítico. En este sentido, existen dos alternativas quimioterapéuticas posibles: La primera, implicaría interferir con la vía tanto del hospedador como la del parásito. La segunda (con un enfoque más racional), involucraría la caracterización molecular completa de las vías en los parásitos (enzimas y receptores) y luego explotarlas, mediante el diseño y posterior uso de drogas dirigidas solo a las vías del agente infeccioso (tomando en cuenta dichas diferencias estructurales), porque esto supondría interferir con funciones vitales como el transporte de la glucosa o del calcio (19-22). Estas aproximaciones serían válidas para otros agentes infecciosos no parasitarios, cáncer y enfermedades neurodegenerativas (23). Por último, el desarrollo de vacunas basado en los sistemas colinérgicos ha sido abordado con éxito en los modelos experimentales de infección por *Nippostrongylus brasiliensis* y *Schistosoma* spp. (15, 24).

El objetivo de la presente revisión es describir los NCS y NNCS en las infecciones por parásitos de interés clínico humano y veterinario, y su posible uso como blancos para desarrollos quimioterapéuticos y de vacunas

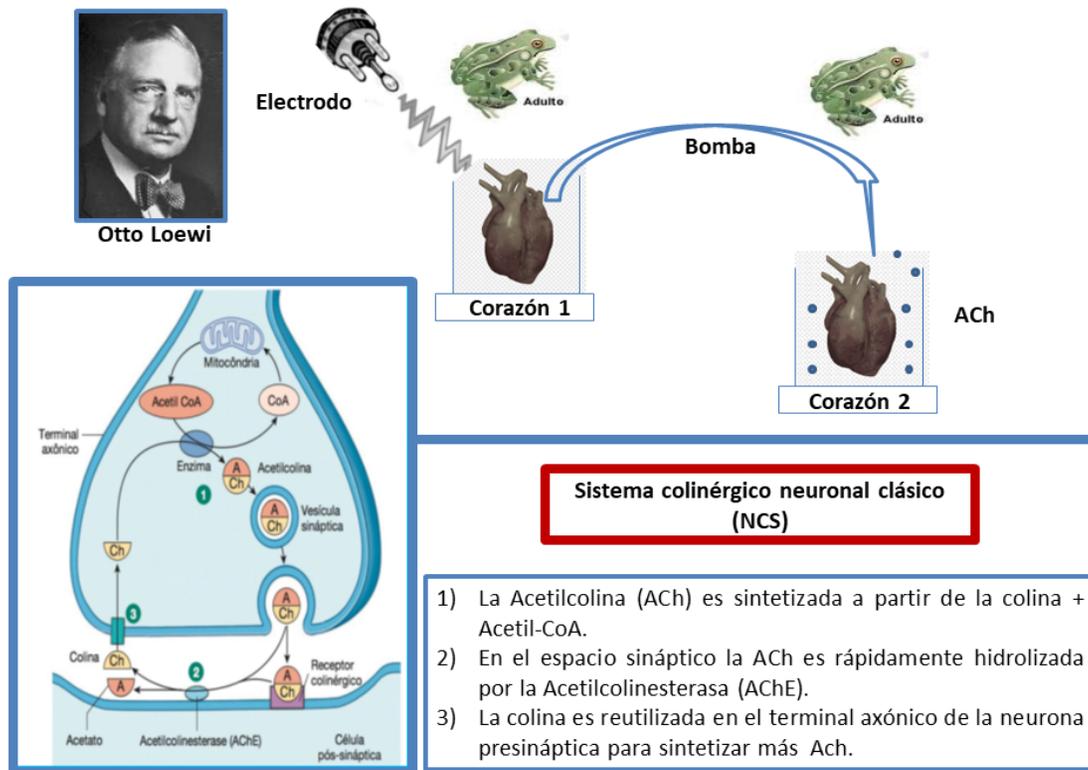
### Sistemas colinérgicos y su estructura química

La ACh fue el primer neurotransmisor en ser caracterizado. Ocurrió en el año 1921 cuando el médico alemán Otto Loewi logró demostrar la existencia de una sustancia, a la que denominó "vagusstoff", que disminuía la frecuencia de los latidos del corazón de rana. Dispuso, previa disección, de dos corazones de anfibios aislados y perfundidos con solución de Ringer o solución salina, uno de los cuales contenía el nervio vago. Luego estimuló el nervio vago eléctricamente y

observó el enlentecimiento de los latidos del corazón, y en una ingeniosa manera de demostrar que esto se debía a la sustancia "vagusstoff", bañó al segundo corazón con dicha sustancia y observó el mismo fenómeno, concluyendo que en la sinapsis del primer corazón era liberada vía nervio vago, un compuesto, que provocaba una respuesta en la musculatura del segundo corazón (figura 1) (25).

La ACh ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-(CH}_3)_3$ ) es un éter del ácido acético y la colina, formado a partir de la Acetil Coenzima A (Acetil CoA), un intermediario del catabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos, y de la colina, en una reacción catalizada por la AChT (EC 2.3.1.6) en el citosol de las neuronas. La enzima AChT se expresa en las neuronas colinérgicas, en la mayoría de las neuronas en el núcleo basal de Meynert, las grandes neuronas del cuerpo estriado (putamen y núcleo caudado), la mayoría de las neuronas del núcleo pedunculopontino, el núcleo hipogloso, el núcleo dorsal del nervio vago y subgrupos de neuronas en el núcleo olivar accesorio medial. Las vesículas sinápticas incorporan y concentran ACh a partir del citosol en contra de un gradiente de concentración, utilizando un sistema antiportador  $\text{H}^+/\text{ACh}$ , ubicado en la membrana de la vesícula. El gen que codifica este antiportador está contenido dentro del primer intrón del gen que codifica la AChT, para coordinar la expresión de ambas proteínas (26).

En los terminales nerviosos colinérgicos, la AChT existe en al menos dos isoformas: la primera es soluble y la segunda está unida a la membrana mediante interacciones no iónicas. Varias moléculas del ARNm de la AChT (designadas como tipos R, N y M) se transcriben a partir de tres regiones promotoras diferentes y se producen por diferentes empalmes alternativos en las regiones 5' no codificantes en el ADN del ratón, la rata y del humano (26). Existen diferencias en la ubicación subcelular de las dos enzimas involucradas en la síntesis y la degradación de la acetilcolina: así la AChT (síntesis) está concentrada en mayor



**Figura 1.** Experimento clásico de Otto Loewi y papel fisiológico de la acetilcolina. El premio Nobel de fisiología fue concedido en 1936 a Otto Loewi y Henry Dale por sus descubrimientos sobre la transmisión química de los impulsos nerviosos. Loewi dedujo que una sustancia química liberada por las terminaciones nerviosas del nervio vago (la ACh), que se disolvía en solución salina, era la responsable de la inhibición (disminución de los latidos del corazón de rana). Loewi repitió los experimentos para comprobar si los nervios del sistema nervioso simpático, que aceleraban el latido cardíaco, funcionaban igual. Imágen tomada y modificada de: <https://escolaeducacao.com.br/acetilcolina/>

proporción en la fracción sinaptosomal, mientras que la AChE (EC 3.1.1.7) (degradación) está asociada a la membrana celular. Casi toda la AChT aislada a partir de fracciones sinaptosómicas existe en forma libre y es esta la enzima que caracteriza a las neuronas colinérgicas; en cambio, la AChE está contenida en todas las neuronas colinérgicas y colinoceptivas (27).

La AChE, es una hidrolasa de la serina, también catalogada como esterasa de tipo B, que se encarga de escindir la ACh hasta colina y acetato. Mediante el empleo de técnicas de simulaciones de dinámica molecular, el grupo de Zhou y col., en el año 2010 (28) caracterizaron el mecanismo de la hidrólisis del neurotransmisor ACh en las terminales sinápticas colinérgicas, determinando los valores de variación de energía libre de Gibbs ( $\Delta G$ ) de cada uno de los pasos de la

reacción. Tanto en las etapas de la reacción de acilación, como en la de desacilación, el primer paso implica el ataque nucleofílico al carbono carbonílico con la tríada catalítica y el residuo de histidina en la posición 477 (His447), que sirve como base general, y conduce a la formación de un intermediario covalente tetraédrico, estabilizado por el orificio del oxi-anión. Desde el paso de formación del intermediario hasta el producto final, la orientación del anillo His447 necesita ajustarse muy ligeramente, y luego el protón ( $H^+$ ) se transfiere de la His447 hasta el producto y la ruptura del enlace escindible ocurre espontáneamente.

#### Ubicuidad e importancia clínica de los sistemas colinérgicos

La AChE se localiza principalmente en los eritrocitos y en las hendiduras neuronales y musculares de las sinapsis colinérgicas. La inhibición de la AChE es relevante en las enfermedades neurodegenerativas de gran impacto en salud colectiva como la enfermedad de Alzheimer, miastenia gravis y trastornos de los ojos como el glaucoma (29).

Los nAChRs pertenecen a una superfamilia de proteínas reguladas por ligandos del tipo "Cys-loop", que responden a la ACh endógena y a otros ligandos de naturaleza colinérgica. Los nAChRs no neuronales se encuentran en las células endoteliales, las glías, las células inmunitarias (macrófagos), las células del epitelio pulmonar y aún en las células cancerosas, en las que regulan la diferenciación celular, la proliferación y las respuestas inflamatorias (2).

Estructuralmente, los nAChRs se componen de cinco subunidades dispuestas alrededor de un poro hidrofílico. Las subunidades de las neuronas se dividen en varios grupos: con arreglos de subunidades alfa ( $\alpha 2$ - $\alpha 7$ ,  $\alpha 9$  y  $\alpha 10$ ) y subunidades beta ( $\beta 2$ - $\beta 4$ ). Gran parte de la diversidad estructural y funcional de nAChRs surge de las múltiples posibles combinaciones de estas subunidades. En tal sentido, se describen 3 grupos para las subunidades neuronales designados como: I ( $\alpha 9$ ,  $\alpha 10$ ), II ( $\alpha 7$ ,  $\alpha 8$ ) y III. Este grupo posee a su vez tres subgrupos designados como 1 ( $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 6$ ), 2 ( $\beta 2$ ,  $\beta 4$ ) y tres ( $\beta 3$ ,  $\alpha 5$ ). En el caso de las subunidades del músculo se describe el tipo IV, donde se pueden encontrar otras subunidades distintas a  $\alpha$  o  $\beta$  ( $\alpha 1$ ,  $\beta 1$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ), lo cual representa un total de 17 subunidades de los nAChRs descritas hasta el presente (30). El objetivo de estos complejos oligoméricos es convertir una señal química (ligando) hasta un flujo iónico a partir de la membrana o densidad pos-sináptica.

#### **Funciones generales de los sistemas colinérgicos no neuronales**

Algunas de las funciones descritas incluyen:

a) Contribuyen a la resistencia a los corticosteroides en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (31).

b) La respuesta al flujo de calcio mediado por el endotelio vascular se debe a una acción autocrina de la ACh no neuronal, liberada por el propio endotelio (32).

c) Regulan la esquelotogénesis en embriones de pollo. En este proceso existen mecanismos dependientes e independientes de la ACh (33).

d) En ratones, el NNCS cardiaco es el responsable de la resistencia a la isquemia o a la hipoxia, vía la modulación del metabolismo energético celular y la angiogénesis. Oikawa y col., en 2016 (34) señalaron la hipótesis que la activación del NNCS cardiaco modifica al sistema nervioso central para generar una mayor resistencia al estrés, a partir de la actividad del nervio vago.

e) La ACh polariza a las células dendríticas hasta la promoción de un perfil de células Th2 (35). En términos más sencillos, posee un papel antiinflamatorio.

f) Pickett y col., en 2017 (36) informaron que la AChE se requiere específicamente en el tejido endodérmico del intestino, donde media la adhesión a la fibronectina y regula los eventos de reordenamiento celular que impulsan el alargamiento intestinal y la morfogénesis epitelial digestiva. En particular, la actividad esterasa clásica de la AChE es prescindible en este proceso.

g) Los NNCS regulan la fagocitosis en los macrófagos vía sistemas de señalización múltiples incluyendo a la dinamina-2 y a JAK/STAT 3. Los NNCS pueden suprimir señales anti-apoptóticas como la interacción del CD47 y la proteína reguladora de señal alfa entre los macrófagos y las células cancerosas. En contraposición, los NNCS pueden inducir señales apoptóticas como la translocación de la calreticulina a partir del retículo endoplásmico hasta la superficie celular en las células blanco. Lo anterior lógicamente hace pensar que la modulación farmacológica de los NNCS representa un nuevo y promisorio concepto en materia de prevención del cáncer y las terapias de las enfermedades infecciosas y no infecciosas (37).

h) En seres humanos, los NNCS participan en el metabolismo de la glucosa. Hay evidencias del papel del receptor muscarínico M3 (M3

mAChR), localizado sobre las células beta del páncreas, en la promoción de la secreción de la insulina y compromiso en la tolerancia a la glucosa. Las células alfa del páncreas humano sintetizan y liberan ACh en respuesta a un nivel reducido de glucosa (38).

### NCS y NNCS en infecciones por protozoarios

**Efecto de los protozoarios sobre el sistema colinérgico del hospedador.** *Trypanosoma cruzi* es el agente etiológico de la enfermedad de Chagas, una zoonosis característica del continente americano desde la frontera de los Estados Unidos-México hasta Argentina, la cual compromete de 16 a 18 millones de personas en todo el mundo por la gran cantidad de inmigrantes que viajan a zonas sin reportes previos de infecciones por *T. cruzi*. La transmisión en áreas endémicas es principalmente vectorial, a través de un insecto de hábitos hematófagos,

perteneciente a la familia Reduviidae con los géneros *Pastrongylus*, *Triatoma* y *Rhodnius* como principales vectores biológicos del parásito. La transmisión (en áreas no endémicas) también ocurre a través de transfusiones sanguíneas, porque los inmigrantes procedentes de países en desarrollo venden su sangre y hemoderivados para poder subsistir y generalmente en los bancos de sangre de países desarrollados como Japón, Canadá y los Estados Unidos no se realizan tamizajes en búsqueda de anticuerpos anti-*T. cruzi*. En países con transmisión vectorial activa, como Venezuela, se ha reportado la transmisión oral, con un curso agudo en pacientes que ingieren alimentos contaminados con las excretas del vector (39).

La enfermedad de Chagas presenta varias fases: una fase aguda caracterizada por elevados títulos de IgM sérica en pacientes infectados por *T. cruzi*. Desde el punto de vista clínico puede presentarse: fiebre, linfadenopatías, malestar

**Tabla 1.** Efecto de la infección por protozoarios sobre el NCS y NNCS del hospedador.

Parásito	Modelo de estudio	Efecto sobre el sistema colinérgico	Observaciones	Ref.
<i>Trypanosoma cruzi</i> (Cepa Romildo)	Ratón C57BL/6J	Disminución de la ACh.	El tratamiento con bromuro de piridostigmina dirige la respuesta inmune del hospedador hacia un perfil Th2.	41
<i>Trypanosoma cruzi</i> (Cepa Y)	Ratón Swiss	Aumento de la actividad AChE en los linfocitos y disminución de la actividad AChE en sangre total y cerebro	Los niveles del neurotransmisor ACh se encontraron incrementados en el grupo de estudio al compararse con el control. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis que las colinesterasas pueden tener características pro-inflamatorias o antiinflamatorias durante el curso de la infección por <i>T. cruzi</i> .	43
<i>Rangelia vitalii</i>	Perros	Aumento de la actividad AChE en sangre total, disminución de AChE en linfocitos.	Existe una reducción en la actividad de la butirilcolinesterasa (BChE) en el suero, la cual ocurre posiblemente como consecuencia del daño hepático.	44
<i>Trypanosoma cruzi</i> (Cepa Berenice)	Perros	En la fase aguda de la enfermedad de Chagas existe compromiso de las fibras nerviosas colinérgicas.	A los 34 días de infección aguda experimental se observó una rarefacción de moderada a intensa en fibras nerviosas adrenérgicas y colinérgicas en el atrio de todos los animales, lo cual coincide con la miocarditis.	45
<i>Entamoeba histolytica</i> HM1:IMSS	Hámster	La ACh mejoró la patogenicidad del parásito al regular diversos factores de virulencia.	El tratamiento con ACh aumentó la expresión de subunidad pesada de lectina L220, Gal/GalNAc (170 kDa), ameboporo C, cisteína proteasa 2 (ehcp-a2) y la cisteína proteasa 5 (ehcp-a5)	46
<i>Toxoplasma gondii</i> (Cepa Tehran)	Ratones BALB/c	La infección por <i>T. gondii</i> a través del aumento de AChE reduce el nivel de acetilcolina (ACh) y, en consecuencia, afecta la actividad de aprendizaje y memoria en los hospedadores infectados.	La administración del donepezil, como inhibidor de AChE, mejora estas deficiencias al restaurar los niveles de ACh en las sinapsis de las neuronas en el cerebro.	47

ACh = Acetilcolina, AChE = Acetilcolinesterasa, Ref = referencias.

general, dolor de cabeza, pápulas en la piel (chagoma de inoculación), edema palpebral con adenopatías satélites (signo de Romaña), además de náuseas, diarreas y vómitos (40). Entre la fase aguda y la fase crónica, diferentes autores describen una fase indeterminada, caracterizada por la ausencia de signos y síntomas sugestivos de la infección. No obstante, en algunos pacientes, entre los dos y cuatro meses desde su infección pueden presentarse: aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, erupciones cutáneas, fiebre, dolor de cabeza, entre otros. De acuerdo a la sospecha epidemiológica (procedencia del paciente) y a los signos y síntomas, las pruebas de diagnóstico, orientan al clínico sobre la etiología. La última fase es la crónica, caracterizada por elevados títulos de IgG sérica y signos y síntomas que pueden incluir: dolor estomacal o estreñimiento debido al agrandamiento del colon, latidos irregulares del corazón, insuficiencia cardíaca, paro cardíaco repentino, dificultad para tragar debido al agrandamiento del esófago, complicaciones neurológicas, entre otros (40).

En el modelo de infección crónica de la enfermedad de Chagas utilizando ratones C57BL/6J, infectados con la cepa Romildo de *T. cruzi*, se estudió el efecto del bromuro de piridostigmina (un agente anti-colinesterasa). Se evidenció una reducción significativa de la infiltración inflamatoria, fibrosis e hipertrofia miocárdica, con disminución en los niveles séricos de interferón gamma (INF- $\gamma$ ), sin cambios en los niveles de interleucina-10 (IL-10), sugiriendo un cambio de respuesta inmune hacia un perfil Th2 (anti-inflamatorio) en los ratones infectados, al ser comparados con ratones no infectados (controles). De igual forma, con el empleo de la PCR, un bajo número de copias de ADN del parásito fue obtenido tanto en los ratones tratados como controles. Dicho efecto esta en concordancia con la hipótesis previa que postula que *T. cruzi* logra modular la respuesta inmune del hospedador hacia un perfil de interleucinas tipo Th1 (pro-inflamatorio) y esto conduce a inflamación y destrucción de los cardiomiocitos, a través del sistema colinérgico del hospedador, disminuyendo los niveles de la ACh. Uno de los aspectos más resaltantes de este diseño es tener

en cuenta el tipo de cepa empleada, ya que es muy importante por el viscerotropismo diferencial de éstas hacia el corazón, otras hacia el intestino y otras hacia el sistema nervioso central. Así como también la diferencia entre los múltiples factores de virulencia de cada aislado/cepa del parásito, y tener en cuenta que la patología de la fase crónica en la enfermedad de Chagas implica diferentes mecanismos: autoinmunidad, persistencia parasitaria, denervación, teoría inmunogénica o el razonamiento más plausible, un inter-juego dinámico entre diferentes teorías o postulados; sin embargo, hoy día el debate es abierto y es terreno fértil en materia de investigación (41-42). La tabla 1 (41, 43-47) presenta diferentes efectos de los protozoos sobre el sistema colinérgico de su hospedador.

La cepa Y de *T. cruzi* es muy virulenta y evidencia un marcado viscerotropismo por el sistema nervioso central. En un elegante diseño experimental el grupo de Silva y col., en el año 2017 (43) evidenciaron cambios en el NCS y NNCS de ratones Swiss infectados experimentalmente. El periodo de sus observaciones a 6 y 12 días pos-infección cubre la fase aguda de la enfermedad de Chagas. Algunos de los cambios en los biomarcadores del NCS y NNCS del hospedador son descritos en la tabla 1. El pico de la parasitemia se obtuvo a los 7 días, inoculando por vía intraperitoneal con 10.000 tripomastigotes. El recuento parasitario se realizó cada dos días. En el tejido cerebral se evidenció aumento en los niveles de óxido nítrico de los ratones infectados a los 6 y 12 días pos-infección. De igual forma un incremento en los niveles de mieloperoxidasa cerebral fue evidenciado solo a los 12 días pos-infección. Desde el punto de vista histopatológico en el corazón, hubo presencia de múltiples pseudoquistes que contenían amastigotes dentro de los cardiomiocitos, extensa necrosis focalizada, asociada con un infiltrado inflamatorio de moderado a severo a predominio linfocitario. En el tejido cerebral hubo presencia de un ligero infiltrado linfoplasmocítico focalizado en las meninges.

De los últimos resultados expuestos y de los del grupo de Cuba y col., 2014 (41) encontramos que el efecto de *T. cruzi* sobre el NCS

y NNCS del hospedador es variable y complejo, no existiendo una forma simplista de explicarlo, a la luz de la afirmación que sostiene que la ACh es capaz de inhibir la proliferación de ciertas citocinas, del óxido nítrico y de las enzimas lisosomales, los cuales son todos mediadores claves de los procesos inflamatorios (41, 43).

**¿Cómo se explican los mecanismos de daño inducido por *T. cruzi* en pacientes chagásicos sobre el NCS y NNCS?** Diferentes trabajos evidencian la presencia de anticuerpos (IgG) contra receptores acoplados a proteína G cardíaca en sueros de pacientes chagásicos crónicos y otras cardiomiopatías no parasitarias, pero los efectos y el mecanismo subyacente de interacción entre estos anticuerpos y los cardiomiocitos no están completamente establecidos. Para abordar este punto, el grupo de Quintero-Hernández y col., en 2002 (48) demostraron la unión de anticuerpos purificados a partir de sueros de pacientes chagásicos crónicos con cardiomiopatía (CChP) y derivados de donantes de sangre normales hasta los receptores de acetilcolina muscarínicos cardíacos (mAChR) y su efecto sobre las corrientes de  $Ca^{2+}$  tipo L. Los experimentos de unión-saturación de [ $^3H$ ]NMS con membranas auriculares de porcinos, mostraron que la  $B_{max}$  en presencia de CChP-inmunoglobulina G (IgG) disminuyó de  $280.2 \pm 16.08$  fmol/mg (control) hasta  $91.00 \pm 5.98$  fmol/mg (grupo de prueba), sin cambios aparentes en la constante de disociación ( $K_D$ ). En conjunto, los resultados muestran que los anticuerpos de CChP se unen a mAChR de manera no competitiva, y son capaces de activar el receptor en una forma similar a la de un agonista, que da como resultado la inhibición de la corriente de  $Ca^{2+}$  de tipo L.

Con el propósito de dilucidar si las alteraciones neurogénicas y/o inmunogénicas están relacionadas con cambios en la expresión de mAChR, se estudiaron dos modelos de infección por *T. cruzi* (*in vivo* e *in vitro*): 1) en ratas Sprague Dawley machos de 3 semanas de edad, crónicamente infectadas con este protozoario y 2) en cardiomiocitos primarios aislados y luego cocultivados con el parásito y en células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Usando ensayos de unión de [ $^3H$ ]-

quinuclidinilbencilato ([ $^3H$ ]-QNB), fue evaluada la expresión de mAChR en homogenatos de regiones cardíacas seleccionadas, PBMC y cardiomiocitos cocultivados. También fue determinada la expresión de proteínas *in vitro* y la expresión de citoquinas proinflamatorias en suero y medio de cultivo celular por ELISA. Los resultados obtenidos sugieren que las citoquinas están involucradas en la regulación positiva de mAChR en la enfermedad de Chagas crónica (49).

Estos resultados corresponden al efecto de *T. cruzi* sobre receptores muscarínicos durante la fase crónica de la enfermedad, pero ¿Cuáles son los efectos durante la fase aguda? Para determinar la funcionalidad y expresión de receptores colinérgicos muscarínicos en la enfermedad de Chagas aguda, se ensayaron 62 ratas Sprague Dawley machos, de 3 semanas de edad; 32 de las cuales fueron infectados con tripomastigotes de *T. cruzi* y 30 animales fueron controles sanos. Se realizaron estudios electrocardiográficos en ausencia o presencia de agonistas muscarínicos directos (oxotremorina y McN-A-343) o agonistas indirectos (fenilefrina) o antagonistas (pirenzepina). Se determinó la expresión de los receptores muscarínicos M1 y M2 mediante ensayo de unión de radioligando [ $^3H$ ]-QNB e inmunotransferencia. La miocarditis chagásica aguda fue sustentada por los signos electrocardiográficos y los hallazgos histopatológicos. La bradicardia inducida por oxotremorina fue significativamente mayor en ratas sanas (controles) y las diferencias aumentaron por acción del cloruro de cesio CsCl. En ausencia del agonista, CsCl indujo una mayor bradicardia en ratas chagásicas (ChR). En los controles, el McN-A-343 indujo taquicardia, sin embargo, este indujo bradicardia en presencia de un inhibidor de la acetilcolinesterasa (neostigmina), no hubo efectos observados en las ratas infectadas. La pirenzepina indujo una taquicardia más elevada en ratas del grupo control. La fenilefrina en presencia de pirenzepina indujo un efecto similar bradicardia en ambos grupos, pero la recuperación fue más rápida en ChR. La densidad de receptores muscarínicos M1 y M2 fue mayor en animales controles. En resumen, la expresión y la funcionalidad de los receptores

muscarínicos están disminuidas durante la fase aguda de la enfermedad de Chagas impactando la evolución y el pronóstico de la enfermedad (50).

La ciclofosfamida (CF) facilita el desarrollo de enfermedades autoinmunes por una disminución selectiva de las células T supresoras. Labrador-Hernández y col., en 2008 (51) caracterizaron el reflejo vasovagal inducido por fenilefrina usando drogas colinérgicas, en dos modelos animales: ratas infectadas con *T. cruzi* (TC) y ratas con miocardiopatía crónica MCC inducida por ciclofosfamida. 90 ratas Sprague Dawley fueron divididas en 4 grupos: Control (C), CF, TC y el grupo con miocardiopatía inducida por CF e infectados experimentalmente con el tripanosomatidae (TCCF); los grupos TC y TCCF fueron inoculadas con 1000 tripomastigotes/g; los grupos CF y TCCF fueron tratados con CF 20 mg/kg dos veces por semana por 5 veces. Después de 6 meses de evolución de la infección, las ratas fueron sometidas a estudios electrocardiográficos (EKG), radiológicos (Rx) e histopatológicos (HP). La integridad vagal fue evaluada mediante fenilefrina y tacrina, la funcionalidad colinérgica mediante antagonistas muscarínicos selectivos. Los resultados mostraron que las ratas del grupo TCCF presentaron mayor frecuencia de trastornos electrocardiográficos, radiológicos e histopatológicos. Las ratas de los grupos TC y TCCF mostraron una respuesta disminuida a: fenilefrina que induce bradicardia refleja; metocramina, 4-DAMP y tropicamida que inducen taquicardia; metocramina que induce acortamiento del complejo QRS; y tropicamida que induce un alargamiento del intervalo QT. En conclusión, CF facilita el desarrollo de MCC en ratas infectadas con TC, promoviendo trastornos parasimpáticos que aparecen como consecuencia de alteraciones en la distribución de los receptores muscarínicos a diferentes niveles de integración neural (51).

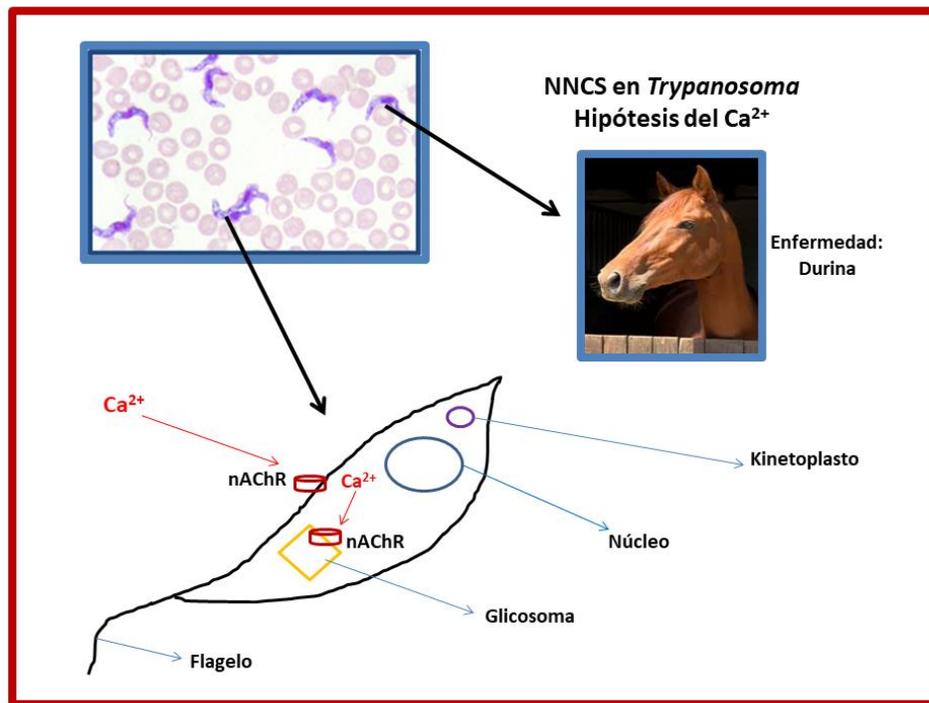
#### Otros kinetoplastidaes

En la figura 2 se muestra la “hipótesis del calcio” propuesta para los receptores nicotínicos en *T. equiperdum*. La durina es una enfermedad contagiosa de curso agudo o crónico de los équidos de cría principalmente, se transmite de

animal a animal directamente durante el coito. El agente etiológico es *T. equiperdum*. Desde el punto de vista clínico, puede observarse: fiebre, edema local de los genitales y de las glándulas mamarias, erupciones cutáneas, falta de coordinación, parálisis facial, lesiones oculares, anemia y demacración. Las placas edematosas cutáneas, de 5-8 cm de diámetro y 1 cm de grosor, son patognomónicas. La durina es la única tripanosomosis que no se transmite por un vector invertebrado. No se conoce la existencia de ningún otro reservorio natural del parásito más que los équidos infectados. La infección no siempre se transmite en cada cópula por el animal infectado. No existen vacunas disponibles. El único control efectivo consiste en el sacrificio de los animales infectados (52).

En *T. cruzi* los nAChR median el ingreso de los iones de  $Ca^{2+}$  al interior del parásito. Una caracterización farmacológica parcial fue realizada en la cepa TEVA de *T. equiperdum*. Después de cargar con el compuesto FURA-2AM, células individuales de *T. equiperdum*, fueron expuestas a compuestos colinérgicos, y las células presentaron una respuesta dosis dependiente al carbacol. En principio esta observación indicó que receptores colinérgicos podrían estar presentes en este protozoo. Sin embargo, una respuesta dosis dependiente a la muscarina no pudo ser demostrada, la nicotina pudo promover un incremento en la respuesta dosis-dependiente. Hay aproximadamente unos 1020 receptores nicotínicos en cada parásito, lo cual es unas 15 veces más bajo que el número estimado para células de *Torpedo californica* (19). La ubicación subcelular dual de los nAChR en membrana plasmática y en glicosomas (20), y el trabajo de Portillo y col., de 2010 (19) permiten inferir un rol análogo para estos receptores como para *T. cruzi*, permitiendo el ingreso del  $Ca^{2+}$  desde el exterior al interior del protozoo para funciones metabólicas importantes (figura 2). Sin embargo, no se realizó la clonación, secuenciamiento, sobre-expresión de los genes que codifican para estos receptores y tampoco los estudios de estructura-función.

La leishmaniosis sigue siendo una de las enfermedades más desatendidas del mundo.

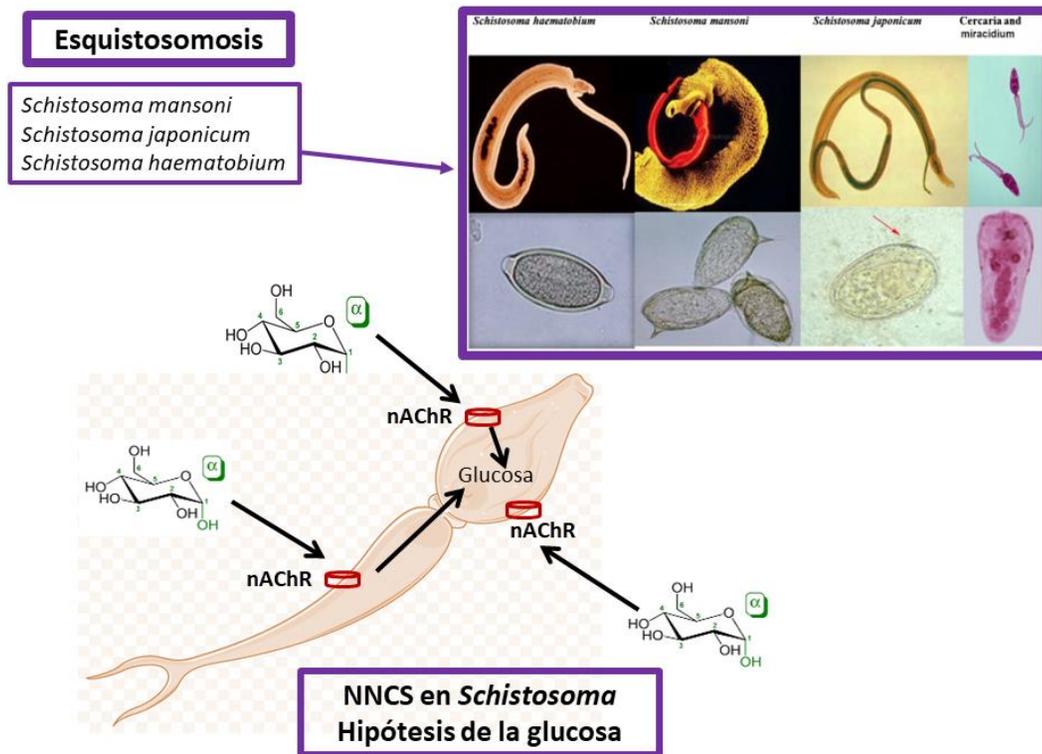


**Figura 2.** “Hipótesis del calcio” sobre el papel de los sistemas colinérgicos no neuronales (NNCS) en *Trypanosoma*. En *T. equiperdum* los nAChR ubicados en membrana plasmática median el ingreso de los iones  $Ca^{2+}$  al interior del protozoo y de allí esos iones pueden acceder al interior de organelos como los glicosomas, donde están compartimentalizadas rutas metabólicas imprescindibles para el metabolismo celular como la ruta glicolítica, por ejemplo. No se describen nAChR en otros organelos como los acidocalcisomas

Durante los últimos 10 años, muchos estudios científicos relacionados con esta enfermedad se han relacionado con estrategias de tratamiento y condujeron a una reducción en los precios de los medicamentos; sin embargo, la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad han seguido aumentando en todo el mundo (53). La leishmaniosis es una enfermedad con un amplio repertorio clínico: desde formas cutáneas, mucocutáneas, hasta formas graves con desenlace fatal que incluye la forma visceral. Sus agentes etiológicos corresponden a especies pertenecientes al género *Leishmania*. En el modelo de Hámster dorado infectado experimentalmente con *Leishmania Leishmania infantum* (modelo de leishmaniosis visceral experimental) se pudo observar cambios histológicos severos al inicio de la infección (30 días posinfección) en el tracto gastrointestinal como hipertrofia de las capas estatigráficas y la presencia de linfocitos en la mucosa. A los 60 y 90 días posinfección, fue posible observar la

mitigación de los efectos del protozoo sobre el tracto gastrointestinal. No obstante, sobre neuronas y la estatigrafía del tejido hubo alteraciones evidentes. Los autores concluyeron que *L. L infantum* puede promover cambios en la barrera intestinal, así como en la densidad neuronal, y la morfometría del yeyuno en hámster dorado (*Mesocricetus auratus*) (54).

Un enfoque abordado en leishmaniosis es la inhibición de la biosíntesis de fosfolípidos como la fosfatidilcolina, mediante el uso de drogas anticolinérgicas, porque estos son los mayores componentes estructurales de la membrana de los promastigotes. Bajo estas premisas, se aislaron compuestos de plantas de *Dimorphandra gardneriana* y *Platymiscium floribundum*, y se buscó investigar su toxicidad frente a las formas promastigote y amastigote de *Leishmania infantum chagasi*, principal parásito responsable de la leishmaniosis visceral sudamericana, y evaluar su capacidad para inhibir la AChE. Todos



**Figura 3.** “Hipótesis de la ingesta de glucosa” propuesta para el sistema colinérgico no neuronal (NNCS) en *Schistosoma haematobium* y *S. bovis*. Los esquistosomas tienen AChE y nAChR en sus tegumentos. Tanto AChE como nAChR se concentran en la superficie dorsal del macho adulto, una superficie importante para la absorción de nutrientes por parte de los trematodos (22, 58-59).

los compuestos fueron probados *in vitro* por sus propiedades anticolinesterásicas (55).

### NCS y NNCS en parásitos metazoarios

***Schistosoma spp.*** La esquistosomiasis es una enfermedad aguda y crónica causada por trematodos parásitos pertenecientes al género *Schistosoma*. Tres especies revisten importancia en humanos: *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum* (figura 3). Las estimaciones indican que en 2019 necesitaron tratamiento profiláctico contra la esquistosomiasis al menos 236,6 millones de personas, de las cuales más de 105,4 millones lo recibieron. La zona endémica para esquistosomiasis mansoni en Venezuela está localizada en los valles de la región montañosa central al norte del país, con una extensión de 15000 Km<sup>2</sup> y densamente poblada. La enfermedad se conoce desde 1906, pero los programas de

control iniciaron en 1943, centrados en el control del vector (caracol), tratamiento con praziquantel, educación para la salud, acceso al agua potable, prevención del contacto hombre-caracol (aguas) y el adecuado diagnóstico (56).

Estudios previos demostraron que la AChE y los nAChR desempeñan funciones importantes en el sistema nervioso del esquistosoma y los canales iónicos, los cuales son el objetivo de una serie de fármacos antihelmínticos actualmente aprobados y comercializados (15). En *S. mansoni*, la estimulación colinérgica produce relajación muscular y parálisis flácida, lo que sugiere un modo de acción inhibitorio. Sin embargo, falta información sobre el mecanismo farmacológico de esta inhibición. Para dar respuesta a esta interrogante el grupo de Mac Donald y col., en 2014 (57), utilizaron una combinación de técnicas para evaluar el papel de los receptores

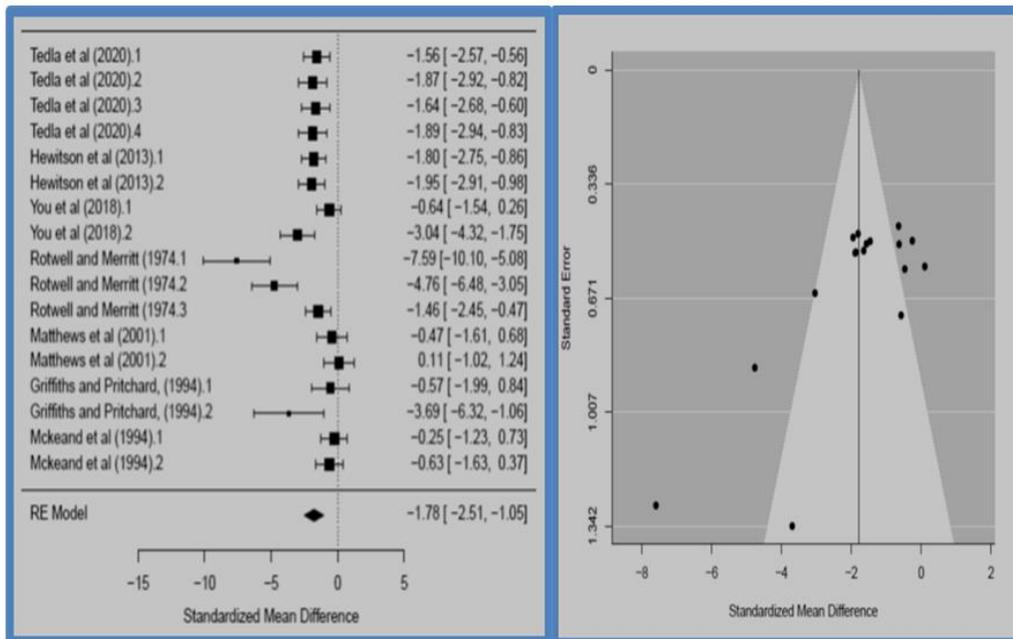
**Tabla 2.** Efecto de la infección por helmintos sobre el NCS y NNCS del hospedador.

Parásito	Modelo de estudio	Efecto sobre el sistema colinérgico	Observaciones	Ref.
<i>Nippostrongylus brasiliensis</i>	Rata/ratón	El transporte de los fluidos está comprometido en los animales durante la etapa aguda de la infección. Esta característica es mediada parcialmente por el ENS.	La disminución en el transporte de fluidos es mitigada por la administración del hexametonio (un bloqueador de nAChRs) y de la lidocaína (anestésico local), ambos fármacos restauran la absorción de los fluidos.	60
<i>Trichinella spiralis</i>	Rata	Supresión reversible de la liberación de ACh desde el plexo mientérico del músculo longitudinal del yeyuno.	La respuesta contráctil al KCl y a la ACh estuvieron incrementadas desde el día 6-23 pos-infección y estuvo correlacionada con cambios en el adelgazamiento de las capas musculares, sugiriendo que el incremento en la contractilidad inducida podría ser una consecuencia de la hipertrofia y/o hiperplasia.	61
<i>Demodex canis</i>	Perros	<i>D. canis</i> podría estar afectando las vías colinérgicas para inducir inmunosupresión en su hospedador y luego proliferar incesantemente en el microambiente de la piel para causar demodicosis.	Incremento de la actividad colinesterasa y de la IL-10 y disminución del TNF- $\alpha$ en circulación de perros con demodicosis.	62
<i>Schistosoma spp.</i>	NA	AChR no pudieron detectarse en las etapas migratorias usando la unión de isotiocianato de fluoresceína- $\alpha$ -bungarotoxina, pero la cantidad de marcación específica aumentó en el emparejamiento sexual y cuando los parásitos maduraron hasta convertirse en adultos productores de huevos. Tanto AChE como nAChR se concentraron en la superficie dorsal del macho adulto.	La AChE y AChR están asociados con la función de transporte de la membrana de <i>Schistosoma</i> .	22, 58-59

colinérgicos en la función motora del esquistosoma. Los efectos neuromusculares de la ACh suelen estar mediados por canales catiónicos pertenecientes a la familia de nAChR. Los análisis bioinformáticos identificaron numerosas subunidades de nAChR en el genoma de *S. mansoni* pero, curiosamente, casi la mitad de estas subunidades portaban un motivo normalmente asociado con la selectividad al cloruro (un anión). Estos supuestos canales de cloruro activados por ACh de esquistosoma (SmACC) son evolutivamente divergentes de otros nematodos y forman un grupo único dentro de la familia más grande de los nAChR. Se realizaron aproximaciones farmacológicas y de RNA de interferencia (RNAi) para evaluar el papel de los SmACC en la función motora de las larvas. El tratamiento con antagonistas produjo el mismo efecto que la supresión de SmACC por ARNi;

ambos condujeron a un fenotipo hipermóvil compatible con la anulación de un mediador neuromuscular inhibitorio. Los autores señalan que el ensayo de flujo de yoduro utilizado para caracterizar SmACC-1, representa una nueva herramienta de alto rendimiento para la detección de nuevos fármacos diseñados contra estos canales de iónicos únicos en estos trematodos.

En *S. haematobium* la localización exclusiva de ShAR1 $\alpha$  en la superficie de la membrana, sugiere fuertemente que esta subunidad contribuye a la función regulatoria del receptor nAChR, cuyo objetivo es potenciar la ingesta de glucosa desde la sangre del hospedador, en respuesta a las concentraciones de ACh, figura 3 (22, 58-59). La tabla 2 muestra los efectos de la infección por metazoarios sobre los NCS y NNCS del hospedador (22, 58-62).



**Figura 4.** Diagrama de bosque (lado izquierdo) y diagrama de embudo (lado derecho) con el metaanálisis realizado para verificar el efecto en la carga parasitaria de las vacunas que se han utilizado con componentes de los SCN y SCNN en las infecciones por parásitos. Con el uso del modelo de efectos aleatorizados, se obtuvieron los siguientes valores para la prueba de heterogeneidad:  $Q$  ( $df = 16$ ) = 71,8926,  $pVal < 0,0001$ ;  $I^2 = 85,38\%$ ;  $H^2 = 6,84$ ;  $Tau^2 = 1,9349$  ( $SE = 0,8291$ ) y  $Tau = 1,3910$ .

### Conclusiones

Antes de finalizar, es importante realizar la siguiente interrogante: ¿Cuál será el efecto de la aplicación de vacunas en las infecciones por parásitos, si se toman en cuenta componentes de los NCS y los NNCS? Para tratar de generar una respuesta realizamos un metaanálisis con el uso del paquete MAVIS (Meta-analysis via Shiny). Los trabajos que incluyeron un ensayo de reto controlado con grupos de prueba, grupos controles, grupos adyuvantes y que incluyeron parámetros como: carga parasitaria, ovipostura, niveles de inmunoglobulinas, perfiles de citocinas, viabilidad de los parásitos, rutas de aplicación de la vacuna, fueron incluidos (15, 63-68). La figura 4 muestra el diagrama de bosque y de embudo con la comparación de la diferencia de promedios estandarizados, utilizando el modelo de efectos aleatorios, porque en estos sistemas son una gran cantidad de variables que influyen sobre el efecto de las potenciales vacunas en los animales

experimentación utilizados: vacas, corderos, cerdos, ratas, ratones. No es igual comparar las cargas parasitarias de animales de gran envergadura, con la de un pequeño roedor, por ejemplo. El valor del estadístico  $I^2 = 85.38\%$  indica que los estudios comparados no son homogéneos, por lo que es difícil arribar a conclusiones a partir del análisis de una única variable, en este caso, la carga parasitaria. Otras variables como la reducción en la ovipostura de los parásitos, no formo parte de este metaanálisis. Solo se incluyeron trabajos originales en helmintos, no se consiguieron documentos que ensayaran vacunas en protozoarios; en otras palabras, pudimos acceder al efecto de componentes del NCS y los NNCS de los metazoarios como inmunógenos, incluidos en potenciales vacunas para diferentes enfermedades parasitarias.

### Conflicto de intereses

Ninguno por declarar.

## Referencias

1. Nees F. The nicotinic cholinergic system function in the human brain. *Neuropharmacology* 2015; 96: 289-301. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Zoli M, Pucci S, Vilella A, Gotti C. Neuronal and extraneuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16: 338-49. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Oda A, Tanaka H. Activities of nicotinic acetylcholine receptors modulate neurotransmission and synaptic architecture. *Neural Regen Res* 2014; 9: 2128-31. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Kučera M, Hrabovská A. [Cholinergic system of the heart]. *Ceska Slov Farm* 2015; 64: 254-63. [\[PubMed\]](#)
5. Fujii T, Mashimo M, Moriwaki Y, Misawa H, Ono S, Horiguchi K, Kawashima K. Physiological functions of the cholinergic system in immune cells. *J Pharmacol Sci* 2017; 134: 1-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Fujii T, Mashimo M, Moriwaki Y, Misawa H, Ono S, Horiguchi K, Kawashima K. Expression and Function of the Cholinergic System in Immune Cells. *Front Immunol* 2017; 8: 1085. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Chacín-Bonilla L. Enfermedades parasitarias como un problema de salud pública. *Invest Clin* 2013; 54: 1-4. [\[Google Scholar\]](#)
8. Yé Y, Eisele TP, Eckert E, Korenromp E, Shah JA, Hershey CL, Ivanovich E, Newby H, Carvajal-Velez L, Lynch M, Komatsu R, Cibulskis RE, Moore Z, Bhattarai A. Framework for Evaluating the Health Impact of the Scale-Up of Malaria Control Interventions on All-Cause Child Mortality in Sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 97: 9-19. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Eckert E, Florey LS, Tongren JE, Salgado SR, Rukundo A, Habimana JP, Hakizimana E, Munguti K, Umulisa N, Mulindahabi M, Karema C. Impact Evaluation of Malaria Control Interventions on Morbidity and All-Cause Child Mortality in Rwanda, 2000-2010. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 97: 99-110. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Stolk WA, Kulik MC, le Rutte EA, Jacobson J, Richardus JH, de Vlas SJ, Houweling TAJ. Between-Country Inequalities in the Neglected Tropical Disease Burden in 1990 and 2010, with Projections for 2020. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: e0004560. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Chacín-Bonilla L, Vielma JR. Ciclosporiasis: distribución, prevalencia y control. *Investigación Clínica*. 2018; 59: 67-93. [\[Google Scholar\]](#)
12. Vielma J, Pérez I, Villarreal J, Vegas M, Yunasaiki R, Belisario M, Prieto M, Uzcátegui D, Hernández H, Pineda C, González E, Gutiérrez L. *Acta Bioclínica*. 2017; 7: 80-99. [\[Google\]](#)
13. Vielma JR, Yelitz Delgado Y, Bravo YA, Gutiérrez Peña LV, Villarreal JC. Enteroparasites and thermotolerant coliforms in water and human feces of sectors Juan de Dios González and El Moralito, Colón Municipality, Zulia State. *Acta Bioclínica*. 2016; 6: 25-43. [\[Google Scholar\]](#)
14. McKay DM, Fairweather I. A role for the enteric nervous system in the response to helminth infections. *Parasitol Today* 1997; 13: 63-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. You H, Liu C, Du X, McManus DP. Acetylcholinesterase and Nicotinic Acetylcholine Receptors in Schistosomes and Other Parasitic Helminths. *Molecules* 2017; 22: 1550. doi: 10.3390/molecules22091550. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Grando SA, Kawashima K, Kirkpatrick CJ, Meurs H, Wessler I. The non-neuronal cholinergic system: basic science, therapeutic implications and new perspectives. *Life Sci* 2012; 91: 969-72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Grando SA, Kawashima K, Kirkpatrick CJ, Kummer W, Wessler I. Recent progress in revealing the biological and medical significance of the non-neuronal cholinergic system. *Int Immunopharmacol* 2015; 29: 1-7. [\[PubMed\]](#)
18. Pereira L, Kratsios P, Serrano-Saiz E, Sheftel H, Mayo AE, Hall DH, White JG, LeBoeuf B, Garcia LR, Alon U, Hobert O. A cellular and regulatory map of the cholinergic nervous system of *C. elegans*. *Elife* 2015; 4: e12432. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Portillo R, Bruges G, Delgado D, Betancourt M, Mijares A. Trypanosoma evansi: pharmacological evidence of a nicotinic acetylcholine receptor. *Exp Parasitol* 2010; 125: 100-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Mijares A, Concepción JL, Vielma JR, Portillo R. Immune detection of acetylcholinesterase in subcellular compartments of Trypanosoma evansi. *Parasitol Res* 2011; 108: 1-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Jones AK, Bentley GN, Oliveros Parra WG, Agnew A. Molecular characterization of an acetylcholinesterase implicated in the regulation of glucose scavenging by the parasite Schistosoma. *FASEB J* 2002; 16: 441-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Camacho M, Alsford S, Agnew A. Molecular forms of tegumental and muscle acetylcholinesterases of Schistosoma. *Parasitology* 1996; 112: 199-204. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Xu H, Shen Z, Xiao J, Yang Y, Huang W, Zhou Z, Shen J, Zhu Y, Liu XY, Chu L. Acetylcholinesterase overexpression mediated by oncolytic adenovirus exhibited potent anti-tumor effect. *BMC Cancer* 2014; 14: 668. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Ball G, Selkirk ME, Knox DP. The effect of vaccination with a recombinant Nippostrongylus brasiliensis acetylcholinesterase on infection outcome in the rat. *Vaccine* 2007; 25: 3365-72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. McCoy AN, Tan SY. Otto Loewi (1873-1961): Dreamer and Nobel laureate. *Singapore Med J* 2014; 55: 3-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Oda Y. Choline acetyltransferase: the structure, distribution and pathologic changes in the central nervous system. *Pathol Int* 1999; 49: 921-37. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Ferreira-Valbuena H, Bonilla E, Andrade A, Ferreira E. Actividades de la Colinaacetiltransferasa y Acetilcolinesterasa en

- el Adenoma folicular no captante. *Invest Clin* 1982; 23: 267-72. [\[Google\]](#)
28. Zhou Y, Wang S, Zhang Y. Catalytic reaction mechanism of acetylcholinesterase determined by Born-Oppenheimer ab initio QM/MM molecular dynamics simulations. *J Phys Chem B* 2010; 114: 8817-25. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  29. Castellanos-Castillo FA. Estudio de la inhibición de la acetilcolinesterasa y la relación estructura-actividad de terpenoides aislados de organismos marinos del caribe colombiano. [Trabajo Especial de Grado]. Departamento de Química, Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia. 2014. 133 pp. [\[Google Scholar\]](#)
  30. Wu ZS, Cheng H, Jiang Y, Melcher K, Xu HE. Ion channels gated by acetylcholine and serotonin: structures, biology, and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin* 2015; 36: 895-907. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  31. Milara J, Cervera A, de Diego A, Sanz C, Juan G, Gavalda A, Miralpeix M, Morcillo E, Cortijo J. Non-neuronal cholinergic system contributes to corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Res* 2016; 17: 145. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  32. Wilson C, Lee MD, McCarron JG. Acetylcholine released by endothelial cells facilitates flow-mediated dilatation. *J Physiol* 2016; 594: 7267-307. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  33. Spieker J, Ackermann A, Salfelder A, Vogel-Höpker A, Layer PG. Acetylcholinesterase Regulates Skeletal in Ovo Development of Chicken Limbs by ACh-Dependent and -Independent Mechanisms. *PLoS One* 2016; 11: e0161675. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  34. Oikawa S, Kai Y, Tsuda M, Ohata H, Mano A, Mizoguchi N, Sugama S, Nemoto T, Suzuki K, Kurabayashi A, Muramoto K, Kaneda M, Kakinuma Y. Non-neuronal cardiac cholinergic system influences CNS via the vagus nerve to acquire a stress-refractory propensity. *Clin Sci (Lond)* 2016; 130: 1913-28. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  35. Gori S, Vermeulen M, Remes-Lenicov F, Jancic C, Scordo W, Ceballos A, Towstyka N, Bestach Y, Belli C, Sabbione F, Geffner J, Salamone G. Acetylcholine polarizes dendritic cells toward a Th2-promoting profile. *Allergy* 2017; 72: 221-31. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  36. Pickett MA, Dush MK, Nascone-Yoder NM. Acetylcholinesterase plays a non-neuronal, non-esterase role in organogenesis. *Development* 2017; 144: 2764-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  37. Reichrath S, Reichrath J, Moussa AT, Meier C, Tschernig T. Targeting the non-neuronal cholinergic system in macrophages for the management of infectious diseases and cancer: challenge and promise. *Cell Death Discovery* 2016; 2: 16063; doi:10.1038/cddiscovery.2016.63. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  38. Gautam D, Han SJ, Duttaroy A, Mears D, Hamdan FF, Li JH, Cui Y, Jeon J, Wess J. Role of the M3 muscarinic acetylcholine receptor in beta-cell function and glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 158-69. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  39. García-Jordán N, Berrizbeitia M, Concepción JL, Aldana E, Cáceres A, Quiñones W. Estudio entomológico de vectores transmisores de la infección por *Trypanosoma cruzi* en la población rural del estado Sucre, Venezuela. *Biomédica* 2015; 33: 247-57. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  40. Vielma JR, Concepción JL. Diagnóstico de la enfermedad de Chagas utilizando como antígeno la proteína recombinante de 24 kDa (Pgr24). [Trabajo especial de grado], Maestría en Biología Celular, Posgrado Interdisciplinario en Biología Celular. Facultad de Ciencias. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. 2005. 155 p. [\[Google Scholar\]](#)
  41. de Cuba MB, Ribeiro-Machado MP, Farnesi TS, Alves AC, Martins LA, de Oliveira LF, Capitelli CS, Leite CF, Silva MV, Machado JR, Borges-Kappel H, Sales de Campos H, Paiva L, da Silva-Gomes NL, Guimarães-Faleiros AC, de Paoli de Carvalho Britto CF, Savino W, Cruz-Moreira O, Rodrigues Jr V, Montano N, Lages-Silva E, Ramirez LE, Dias da Silva VJ. Effects of cholinergic stimulation with pyridostigmine bromide on chronic chagasic cardiomyopathic mice. *Mediators Inflamm* 2014; 475946. doi: 10.1155/2014/475946. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  42. Bonney KM, Luthringer DJ, Kim SA, Garg NJ, Engman DM. Pathology and Pathogenesis of Chagas Heart Disease. *Annu Rev Pathol* 2019; 14: 421-447. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043711. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  43. Silva AD, Bottari NB, do Carmo GM, Baldissera MD, Souza CF, Machado VS, Morsch VM, Schetinger MRC, Mendes RE, Monteiro SG, Da Silva AS. Chagas disease: modulation of the inflammatory response by acetylcholinesterase in hematological cells and brain tissue. *Mol Cell Biochem* 2018; 438: 59-65. doi: 10.1007/s11010-017-3113-y. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  44. Schafer da Silva A, Teresinha França R, Machado Costa M, Breno Paim C, Chimelo Paim F, Schmatz R, Augusto Jaques J, Rosa Schetinger M, Maria Morsch Vera, Melazzo Mazzanti C, Terezinha dos Anjos Lopes S. Cholinesterase activity in serum, whole blood and lymphocytes of dogs experimentally infected with *Rangelia vitalii*. *Acta sci vet* 2013; 41: 1-7. [\[Google Scholar\]](#)
  45. Machado CRS, Caliari MV, de Lana M, Tafuri WL. Heart autonomic innervation during the acute phase of the experimental American trypanosomiasis in the dog. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 492-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  46. Medina-Rosales MN, Muñoz-Ortega MH, García-Hernández MH, Talamás-Rohana P, Medina-Ramírez IE, Salas-Morón LG, Martínez-Hernández SL, Ávila-Blanco ME, Medina-Rosales B, Ventura-Juárez J. Acetylcholine Upregulates *Entamoeba histolytica* Virulence Factors, Enhancing Parasite Pathogenicity in Experimental Liver Amebiasis. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 10: 586354. doi: 10.3389/fcimb.2020.586354. eCollection 2020. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  47. Mahmoudvand H, Sheibani V, Keshavarz H, Shojaee S, Smaeelpour K, Ziaali N. Acetylcholinesterase Inhibitor Improves Learning and Memory Impairment Induced by *Toxoplasma gondii* Infection. *Iran J Parasitol* 2016; 11: 177-85. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  48. Quintero Hernández CC, Barcellos LC, Díaz Giménez LE, Bonfante Cabarcas RA, Garcia S, Coury Pedrosa R, Matheus Nascimento JH, Kurtenbach E, Masuda MO, Campos de Carvalho AC. Human chagasic IgGs bind to cardiac muscarinic receptors and impair L-type Ca<sup>2+</sup> currents. *Cardiovascular Research* 2003; 58: 55-65,

- [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00811-8](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00811-8). [PubMed] [Google Scholar]
49. Peraza-Cruces K, Gutiérrez-Guédez L, Castañeda Perozo D, Lankford CR, Rodríguez-Bonfante C, Bonfante-Cabarcas R. Trypanosoma cruzi infection induces up-regulation of cardiac muscarinic acetylcholine receptors in vivo and in vitro Braz J Med Biol Res 2008; 41: 796-803.. [PubMed] [Google Scholar]
  50. Labrador-Hernández M, Jiménez L, Leon G, López R, Mendoza W, Bonfante-Rodríguez C, Torres-Peraza J, Bonfante-Cabarcas R. A Decreased Expression and Functionality of Muscarinic Cholinergic Receptor in Acute Chagas Myocarditis. World Journal of Cardiovascular Diseases 2014; 4: 46491. doi:10.4236/wjcd.2014.46040. [Google Scholar]
  51. Labrador-Hernández M, Suárez-Graterol O, Romero-Contreras U, Rumenoff L, Rodríguez-Bonfante C, Bonfante-Cabarcas, R. El sistema colinérgico en ratas infectadas con Trypanosoma cruzi con miocardiopatía chagásica inducida por ciclofosfamida: estudio electrocardiográfico. Invest Clin 2008; 49: 207-24. [Google Scholar]
  52. Hagos A, Goddeeris BM, Yilkal K, Alemu T, Fikru R, Yacob HT, Feseha G, Claes F. Efficacy of Cymelarsan and Diminisan against Trypanosoma equiperdum infections in mice and horses. Vet Parasitol 2010; 171: 200-6. doi: 10.1016/j.vetpar.2010.03.041. [PubMed] [Google Scholar]
  53. WHO. Control of the Leishmaniasis. Report of a Meeting of the WHO Expert Committee on the Control of the Leishmaniasis. World Health Organization, Geneva. 2010. [Google Scholar]
  54. Santos de Lima KS, Cavallone IN, Oliveira KS, Passero LFD, Laurenti MD, Jesus JA, Marinsek GP, Chucrí TM, Mari RdB. Infection with Leishmania (Leishmania) infantum Changes the Morphology and Myenteric Neurons of the Jejunum of Golden Hamsters. Parasitol 2021; 1: 225–237. <https://doi.org/10.3390/parasitologia1040024>. [Google Scholar]
  55. Vila-Nova NS, Morais SM, Falcão MJC, Bevilacqua CML, Rondon FCM, Wilson ME, Vieira IGP, Andrade HF. Leishmanicidal and cholinesterase inhibiting activities of phenolic compounds of Dimorphandra gardneriana and Platymiscium floribundum, native plants from Caatinga biome. Pesq Vet Bras 2012; 32: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2012001100015>. [Google Scholar]
  56. Incani RN. The Venezuelan experience in the control of Schistosomiasis mansoni. Mem Inst Oswaldo Cruz 1987; 82: 89-93. [PubMed] [Google Scholar]
  57. MacDonald K, Buxton S, Kimber MJ, Day TA, Robertson AP, Ribeiro P. Functional Characterization of a Novel Family of Acetylcholine-Gated Chloride Channels in Schistosoma mansoni. Plos Pathogen 2014; 10: e1004181. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004181>. [PubMed] [Google Scholar]
  58. Camacho M, Agnew A. Glucose uptake rates by Schistosoma mansoni, S. haematobium, and S. bovis adults using a flow in vitro culture system. J Parasitol 1995; 81: 637-40. [PubMed] [Google Scholar]
  59. Camacho M, Alsford S, Jones A, Agnew A. Nicotinic acetylcholine receptors on the surface of the blood fluke Schistosoma. Mol Biochem Parasitol 1995; 71: 127-34. [PubMed] [Google Scholar]
  60. Jodal M, Wingren U, Jansson M, Heidemann M, Lundgren O. Nerve involvement in fluid transport in the inflamed rat jejunum. Gut 1993; 34: 1526-30. doi: 10.1136/gut.34.11.1526. [PubMed] [Google Scholar]
  61. Collins SM, Blennerhassett PA, Blennerhassett MG, Vermillion DL. Impaired acetylcholine release from the myenteric plexus of Trichinella-infected rats. Am J Physiol 1989; 257: G898-903. doi: 10.1152/ajpgi.1989.257.6.G898. [PubMed] [Google Scholar]
  62. Kumari P, Nigam R, Singh A, Nakade UP, Sharma A, Garg SK, Singh SK. Demodex canis regulates cholinergic system mediated immunosuppressive pathways in canine demodicosis. Parasitol 2017; 144: 1412-6. [PubMed] [Google Scholar]
  63. Rothwell TLW, Merritt GC. Vaccination against the nematode Trichostrongylus colubriformis—II. Attempts to protect guinea-pigs with worm acetylcholinesterase. Int J Parasitol 1975; 5: 453-60. [PubMed] [Google Scholar]
  64. Griffiths G, Pritchard DI. Vaccination against gastrointestinal nematodes of sheep using purified secretory acetylcholinesterase from Trichostrongylus colubriformis—an initial pilot study. Parasite Immunol 1994; 16: 507-10. [PubMed] [Google Scholar]
  65. McKeand JB, Knox DP, Duncan JL, Kennedy MW. Immunisation of guinea pigs against Dictyocaulus viviparus using adult ES products enriched for acetylcholinesterases. Int J Parasitol 1995; 25: 829-37. [PubMed] [Google Scholar]
  66. Hewitson JP, Ivens AC, Harcus Y, Filbey KJ, McSorley HJ, Murray J, Bridgett S, Ashford D, Dowle AA, Maizels RM. Secretion of Protective Antigens by Tissue-Stage Nematode Larvae Revealed by Proteomic Analysis and Vaccination-Induced Sterile Immunity. [PubMed] [Google Scholar]
  67. Matthews JB, Davidson AJ, Freeman KL, French NP. Immunisation of cattle with recombinant acetylcholinesterase from Dictyocaulus viviparus and with adult worm ES products. Int J Parasitol 2001; 31: 307-317. [PubMed] [Google Scholar]
  68. Tedla BA, Pickering D, Becker L, Loukas A, Pearson MS. Vaccination with Schistosoma mansoni Cholinesterases Reduces the Parasite Burden and Egg Viability in a Mouse Model of Schistosomiasis. Vaccines (Basel) 2020; 8: 162. [PubMed] [Google Scholar]

**Como citar este artículo:** Vielma-Guevara JR, Villarreal-Andrade JC. Sistemas colinérgicos neuronales y no-neuronales en infecciones parasitarias. Revisión sistemática y metaanálisis. *Avan Biomed* 2022; 11: 6-23.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-qr.com/qWSobM>

## Alteración de la función diastólica del ventrículo derecho en Diabetes Mellitus tipo 1: asociación con variables clínicas y bioquímicas.

### *(Abnormalities of right ventricular diastolic function in Diabetes Mellitus tipo 1 and the relationship with variables clinical and biochemistry)*

Yannely Carrero <sup>1</sup> , José Donis <sup>1</sup>  , Maite González <sup>1</sup> , Mariela Paoli <sup>2</sup> , Darwing Villalta <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Instituto de investigaciones Cardiovascular Hospital Universitario de los Andes Hospital

<sup>2</sup> Departamento de Endocrino del Hospital Universitario de los Andes. Mérida Venezuela.

Recibido: 20 de Abril de 2022.

Aceptado: 12 de Junio de 2022.

Publicado online: 25 de Junio de 2022.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(22)11003-O

#### Resumen(español)

La diabetes mellitus 1 (DM1), es una enfermedad de riesgo cardiovascular, se describe enfermedad Muscular Cardíaca del Diabético (EMCD), cuya patogenia son: Inflamación, fibrosis y cardiomiocitosis. Saber la prevalencia de la Disfunción diastólica del Ventrículo Derecho (DVD) en los pacientes con DM1 y su asociación con las variables ecocardiografía y Doppler Tisular (TDI) en paciente con DM1 y su asociación con parámetros de laboratorio. En este trabajo se estudiaron 30 pacientes con DM1 y en 31 controles sin DM1, mayores de 18 años, asintomáticos pareados por edad y sexo, datos biométricos [Peso, Talla, Índice de Masa Corporal [IMC] Laboratorio, Ecocardiograma del Ventrículo Derecho (VD) para valorar la Disfunción del VD, según guías de la Sociedad Americana Eco del 2010. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la glicemia en ayuna y glicemia postprandial en DM1 y el grupo control:  $137,46 \pm 57,40$  vs  $180,45 \pm 7,48$ ; ( $p=0,0001$ );  $180,47 \pm 72,98$  vs  $106,33 \pm 14,03$ ; ( $p=0,021$ ) respectivamente: Dislipidemia:  $18[60\%]$  vs  $10[32,25\%]$ , ( $p=0,030$  respectivamente). A la ecocardiografía, se encontró diferencias significantes en DM1 vs Control: Menor velocidad sistólica del anillo tricúspideo laterals`onda s':  $0,10 \pm 0,02$  vs  $0,13 \pm 0,02$ ; ( $p=0,014$ ); velocidad diastólica precoz del anillo tricúspideo la onda e':  $0,11 \pm 0,03$  vs  $0,16 \pm 0,03$ ; ( $p=0,0001$ ), así como la Relación E/e' de:  $4,50 \pm 1,14$  vs  $3,33 \pm 0,69$ ; ( $p=0,0001$ ), respectivamente. Encontrándose disfunción diastólica del ventrículo derecho (DDVD) en el 30% en el grupo DM1. En este estudio se encontró DDVD frecuente en DM1 del 30% por incremento de la relación E/e', que pudiera indicar una alteración precoz y silente de la EMCD.

#### Palabras clave(español)

*Diabetes mellitus 1, disfunción Sistólica y diastólica del ventrículo derecho, onda e'. relation E/e'*

#### Abstract(english)

Diabetes Mellitus1, disease of cardiovascular risk. Diabetic cardiac muscle disease (CDME) was described, whose pathogenesis are inflammation, fibrosis and cardiomyocytes. The aim of study of this study was to assess the prevalence the with Right Ventricle Dysfunction in DM1 and relationship by using echocardiography and TDI in patients with DM1 and its association with laboratory parameters. Here we included 30 patients with DM1 and 31 control group, older than 18 years

pared by age and sex, in whom the following biometric data (weight, height, body mass index) laboratory tests, and echocardiographic were evaluated. The Right ventricle Dysfunction was defined according of the 2010 American Society of Echocardiography guide. It was found a difference obtained in diabetic and control in fasting glycemie, postprandial glycemie:  $137,46 \pm 57,40$  vs  $180,45 \pm 7,48$ ; ( $p=0,0001$ );  $180,47 \pm 72,98$  vs  $106,33 \pm 14,03$ , respectively: Dislipidemia:  $18[60\%]$  vs  $10[32,25\%]$ , ( $p=0,030$ . respectively). The Echocardiographic variables was found significances in DM1 vs control with lower systolic velocity of the lateral tricuspid annulus  $s': 1 \pm 0.02$  vs  $0.13 \pm 0.02$ , ( $p= 0.014$ ). in the early diastolic velocity of the tricuspid annulus  $e': 0.11 \pm 0.03$  vs  $0,16 \pm 0.03$ , ( $p = 0.0001$ ) and the  $E/e'$  ratio :  $4.50 \pm 1.14$  vs  $3.33 \pm 0.69$  ( $=0.0001$  respectively)). This was found 30% RVDD in DM1. RVDD was found in DM1, manifesting itself by an increase in the in the  $E/e'$  ratio, which seems to indicate an early and silent alteration of DCMD

## Keywords(english)

*Diabetes mellitus1, right ventricle. systolic and diastolic dysfunction, e' wave and ratio E/e'.*

## Introducción

La diabetes mellitus (DM), enfermedad con mayor impacto socio-sanitario, por su elevada frecuencia, también por las consecuencias de complicaciones crónicas de la enfermedad (1,2). Hace tres décadas la afectación del miocardio diabético no asociada a aterosclerosis coronaria, ni a la hipertensión arterial (HTA) se denominó EMCD (3). Su patogenia se considera multifactorial, implicando alteraciones en la microcirculación del miocardio, cambios metabólicos y neuropatía autonómica cardíaca, llevando al depósito de colágeno en su intersticio, hipertrofia del miocito y depósito de lípidos en su interior (4). Hasta el momento en la literatura existe mayor información de los eventos adversos cardíacos producto de la diabetes que se han demostrado para el ventrículo izquierdo, particularmente disfunción diastólica y disfunción sistólica solo identificada en reposo (5) como ejercicio (6,7). Hasta la fecha, pocos estudios disponibles sobre la posible participación del ventrículo derecho (VD), en el proceso patológico por diabetes. Sin embargo, Kosmala et al, en un estudio con Eco B, demostró deterioro en la función diastólica del VD tanto en diabéticos normotensos como hipertensos, concluyendo que los pacientes diabéticos podrían tener DD subclínica del VD (8). Pacientes con DM tienen prevalencia alta de insuficiencia cardíaca (IC), aun en ausencia de enfermedad isquémica e hipertensión arterial (HTA). El estudio de Framingham demostró aumento de la prevalencia de IC en diabéticos masculinos (2.4:1) y en femeninos (5:1) mayores de 45 años de edad y esta asociación era mayor en pacientes menores de 65 años de edad, cuatro veces mayor en sexo masculino y 8 veces en femenino, comparados con sujetos no diabéticos (9). Estos estudios han conducido a la hipótesis de que ser diabético *per se* contribuye al daño miocárdico. Por lo tanto, la existencia de una miocardiopatía “diabética” distinta de la enfermedad

Cardíaca isquémica o hipertensiva parecería prevalecer como una entidad clínica afectando la función miocárdica diastólica, y en menos, la función sistólica (10,11). La mayoría de estudios sobre la miocardiopatía diabética han sido realizados en diabéticos tipo 2 y se han enfocado sobre la afectación de la diabetes sobre la función ventricular izquierda (12,13). Algunos estudios realizados en poblaciones de DM1 han evidenciado que muchos de estos pacientes tienen una función ventricular izquierda en reposo normal (14) y aun hiperdinámica (15), mientras que la función diastólica, en particular la relajación, está alterada (16,17). Esto sugeriría que la disfunción ventricular en los pacientes con DM1 puede estar relacionada a los cambios estructurales miocárdicos o a cambios concomitantes de la neuropatía autonómica cardíaca (18). Por lo cual la función ventricular derecha no se ha tenido en cuenta en estos estudios, aunque ésta tiene una contribución de importancia afectando ambos ventrículos, en el curso de los pacientes en IC (19,20). Así, es importante reconocer de forma precoz parámetros ecocardiográficos de alteración de la función sistólica y/o diastólica del VD. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia de función diastólica y la sistólica del VD por ecocardiografía 2D y por TDI y su asociación con las variables del eco en los pacientes con DM1 sin evidencia de otra enfermedad.

## Materiales y métodos

**Tipo de estudio.** Se realizó un estudio observacional analítico de tipo caso controles, para determinar la frecuencia de Disfunción Diastólica y Sistólica del VD en pacientes con DM1 mayores de 18 años de edad que acudieron a la consulta externa del Servicio de Endocrinología del XXX1, y Ecocardiografía del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, para medir la asociación con variables Clínicas, de Laboratorio y Ecocardiográficas, en comparación con un

grupo control sin DM1. Se incluyeron pacientes con DM1 (Grupo de Estudio), y Controles normales sin DM1, pareados por edad, sexo e IMC. Periodo entre el 08 de enero al 30 de mayo de 2018. El diagnóstico de DM1 fue por historia clínica de cada paciente, por criterios de la ADA 2017 (21). Los criterios de inclusión fueron: Pacientes mayores de 18 años de edad, de cualquier sexo y raza con diagnóstico de DM1 y controles sanos normales para participar en la investigación. Los criterios de exclusión fueron, tanto para los controles como para los pacientes con DM1 fueron: Pacientes que se negaron a participar, sujetos tratados con fármacos que altera la glicemia, y otros medicamentos que interfieran con el estudio, patologías hematológicas, sujetos HTA o cardiopatías isquémicas, arritmias cardiacas, función ventricular izquierda alterada, enfermedad pulmonar, enfermedad renal, hipotiroidismo

**Procedimientos.** Solicitaron a los pacientes su participación voluntaria y el consentimiento. Se tomaron los datos respecto a antecedentes familiares y personales, sintomatología, hábitos psicobiológicos, edad, sexo, peso, talla, IMC, glucemia en ayunas y postprandial de los últimos 3 meses, hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), colesterol total (CT), colesterol de la lipoproteína de alta densidad (cHDL), colesterol de la lipoproteína de baja densidad (cLDL), triglicéridos y tratamientos. Las medidas antropométricas: Peso en kilogramos; Talla en centímetros, IMC, por división del peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla, expresándolo en kg/m<sup>2</sup>. Se realizó ecocardiograma, en modo-M, Bidimensional y Doppler, con equipo de ecocardiografía (modelo ALOKA Prosound  $\alpha$ 7) con transductor de 3,5 MHz. Los datos tomados por el residente de cardiología, supervisado por cardiólogo ecocardiografista, quien no tenía conocimiento de los controles normales o los DM1, las mediciones se obtuvieron de acuerdo con las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología (22,23). Se inició la vista apical cuatro cámaras, al final de la diástole, se obtuvo el tamaño del Aurícula Derecha (AD), con medidas lineales, diámetro menor y diámetro mayor. Se consideró anormal un diámetro menor > 44 mm y diámetro mayor > 53 mm. Posteriormente se cuantificó el volumen de la AD considerándose anormal un volumen de la AD, para hombres > 32ml/m<sup>2</sup> y para mujeres > 27ml/m<sup>2</sup>; también se realizó mediciones del Ventrículo Derecho (VD), diámetros basal, medio y longitudinal, y los diámetros fuera de rangos normales, indicativos de dilatación del VD,  $\geq 42$ mm,  $\geq 36$ mm y  $\geq 84$ mm respectivamente, y se midió linealmente el grosor de la pared lateral del VD en vista subcostal, catalogando un VD hipertrófico con un grosor > 0.5 cm.

Seguidamente se evaluó la función sistólica del VD, tanto global como regional. En las globales, se midió la Fracción de Acortamiento (FA) e Índice de Rendimiento Miocárdico (IRM) (23-25). La FA se calculó de un plano apical de cuatro cámaras, centrado en el VD, para conseguir incluir el ápex, siendo necesario realizar un trazado manual del borde endocárdico en diástole y sístole para estimar el porcentaje de cambio, a su vez el IRM que mide el cociente entre el tiempo de contracción (TCI) y de relajación isovolumétricos (TRI) en relación con la eyección sistólica (TE), se realizó con TDI del anillo tricúspide lateral. Para la función sistólica regional del VD se establecieron la Excursión Sistólica del Anillo Tricúspide (TAPSE) y la Onda s', el TAPSE como medida de la función longitudinal del VD, se midió utilizando el modo M cuantificándose la distancia máxima de desplazamiento sistólico del anillo y para el cálculo de la onda s' se utilizó el TDI del anillo lateral tricúspideo para cuantificar la velocidad sistólica del músculo miocárdico (24,25). Se consideró función sistólica deprimida por las medidas ecocardiográficas, siguiendo las recomendaciones descritas (23-25): Así, DISFUNCIÓN GLOBAL con FA <35% IRM >0.55 : TAPSE <16mm y s' <10 cm/seg se catalogó de esta manera: **(1)** Sin disfunción sistólica del VD **(2)** Con Disfunción sistólica del VD. Inmediatamente se procedió a obtener el patrón de flujo Tricúspideo a través de la medición de: velocidad de la Onda E, velocidad de la Onda A, relación E/A y el tiempo de desaceleración de la onda E, con Doppler pulsado, además de velocidad de la Onda e' del anillo lateral tricúspideo utilizando TDI, en conjunto con la evaluación del flujo en las venas hepáticas. Para la Disfunción distólica del VD se realizó con los siguientes criterios (23): Grado I: Relajación Alterada. Relación E/A < 0.8 Grado II: Patrón Pseudonormal. Relación E/A de 0.8 a 2.1 con una relación E/e' >6 o flujo diastólico predominante en las venas hepáticas Grado III: Llenado Restrictivo. Relación E/A >2.1 con un TDEc < a120 ms. Por último, se estimó la Presión Sistólica del VD (PSVD) y Presión de la Aurícula Derecha (PAD) con la Velocidad de la Insuficiencia Tricuspidia (IT) con Doppler continuo a nivel del aliasing que se forma en la válvula Tricuspidia y con la ecuación de Bernoulli calculándose el gradiente de la insuficiencia, de la siguiente manera: PSVD: (4xVelocidad máxima<sup>2</sup>)+Presión aurícula derecha; considerándola elevada > 25mmHg. La Presión de aurícula derecha (PAD), se determinó de acuerdo al tamaño de la Vena Cava Inferior (VCI) y el porcentaje de colapso de la misma, presión de la aurícula derecha normal (valor de 3mmHg) si la VCI <2.1cm y colapso >50%, presiones de AD aumentadas (valor de 8mmHg) si VCI <2,1cm con colapso <50% o VCI dilatada

>2,1cm con colapso normal >50%, PAD Alta en 15 mmHg si VCI >2,1cm con colapso <50%. Las muestras de laboratorio se determinó la glucemia y el perfil lipídico en el XXX2.

**Control metabólico.** Se consideró control glucémico (26,27) si el porcentaje de HbA1c era menor a 7% o si el promedio de la glucosa plasmática en ayunas de los últimos 3 meses estaba entre 80 a 130mg/dL y la postprandial <180 mg/dL; valores mayores se consideraron mal control glucémico.

**Dislipidemia.** De acuerdo a lo siguiente: Triglicéridos: >150 mg/dL, Colesterol HDL en hombres <40mg/dL y en mujeres <50 mg/dL o Colesterol LDL >100 mg/dL en pacientes diabéticos, y >130 mg/dL en pacientes controles.

**Estado nutricional.** Se categorizó por el IMC según la OMS (28,29). Se cumplieron los lineamientos propuestos por la Declaración de Helsinki sobre trabajos de investigación.

**Análisis estadístico.** Las variables Categóricas se cuantificaron en números absolutos y porcentajes y las variables numéricas en media y desviación estándar. Con test de Kolmogórov-Smirnov para determinar si las variables tenían una distribución normal. La asociación entre las variables categóricas fue por aplicación del Chi cuadrado o el test de Fisher para encontrar la Odds Ratio. Las diferencias entre las medias de las variables cuantitativas entre los grupos se determinaron con el t test Student para muestras independientes o su equivalente no paramétrico. Se realizó análisis de correlación lineal simple entre las variables bioquímicas y las variables Ecocardiográficas para busca de correlaciones significantes, también se realizó de análisis de regresión lineal simple y múltiple así como regresión logística múltiple, cuando la variable dependiente era categorica dicotomica para encontrar las variables independientes alteradas que tenían mayor peso estadísticamente sobre la variable dependiente categorica dicotomica Se consideró hacer un análisis de Curvas ROC para encontrar, de acuerdo a la variable independiente alterada de función ventricular derecha, el valor de corte que podría diferenciar el grupo de diabéticos del grupo control. El tamaño de la muestra se estimó por la una frecuencia de Disfunción Diastólica del Ventriculo Izquierdo (DDVI) del 37% reportada por el estudio de Fernández et al (7) en DM1, en comparación con sujetos controles sanos, con un valor  $\alpha$  de 0,05, y un poder del 80%, dando un tamaño de la muestra de 30 pacientes con DM1 y 30 controles sanos. Se consideró significativo estadísticamente una  $p < 0,05$ . Para el análisis se usó el paquete estadístico SPSS para IBM Statitic bajo la licencia de versión 25 para Windows10

## Resultados

**Análisis Descriptivo.** En el estudio se incluyeron 30 pacientes con DM1, y 31 Controles, pareados por edad, sexo e IMC. La edad fue similar en diabéticos y controles de  $27,7 \pm 7,4$  años,  $28,1 \pm 7,4$  años, respectivamente. Con 14 hombres (46,7%) y 16 mujeres (53,3%) en grupo de diabéticos y 14 hombres (45,2%) y 17 mujeres (54,8%) en el grupo control. No se encontró diferencias en las características clínicas basales entre los diabéticos y controles (Tabla 1). La duración en los pacientes DM1 osciló entre 2 a 30 años, con una media de  $14,0 \pm 7,6$ . A las medidas antropométricas, fueron similares en ambos grupos, sin diferencias (Tabla 1) en relación a las variables bioquímica sanguínea, hubo diferencias estadísticas entre los diabéticos y los controles en la glucemia en ayunas ( $137,4 \pm 57,4$  vs  $80,4 \pm 7,4$ ;  $p = 0,0001$ , respectivamente), la glucemia postprandial ( $180,4 \pm 72,9$  vs  $106,3 \pm 14,0$ ;  $p = 0,021$ , respectivamente); la frecuencia de dislipidemia 18 [60%] vs 10 [32,25%] ( $p = 0,03$

**Tabla 1.** Características Basales de los Pacientes Diabéticos y Grupo Control.

Variables	Diabéticos n=30 (%)	Control n=31 (%)	p
<b>Sexo</b>			
Femenino	16 (53,3)	17 (54,8)	NS
Masculino	14 (46,7)	14 (45,2)	
<b>Edad (años)</b>	$27,7 \pm 7,4$	$28,1 \pm 7,4$	NS
<b>Síntomas</b>	3 (10)	0	
<b>Hábitos Psicobiológicos</b>			
Alcohol	4 (13,3)	0	
Tabaco	5 (16,7)	5 (16,1)	
<b>Talla (mts)</b>	$1,62 \pm 0,08$	$1,63 \pm 0,07$	NS
<b>Peso (Kg)</b>	$60,32 \pm 9,19$	$59,16 \pm 8,92$	NS
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	$22,88 \pm 2,60$	$21,98 \pm 2,77$	NS
<b>Estado Nutricional</b>			
Bajo peso	1 (3,3)	2 (6,5)	
Normo peso	22 (73,3)	24 (77,4)	
Sobrepeso	7 (23,3)	5 (16,1)	
<b>PA Sistólica (mmHg)</b>	$105,07 \pm 11,37$	$106,84 \pm 10,32$	NS
<b>PA Diastólica (mmHg)</b>	$66,10 \pm 7,81$	$66,90 \pm 8,40$	NS
<b>Duración DM (años)</b>	$14,08 \pm 7,60$	--	
<b>Rango</b>	2 a 30 años	--	

Datos en media (X) y desviación ( $\pm$ DE) y n (%). NS: no significativo, PA: presión arterial. P: significancia estadística, IMC: índice de masa corporal

**Tabla 2.** Variables Bioquímicas en los Pacientes Diabéticos y Grupo Control.

Variables	Diabéticos n=30 (%)	Grupo Control n=31 (%)	Valor p
Glucemia Ay (mg/dL)	137,46 ± 57,40	80,45 ± 7,48	0,0001
Glucemia 2 ns (mg/dL)	180,47 ± 72,98	106,33 ± 14,03	0,021
<b>Control Glucémico</b>			
Buen Control	14 (46,7)	--	--
Mal Control	16 (53,3)	--	--
Triglicéridos (mg/dL)	135,72 ± 85,94	108,13 ± 47,95	NS
chile (mg/dL)	63,10 ± 23,87	56,69 ± 16,26	NS
caldo (mg/dL)	104,95 ± 64,11	88,93 ± 39,12	NS
Dislipidemia	18 (60,0)	10 (32,25)	0,030

Datos en X±DE y n (%). NS: no significativo. cHDL: lipoproteína de alta densidad, cLDL: lipoproteína de baja densidad

respectivamente). En los Diabéticos se encontró que el 53,3% tenía mal control glucémico y el 46,7% tenía buen control. No se encontraron diferencias significativas en las demás variables bioquímicas (Tabla 2). En la ecocardiografía se demostró diferencia estadísticamente significativas en el grupo diabético, con respecto al grupo control, con el diámetro mayor

de la AD (41,57±4,98 Vs 38,0±5,9; (p=0,015 respectivamente);[Tabla 3]; y en la función sistólica del Ventrículo Derecho, onda tisular s' en los diabéticos siendo menor que el control (0,11±0,02vs 0,13±0,02; (p=0,014 respectivamente) no se observaron alteraciones de otras variables de la FSVD con relación a los parámetros de FSVD entre los dos grupos se

**Tabla 3.** Variables Ecocardiográficas en los Pacientes Diabéticos y Grupo Control.

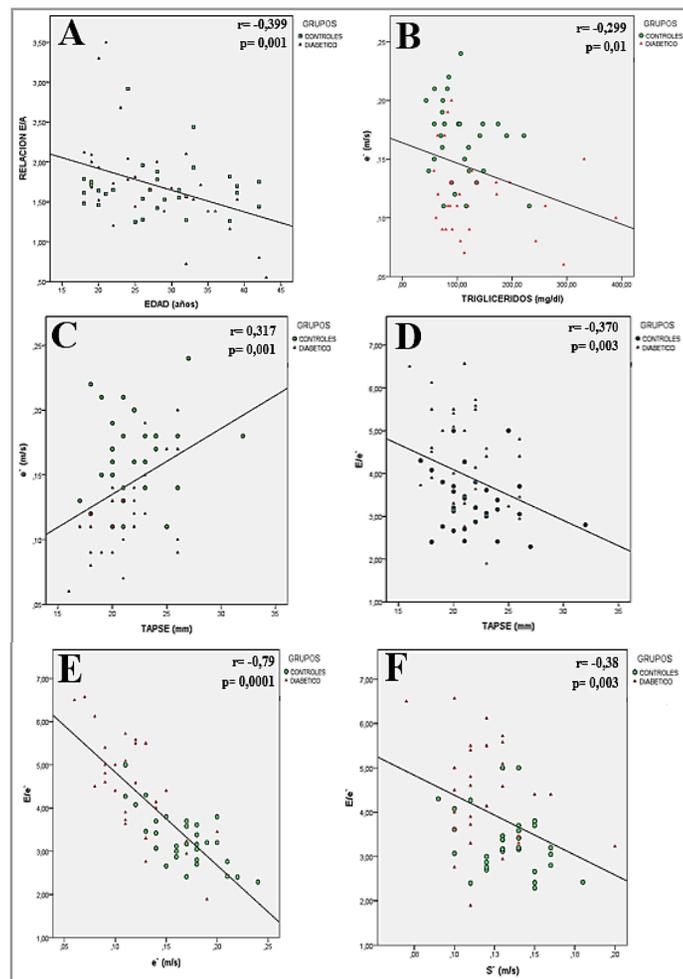
Variables	Diabéticos n=30	Grupo Control n=31	Valor p
Diámetro mayor AD (mm)	41,57 ± 4,98	38,08 ± 5,96	<b>0,015</b>
Diámetro menor AD (mm)	34,80 ± 6,55	33,10 ± 4,17	NS
Vol. AD Index (ml/m <sup>2</sup> )	17,31 ± 5,16	17,42 ± 5,88	NS
Diámetro Basal VD (mm)	30,57 ± 5,38	31,42 ± 4,58	NS
Diámetro Medio VD (mm)	25,60 ± 4,75	26,46 ± 4,44	NS
Diámetro Long VD (mm)	65,10 ± 9,37	61,45 ± 7,85	NS
Grosor de PLVD (mm)	4,18 ± 1,01	4,50 ± 0,90	NS
FA (%)	46,10 ± 15,91	46,88 ± 10,67	NS
IMR	0,62 ± 0,13	0,58±0,08	NS
TAPSE (mm)	21,13 ± 2,80	21,90 ± 3,10	NS
S' (m/seg)	0,11 ± 0,02	0,13 ± 0,02	<b>0,014</b>
Ver. onda E (m/seg)	0,51 ± 0,11	0,53 ± 0,07	NS
Vel. onda A (m/seg)	0,32 ± 0,12	0,32 ± 0,05	NS
E/A	1,73 ± 0,63	1,67 ± 0,33	NS
TDEc (mseg)	209,67 ± 53,37	211,10 ± 39,77	NS
e' (m/seg)	0,11 ± 0,03	0,16 ± 0,03	<b>0,0001</b>
E/e'	4,50 ± 1,14	3,33 ± 0,69	<b>0,0001</b>
VCI (mm)	14,72 ± 2,66	15,38 ± 2,06	NS
Colapso VCI (%)	50,00 ± 0,00	50,00 ± 0,00	NS
<b>Flujo Venas Hepáticas</b>			
Sístole	27 (90)	30 (96,8)	NS
Diástole	3 (10)	--	NS
PSVD (mmHg)	14,06 ± 13,17	14,18 ± 9,49	NS
Presión AD (mmHg)	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	NS
Vel. Reg. Tricuspidia (m/seg)	1,05 ± 0,95	0,97 ± 0,94	NS

Datos en media(X) y desviación estándar(±DE) y n (%). NS: no significativo, FA: fracción de acortamiento, IMR: índice de rendimiento miocárdico, TDEc: tiempo de desaceleración, VCI: vena cava inferior, PSVD: presión sistólica del ventrículo derecho

observó diferencia estadísticamente significativa de la onda e' (0,11±0,03 vs 0,16±0,03; (p=0.0001, respectivamente) y la Relación E/e' 4,5±1,1 vs 3,3±0,6;(p=0,0001, respectivamente). No hubo otras diferencias significativas, en las demás variables (Tabla 3).

Después de realizar la estadística descriptiva se realizó Análisis de correlación lineal simple y múltiple entre los parámetros basales de la población estudiada, de todas las variables Ecocardiográficas, encontrándose en este análisis que la relación E/A tenía una relación lineal directa e inversa con la edad en años significativa, con una r de -0.39 (p=0,001); [Figura 1a]. De igual manera se encontró que la velocidad de la onda e' (m/s), tuvo una correlación directa y negativa con los valores de

triglicéridos (mg/dl) en la sangre (r=-0,29, (p=0,01); [Figura 1b], y esta misma onda e' se correlacionó directamente y positivamente con el valor del TAPSE (r=0,37;(p=0,003); [Figura 1c]. Se encontró una relación lineal directa y negativa de la relación E/e' con esta excursión sistólica del anillo Tricúspideo lateral, TAPSE (mm), es decir, a medida que el TAPSE aumenta, disminuye la relación E/e' en forma significativa r= -0,31;(p=0,001); [Figura 1d]. También se encontró una relación lineal directa e inversa de la relación E/e', con la Vel. de la onda e'(cm/seg) significativa (r= -0,0079;(p=0,0001); [Figura 1e]. Esta misma relación E/e', también tuvo una correlación lineal directa y negativa con la velocidad sistólica del anillo Tricúspideo



**Figura 1.** Se expresa diferentes correlaciones entre la [a] Edad(años) con la relación E/A. [b] Los Triglicéridos (mg/dL) con la velocidad de la onda e' del anillo Tricúspideo lateral (m/s). [c] La Excursión sistólica del anillo Tricúspideo anillo Tricúspideo(mm) con la relación e'. [d] El TAPSE (mm) con la relación E/e'(m/s). [E] La Velocidad de la onda e'(m/s) con la relación E/e'. [f] La Velocidad sistólica del anillo Tricúspideo lateral por doppler tisular s' con la relación E/e' del Anillo Tricúspideo lateral por TDI.

**Tabla 4.** Tabla de Asociación entre la Presencia de Disfunción Diastólica en los Pacientes Diabéticos y Control.

		GRUPOS		TOTAL
		DIABÉTICOS	CONTROL	
<b>DISFUNCIÓN DIASTÓLICA</b>	SI	9 (30%)	0(0%)	9(14,8%)
	NO	21(70,0%)	31(100,0%)	52(85,2%)
	TOTAL	30(100,0%)	31(100,0%)	61(100,0%)

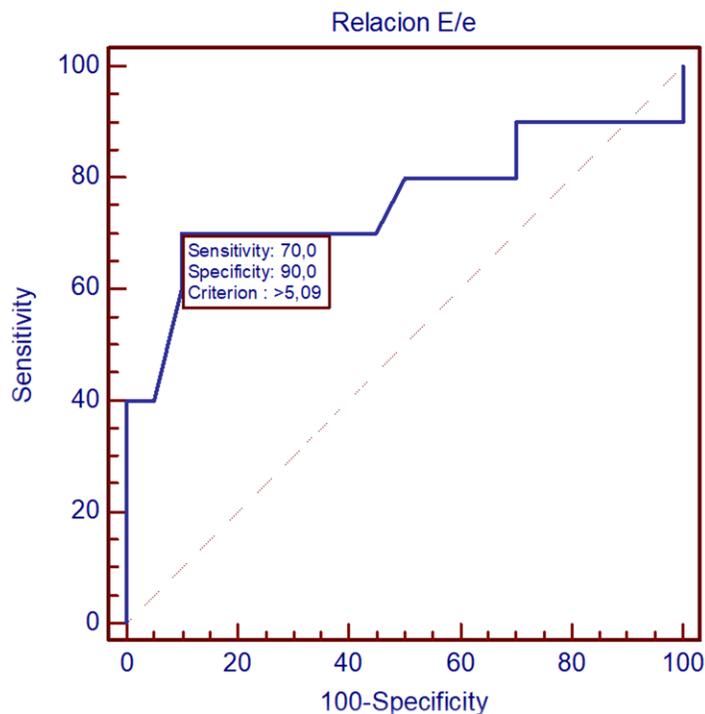
OR: 27,8372, IC 95%: 1,53 a 504,01; p = 0,0244

lateral s<sup>2</sup>, significativa con una r=-0,38;(p=0,003) [Figura 1f].

Después que se realizó del análisis de correlación simple se procedió a realizar un análisis de Regresión lineal múltiple, en este caso se toma como variable dependiente numérica a la relación E/e<sup>2</sup> y como variables independientes a la velocidad de la onda e<sup>2</sup> y la s<sup>2</sup>, que habían mostraron significancia estadística en el análisis simple, con el fin de saber cuál de estas variables se mantenía como variable

independiente. En este análisis se encontró que fue la onda e<sup>2</sup> (m/s) como la variable independiente alcanzando significancia estadística con una r<sup>2</sup> de: 0,629, (p=0,0001) con un coeficiente β= -22,212 [ICdel95% entre-27,3a-17,1]. Como esta velocidad de la onda e<sup>2</sup> fue la variable numerica independiente en el análisis regresión múltiple, se buscó el valor del punto de corte de la e<sup>2</sup> (m/s) entre el grupo diabético y el grupo control, al aplicar curvas ROC cuyo valor fue de ≤0,12 m/s, para la velocidad de la onda e<sup>2</sup> con un área bajo la curva ROC de 0,78 (p=0,0001), con unos valores de Sensibilidad:77,78%, Especificidad:71,15%. [Figura 2].

En el análisis de presencia de disfunción diastólica en los diabéticos se encontró que fue de 9 pacientes [30%] de los 30 pacientes con DM1 esto fue estadísticamente significativo con una OR:27,8, [IC95%:1,53 a 504,01]; (p=0,0244), con respecto al grupo control, sin disfunción diastólica (Tabla 4). No se encontró una relacion significativa de DDVD con la duración en años de la DM. De los 9 pacientes diabéticos con disfunción diastólica del VD se encontró que 3 pacientes (33,3%) tenían un Patron I: Trastorno de la Relajación, con 5 pacientes (55,6%), Patrón II:



**Figura 2.** Curvas ROC de Sensibilidad y de (100-Especificidad =falsos positivos) de un valor de 0.78 que muestra el punto de la corte para la Relación E/e<sup>2</sup> de 5,09 (p=0.0001).

Pseudonormal, y 1 paciente (11,1%) presentó patrón III: Restrictivo.

Con los resultados anteriores, se realizó regresión logística de acuerdo a la presencia o no de función diastólica alterada del VD como variable dependiente categorica dicotómica catalogada como presencia de DDVD como 1 y la ausencia de disfunción como valor de 0 y se busco las variables independientes como la velocidad de la onda e'(m/s) y a la relación E/e' que fueron las variables numericas las cuales tuvieron significancia estadística en el análisis univariante multiple con el objeto de determinar cuál de ellas tenía la mayor influencia sobre la función diastólica alterada. En el material suplementario se muestra los datos de estudio ecocardiográficos tanto en pacientes como en controles ([Material suplementario Figuras 1s \(ecocardiograma de un control\) y 2s \(ecocardiograma de un paciente DM1\)](#))

**Analisis Logistico multiple.** Al realizar este análisis logístico, se obtuvo la significancia estadística para la relación E/e', siendo esta la variable independiente de mayor significancia (constante  $\beta$  de 6,157,  $p=0,039$ ) y una OR=472[IC95% entre 135 a 165013,07], con chi cuadrado de 23,448 y una R cuadrado de Nagelkerke =0,563 para el desarrollo de DDVD. Obtenido este, se realizó una curva ROC con la finalidad de determinar el valor del punto de corte de la relación E/e' para diferenciar la presencia o no de DDVD del grupo diabético, encontrándose que este valor de corte fue de:  $>5,09$  para la relación E/e' con un área bajo la curva ROC ; 0,75,(con una p de=0,01), y con unos valores de sensibilidad:70%, especificidad:90% .

## Discusión

En esta investigación clínica, sobre la evaluación del Ventrículo Derecho en pacientes con DM1, con controles sanos, se encontró que los pacientes con DM1 presentaron mayor frecuencia de DDVD. En estos pacientes DM1 sin evidencia clínica de cardiopatía, la FSVD se muestra ligeramente comprometida, mostrando valores bajos de la velocidad lateral s', sin embargo, los demás parámetros estaban dentro de rangos normales. La DD se encontró en 30% de los pacientes con DM1, con diferentes grados, inclusive 1 paciente con Patrón III de tipo Restrictivo, con valores altos y alterados de la relación E/e' como parámetro de rigidez miocárdica de la cámara limitando llenado ventricular, también con una reducción de la velocidad de la e' tricuspídea al TDI al compararla con los controles sanos. La DM1 estuvo asociada a un mal control metabólico (presencia de mal

control glucémico y dislipidemia), que llevó a menor velocidad lateral, y una menor velocidad de la onda e' con mayor relación E/e', mostrando diferencias estadísticamente significativas. Nuestros hallazgos, son similares a un estudio realizado por Fraser en 1995 del VD, que mostró que la DM aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca, a través de un deterioro precoz de la función diastólica ventricular derecha, dado por un significativo menor valor significativo de la onda E y la relación E/A en los segmentos basales y medios, y mayor TRI en el segmento medio con valores significativamente mayores, por flujos diastólico del Doppler convencional; señalando que los pacientes diabéticos podrían tener presente DDVD subclínica (17). Después de esto hay pocas publicaciones sobre la función ventricular derecha, de allí la importancia de no olvidar las cavidades derechas ya que las mismas se afectan igual e incluso más precozmente que las cavidades izquierdas (30,31). En tal sentido, la relación E/A y la relación E/e' se han utilizado para predecir la mortalidad por causa cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en estados patológicos, como la cardiomiopatía y la insuficiencia cardíaca (29). En asintomáticos con factores de riesgo para Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección preservada (edad, hipertensión, diabetes mellitus y obesidad), el empeoramiento de la DD en base a la relación E/A y E/e' también son predictores de resultados adversos. En este sentido, se realizó un seguimiento longitudinal 2.042 pacientes donde se evidenció que el empeoramiento progresivo de la relación E/A y E/e' asociadas con un aumento de la insuficiencia cardíaca (32), Lo cual se asemeja a nuestros hallazgos, donde 9 (30%) de 30 pacientes con DM tipo 1, presentaron alteración de la función diastólica del VD, con una relación E/e' aumentada con respecto al grupo control, con significancia ,considerando como la disfunción diastólica como una fase precoz de la EMCD, pudiendo reflejar que dichos pacientes asintomáticos tienen mayor predisposición a eventos cardiovasculares adversos. En nuestro estudio, el porcentaje de diabéticos con DDVD fue del 30%, similar a lo obtenido por otros autores en la evaluación del Ventrículo Izquierdo (31,32). El estudio de Stuart Zarich et al, cuyo propósito fue comparar la función del ventrículo izquierdo en pacientes diabéticos jóvenes asintomáticos, con sujetos controles, encontró que 29% de la muestra de diabéticos estudiada presentó DD del ventrículo izquierdo, con anormalidades del flujo mitral, que al igual que en nuestra investigación tampoco encontró correlación con la duración de la diabetes, pudiendo , esta disfunción miocárdica subclínica acelera la aterosclerosis en este grupo (33).

Es así como la DM incide sobre el corazón, produciendo dos tipos de complicaciones: la EMCD, donde la DD se considera una fase temprana de dicha miocardiopatía. En este estudio se observaron correlaciones que fueron estadísticamente significantes, entre ellas se destacan que, a mayor edad, menor es la relación E/A. Bien conocido que al paso de los años, disminuye la velocidad de la onda E de las cámaras ventriculares disminuyendo la relación E/A, pero este patrón fisiológico podría acelerarse con la presencia de patologías que condicionen cardiomiopatías (34). También se detectó que a medida que aumentan los triglicéridos en sangre, menor es la velocidad diastólica  $e'$ ; la mayor concentración de lípidos plasmáticos en el grupo de pacientes diabéticos, explicaría porque un mayor valor de triglicéridos podría tener implicaciones en la patogenia de la EMCD; esto ha sido avalado por los resultados de dos estudios epidemiológicos: Framingham y WHO, que encontraron que los triglicéridos son un importante factor de riesgo cardiovascular (34,35) y se apoya con los hallazgos anatomopatológicos del miocardio de estos pacientes, que pone de manifiesto depósitos lipídicos en el miocito (36), generando como consecuencia una mala utilización de la glucosa en la célula miocárdica, que precisa de la obtención de energía a partir de la oxidación de los ácidos grasos y como resultado, se produce un exceso de triglicéridos que, además de depositarse en el miocito, altera su homeostasis y, con ello, la función del miocardio (37,38), lo que se traduce en mayor limitación para el llenado de la cámara ventricular derecha. En esta investigación se encontró que a mayor TAPSE mayor es la velocidad  $e'$  y menor la relación E/ $e'$ ; estos hallazgos se podrían explicar porque si ocurre un mayor desplazamiento de la fibra miocárdica durante la sístole ventricular, se espera que sea mayor la velocidad precoz de llenado diastólico ventricular y mejor sean las presiones de llenado. De igual forma también se evidenció que a mayor velocidad  $e'$  menor es la relación E/ $e'$ , esto podría expresar que la onda  $e'$  con valores normales representando un reflejo de la función diastólica conservada con un grado menor rigidez miocárdica (E/ $e'$  menor) y se reflejaría como una mejor relajación del ventrículo derecho y de esta manera explicar su relación negativa y directa con la E/ $e'$ . Se obtuvo una relación inversa entre velocidad  $s'$  y la E/ $e'$ ; lo que se explicaría porque en la medida que hay una mayor onda sistólica  $s'$  se facilitaría la relajación, aumentando la onda  $e'$  y por ende habrá menor relación E/ $e'$  indicando que, a mejor función sistólica, el llenado ventricular será adecuado sin generar presiones intracavitarias altas que limiten la función diastólica ventricular

derecha. Se encontró en análisis multivariable que el condicionante para el desarrollo de disfunción diastólica es la relación E/ $e'$ , con un punto de corte  $\geq 5,09$  encontrado en nuestro trabajo con las curvas ROC; dichos resultados podrían explicar los hallazgos obtenidos por Aarón et al (34), quienes determinaron la asociación de disfunción diastólica izquierda preclínica en pacientes diabéticos, y el subsecuente desarrollo de insuficiencia cardiaca, a través de un modelo de Cox's, con la relación E/ $e'$  la cual se asoció independientemente con el desarrollo de IC al ajustar otras variables, estos autores sugieren que por cada incremento de 1 unidad de la relación E/ $e'$  mitral, aumenta un 3% el riesgo de insuficiencia cardiaca (HR:1,03 p = 0,006) (34). La relación E/ $e'$  es una expresión de aumento de las presiones de llenado, por reducción de la relajación o aumento de la rigidez miocárdica con claro impacto pronóstico de disfunción diastólica preclínica en pacientes diabéticos, asociada con el posible desarrollo posterior de IC, con mayor riesgo de mortalidad. Podríamos decir que, así como se afecta el ventrículo izquierdo, de la misma manera podrían ocurrir los mismos para el VD, el cual ha sido olvidados, pero de vital importancia para prevenir la progresión de la enfermedad en los jóvenes.

Limitaciones en nuestro estudio, No se pudo descartar la existencia subclínica de una enfermedad aterosclerótica coronarias, pero la edad lo descarta estos pacientes eran relativamente jóvenes, y de no haber manifestado dolor torácico anginoso, como también la ausencia de alteraciones segmentarias en la Eco B. Sin embargo, no se realizaron estudio hemodinámico que precisan el diagnóstico. El tamaño de la muestra fue pequeño, sin embargo, con suficiente poder y con resultados significativos. Además fue un estudio transversal observacional caso control no prospectivo sin seguimiento de la población, para poder monitorear la función diastólica y conocer las comorbilidades a largo plazo asociadas a la FVD alterada

Como conclusiones de nuestro estudio podemos señalar que la función diastólica del ventrículo derecho [FDVD] se encontró alterada en su forma precoz antes del desarrollo de la disfunción sistólica del VD en DM1. Demostramos aumento de la Relación E/ $e'$  con el TDI por incremento de la Rigidez Diastólica Miocárdica, confirmándose que existe Disfunción diastólica del VD preclínica, independientemente de otras comorbilidades, como la enfermedad isquémica o HTA, como una fase precoz de la Enfermedad miocárdica del paciente con diabetes [EMCD]. Estas alteraciones podrían ser atribuidas a un efecto de la diabetes sobre la función ventricular

derecha, de manera tal que deberíamos realizar una evaluación ecocardiográfica de la relación E/e' del VD como una herramienta diagnóstica en clínica. y medidas ecocardiográficas seriadas para esta población para predecir la progresión de la alteración del VD subclínica en el desarrollo de la DDVD sintomática.

### Fuente de financiamiento

Todos los autores de esta investigación podemos informar de cualquier relación financiera y Personal con otras personas u Organización que

podieran influenciar (hacer parcial) esta trabajo de manera inadecuada en este caso de esta investigación no han recibido ninguna beca específica de agencias de Sectores Públicos, Comercial o sin animos de lucro

### Conflicto de intereses

Todos los autores deben informar de cualquier relación financiera y personal con otras personas u organizaciones que pudieran influenciar (hacer parcial) su trabajo de manera inadecuada. En caso de que no haya conflicto de intereses, hay que declarar lo siguiente: "No hay Conflictos de intereses.

### Referencias

- Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55: 525-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Chillarón J, Cano J, Pedro-Botet J. Diabetes mellitus tipo 1 y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2008; 20: 210-7.
- Cardiomyopathies. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1984; 697: 7-64. [\[PubMed\]](#)
- Fernández-Fúnez A, Cabrera R, Hernández A, Requejo R, Rueda A, Fernández-Zamora F, Beato JL. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1. Factores asociados. *Rev Esp Cardiol.* 2000; 53: 603-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Mustonen JN, Uusitupa MI, Laakso M, Vanninen E, Länsimies E, Kuikka JT, Pyörälä K. Left ventricular systolic function in middle-aged patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1994; 73: 1202-8. [\[PubMed\]](#)
- Vered A, Battler A, Segal P, Liberman D, Yerushalmi Y, Berezin M, Neufeld HN. Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy). *Am J Cardiol.* 1984;54: 633-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Ahmed SS, Jaferi GA, Narang RM, Regan TJ. Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus. *Am Heart J.* 1975; 89: 153-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Kosmala W, Colonna P, Przewlocka-Kosmala M, Mazurek W. Right ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients. *Diabetes Care.* 2004;27: 2736-8. [\[PubMed\]](#)
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974; 34:29-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation.* 2002;105: 1727-33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II: potential mechanisms. *Circulation.* 2002; 105: 1861-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Karvounis HI, Papadopoulos CE, Zaglavara TA, Nouskas IG, Gemitzis KD, Parharidis GE, Louridas GE. Evidence of left ventricular dysfunction in asymptomatic elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Angiology.* 2004;55: 549-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, Mädler CF, Holst B, Boden LE, Cinteza M, Rees AE, Fraser AG. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with Type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. *Clin Sci (Lond).* 2003; 105: 591-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care.* 1994;17: 633-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Christiansen EH, Mølgaard H, Christensen PD, Sørensen KE, Christensen CK, Mogensen CE. Increased left ventricular systolic function in insulin dependent diabetic patients with normal albumin excretion. *Eur Heart J.* 1998; 19: 1735-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1988; 12: 114-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Fraser GE, Luke R, Thompson S, Smith H, Carter S, Sharpe N. Comparison of echocardiographic variables between type I diabetics and normal controls. *Am J Cardiol.* 1995; 75:141-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Didangelos TP, Arsoos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1955-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and

- pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 183-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Meluzín J, Spinarová L, Dusek L, Toman J, Hude P, Krejčí J. Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2003; 4: 262-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. American Diabetes Association. Erratum. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care* 2016;39 (Suppl. 1): S13-S22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Suys BE, Katier N, Rooman RP, Matthys D, Op De Beeck L, Du Caju MV, De Wolf D. Female children and adolescents with type 1 diabetes have more pronounced early echocardiographic signs of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care.* 2004; 27:1947-53. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Pérez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2004;93: 870-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Herrera-Márquez R, Peralta-Cortázar C, Contreras-Rodríguez A, Hernández-Rodríguez J, Manjarrez-Gutiérrez G. Disfunción diastólica subclínica del ventrículo izquierdo en adolescentes con diabetes tipo 1. *Bol Med Hosp. Infant.Mex.* 2014: 142-7. [\[Google Scholar\]](#)
25. Cardiomyopathies. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1984; 697: 7-64. [\[PubMed\]](#)
26. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972; 30: 595-602. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Shaver A, Nichols A, Thompson E, Mallick A, Payne K, Jones C, Manne ND, Sundaram S, Shapiro JI, Sodhi K. Role of Serum Biomarkers in Early Detection of Diabetic Cardiomyopathy in the West Virginian Population. *Int J Med Sci.* 2016; 13: 161-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. McNeill JH. Role of elevated lipids in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996; 31 Suppl:S67-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Jeong EM, Chung J, Liu H, Go Y, Gladstein S, Farzaneh-Far A, Lewandowski ED, Dudley SC Jr. Role of Mitochondrial Oxidative Stress in Glucose Tolerance, Insulin Resistance, and Cardiac Diastolic Dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5:e003046. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Karamitsos TD, Karvounis HI, Dalamanga EG, Papadopoulos CE, Didangelos TP, Karamitsos DT, Parharidis GE, Louridas GE. Early diastolic impairment of diabetic heart: the significance of right ventricle. *Int J Cardiol.* 2007; 114: 218-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Salem M, El Behery S, Adly A, Khalil D, El Hadidi E. Early predictors of myocardial disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2009; 10:513-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC Jr, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA.* 2011; 306: 856-63. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1988; 12: 114-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction: a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 300-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974; 34:29-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. West KM, Ahuja MM, Bennett PH, Czyzyk A, De Acosta OM, Fuller JH, Grab B, Grabauskas V, Jarrett RJ, Kosaka K, et al. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care.* 1983; 6:361-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Anguera I, Magriña J, Setoain FJ, Esmatges E, Paré C, Vidal J, Azqueta M, García A, Grau JM, Vidal-Sicart S, Betriu A. Bases anatomopatológicas de la disfunción ventricular latente en diabéticos insulino-dependientes [Anatomopathological bases of latent ventricular dysfunction in insulin-dependent diabetics]. *Rev Esp Cardiol.* 1998; 51: 43-50.. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. McNeill JH. Role of elevated lipids in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996; 31 Supl: 67-71. [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo.** Carrero Y, Donis J, González G, Paoli M, Villalta D. Alteración de la función diastólica del ventrículo derecho en Diabetes Mellitus tipo 1: asociación con variables clínicas y bioquímicas. *Avan Biomed* 2022; 11: 24-34.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-qr.com/AY0GAn>



## Como aprender anatomía humana en el pregrado sin diseccionar en el cadáver. ¿Ha perdido peso académico la disección?

*(How to learn human anatomy in undergraduate without dissecting on the cadaver. ¿Has dissection lost academic weight?)*

Juan Carlos Araujo Cuauero <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Facultad de Medicina. Escuela de Medicina Universidad del Zulia (LUZ), Maracaibo, Venezuela

Recibido: 08 de Mayo de 2022.

Aceptado: 17 de Junio de 2022.

Publicado online: 15 de Julio de 2022.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(22)11004-O

### Resumen(español)

El objetivo de la investigación fue analizar el conocimiento sobre el estudio de la anatomía sin diseccionar en el cadáver o el material de piezas cadavéricas fijadas (PCF). Investigación de tipo transversal prospectiva, descriptiva, observacional, mediante la utilización de una encuesta a los estudiantos de Anatomía de la Escuela de Medicina de LUZ, Maracaibo-Venezuela, durante el 2018. La encuesta fue respondida por el 98% de los estudiantes (16,1±0,23 años), 78,0% ellos del sexo femenino. El 95% reconocían importante el cadáver o al material de PCF, pero no habían tenido prácticas de disección, y el 87,5% consideró importante diseccionar el cadáver o las PCF. Por qué no diseccionaron, el 60% se debía a la falta de cadáveres óptimos; 25% no tener tiempo para la disección dicen los profesores; el 15% no siempre los profesores están preparados; y 10% defienden el uso de tecnologías de realidad virtual. El 90% respondió como experiencia muy positiva el poder diseccionar y el 100% consideró que la ventaja era el favorecer la comprensión tridimensional. En el caso de las desventajas, el 60% consideró que el mal estado y olor era un inconveniente importante, el 30% manifestó dificultad para el reconocimiento de las estructuras, mientras que el 10% lo percibían como una actividad aburrida. En conclusión, los estudiantes consideraron adecuada la utilización del cadáver o PCF para el aprendizaje de la anatomía humana, sin embargo, indicaron que el empleo de los recursos informáticos por el momento no parece tener una aceptación para el estudio de esta disciplina.

### Palabras clave(español)

*Anatomía, educación, cadáver, disección, realidad virtual*

### Abstract(english)

The aim of the research was to analyze the knowledge about the study of anatomy without dissecting in the cadaver or the material of fixed cadaveric pieces (FCP). Prospective, descriptive, observational cross-sectional research, through the use of a survey of Anatomy students of the LUZ School of Medicine, Maracaibo-Venezuela, during 2018. The survey was answered by 98% of the students (16.1±0.23 years), 78.0% of them were female. 95% recognized the cadaver or the PCF material as important, but had not had dissection practices, and 87.5% considered it important to dissect the cadaver or the PCF. Why they didn't dissect, 60% was due to lack of optimal cadavers; 25% do not have time for dissection say teachers; 15% teachers are not always prepared; and 10% defend the use of virtual reality technologies. 90% responded that being able to dissect

✉ **Autor de correspondencia:** Dr. Juan Carlos Araujo-Cuauero Dirección. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina Universidad del Zulia (LUZ). Calle 65 con Av. 9. Núcleo de Salud. Apartado postal 15165. Maracaibo-Venezuela. Teléfono: 0414 6119640. Fax 0261-7873827. Email: [jcaraujoc\\_65@hotmail.com](mailto:jcaraujoc_65@hotmail.com). Email institucional: [j.araujo@sed.luz.edu.ve](mailto:j.araujo@sed.luz.edu.ve). Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6559-5370>

was a very positive experience and 100% considered that the advantage was favoring three-dimensional understanding. In the case of disadvantages, 60% considered that the poor condition and smell was a major inconvenience, 30% reported difficulty in recognizing the structures, while 10% perceived it as a boring activity. In conclusion, the students considered the use of the cadaver or PCF adequate for learning human anatomy, however, they indicated that the use of computer resources does not seem to have an acceptance for the study of this discipline at the moment.

### **Keywords(english)**

*Anatomy, education, cadaver, dissection, virtual reality.*

## **Introducción**

El aprendizaje de la anatomía humana como parte de las ciencias morfológicas es un proceso que está basado en la disección del cadáver o de las piezas cadavéricas. Si se parte desde el propio concepto del término anatomía que tiene su origen en el latín “anatomía” que, a su vez, procede del término griego que significa “disección” (1).

La práctica de técnicas de disección para el aprendizaje de la anatomía humana, es uno de los recursos y medios de aprendizaje más antiguos en los que se versa la educación médica, esta tradición de diseccionar se remonta a la época de los Ptolomeos, en la Escuela de Alejandría, donde el estudio de la Anatomía fue basado sobre la disección de cadáveres (1,2).

Entonces la disección surgió con la anatomía y la precede en su constitución como ciencia contribuyendo en gran medida a su desarrollo, la disección no es más que la separación de las partes de un organismo de forma y manera que pueda estudiarse las diferentes estructuras y relaciones anatómicas, es por ello que tiene una gran importancia para el estudio anatómico del cuerpo humano, hasta tal punto que solo adquirió la categoría de verdadera ciencia dentro del terreno de la medicina, cuando la disección se sistematiza como método de investigación anatómica después de la era renacentista (2).

En las clases prácticas donde los estudiantes de medicina pueden realizar la disección del cadáver o en su defecto de piezas cadavéricas, esta se puede traducir como la experiencia más importante de toda su carrera y esta experiencia puede ser impactante a primera vista o una experiencia inolvidable llena de anécdotas, miedos y de respeto. Una lección magistral e imprescindible en la formación del estudiante, explorar un cadáver pronto se convierte en el mejor y más preciso libro que pueden tener ante sus ojos.

Sin embargo, muchos no pasan la prueba y abandonan la sala de disección; El resto se inmuniza contra la aprensión o la afectación que les pueda generar el cadáver para sumergirse, probablemente, en

la clase práctica más importante de toda su formación médica (2,3).

De las evidencias anteriores se desprende que desde la antigüedad la técnica de diseccionar los cadáveres con fines docentes, ha sido implementada desde una forma aislada, primeramente, para luego hacerlo desde una forma sistémica investigativa. Durante la época del renacimiento, la anatomía basada en la disección logró su perfeccionamiento y su generalización como ciencia. Aun en este recién entrante siglo XXI se mantiene su vigencia y sigue siendo un procedimiento insustituible como técnica o método del estudio anatómico (3).

No obstante, en nuestra realidad docente cientos de estudiantes de medicina salen de las aulas universitarias venezolanas sin haber hecho prácticas reales durante sus estudios de la anatomía, es decir, la disección de cadáveres o de piezas cadavéricas, una asignatura que se cursa en el primer año de la carrera de medicina, a pesar de tener cadáveres para este uso.

En todo caso, ya hay muchas facultades donde los pero que no están en condiciones para su disección debido a la gran destrucción por el tiempo y los mismos estudiantes inclusive por los mismos docentes. En la actualidad, la escuela de medicina de la Universidad del Zulia se imparte 60 horas por cohorte.

Por lo que algunos docentes expresan que "No hay tiempo para diseccionar", por ello nadie contradice, refuta o debate la importancia de la anatomía en la formación médica, pero sin embargo hay una soberbia controversia y una polémica discusión de quienes se disputa sobre las formas de adjudicarle su importancia. Por una parte, los eruditos que justifican la disección de cadáveres; y la otra parte, los que piensan que las famosas pinturas de disecciones anatómicas de mucho artista bien puede reemplazarse ya por las nuevas tecnologías digitales.

Las nuevas técnicas basadas en la tecnología virtual son o pueden ser excelente e incluso magníficas, pero no pueden sustituir una buena lección de anatomía con el cadáver. Con la disección se ve la realidad, hay diferencias con un cuerpo vivo.

Finalmente, el encuentro y acercamiento con el cadáver tiene una dimensión anatómica real y una carga ética y vivencial para el alumno. Ser médico sin

tocar un cadáver es como ser artista plástico y no saber pintar. Lamentablemente cuesta decirlo la disección ha perdido peso académico en favor de las nuevas tecnologías virtuales (4).

Un estudio publicado recientemente en los Países Bajos, en Holanda, reveló que un 6% de los errores médicos graves que se cometen en el paciente hospitalizado se deben fundamentalmente a causas humanas, entre esta el poco conocimiento y la mala transferencia de la información atribuida a la incompetencia en los conocimientos anatómicos necesarios por falta de una formación académica rigurosa.

O es que se ha perdido el peso académico de la disección en favor de las nuevas tecnologías. Nadie pone en duda ni discute la importancia de la anatomía en la formación del médico, pero hoy en día se está gestando un abismal fenómeno que ha generado un abierto debate sobre las maneras o formas de impartirla. Por un lado, están los que defienden seguir impartiendo las clases de anatomía en la sala de disección, con la disección del cadáver; en el otro lado, los que creen que el cadáver puede sustituirse o suplirse por las nuevas tecnologías basadas en la realidad virtual del software de computadoras en 3D.

La anatomía se sigue impartiendo en las Escuelas de Medicina, como en la Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, donde en el pasado siglo XX, la anatomía impartida con la disección del cadáver era la estrella, junto a asignaturas como la Fisiología, Histología, Semiología, entre otras.

Pero la realidad hoy en día es otra en la Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, son pocos los casos donde los alumnos apenas escuchan clases prácticas en las salas de disección del Instituto Anatómico con el cadáver o prácticamente no disecan debido a que los docentes no tienen tiempo y no siempre están preparados para eso, es decir no hay tiempo para disecar, o no hay cadáveres para disecar o se tiene problemas para recibir y preservar los cuerpos donados.

Entonces las salas de disección debería ser un lugar donde se expresa el respeto, la concentración y el aprendizaje, no debe verse como un lugar de aspecto oscuro, turbio, repugnante y macabro que los estudiantes piensan, debe ser un espacio para la formación. Visto desde la perspectiva académico-docente la disección del cadáver permite a los estudiantes de medicina conocer la anatomía humana más allá de los dibujos y la infografía de los libros académicos; y por otro lado a los profesionales médicos les permite practicar algunos tipos de cirugías

complejas antes de realizarlas en los pacientes. Es por esto que en nuestra realidad cientos de alumnos salen sin ver o sin disecar el cadáver durante sus clases de anatomía práctica.

Este trabajo nace por la necesidad y el propósito de profundizar en el conocimiento sobre el estudio de la anatomía sin disecar un cadáver como método de estudio anatómico; donde pareciera que la técnica de disección ha perdido peso académico debido a las nuevas tecnologías basadas en la realidad virtual o por situaciones sociales.

## **Materiales y métodos**

**Tipo de investigación.** Esta investigación consiste en un estudio transversal prospectivo, descriptivo y observacional. El universo poblacional estuvo constituido por 400 estudiantes de la carrera de medicina que cursaban o cursaron la asignatura anatomía humana de la Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina-Universidad del Zulia. Con la finalidad de identificar si en el estudio de la anatomía disecaron en el cadáver durante clases prácticas en las salas de disección del Instituto Anatómico.

Asimismo, por involucrar aspectos bioéticos, la investigación se llevó a cabo atento a los reparos ético-morales, e igualmente bajo el enfoque de las normativas vigentes (requisitos de las *Good Clinical Practices – GCP-*, disposiciones regulatorias y adhesión a principios éticos con origen en la Declaración de Helsinki). Previo a la aplicación del instrumento se les explicó a los estudiantes las implicaciones y propósitos de la investigación, se les tomó el consentimiento informado de manera verbal y se les garantizó el total anonimato de su participación.

**Recolección de los datos.** Se confeccionó y se utilizó una encuesta anónima, estandarizada y normatizada transversal cuali-cuantitativa, con respuestas de múltiples opciones y algunas semi-estructuradas para identificar las respuestas de los estudiantes de la carrera de medicina de la Escuela de Medicina de la Universidad del Zulia Maracaibo-Venezuela, que estén cursando o hayan cursado la asignatura anatomía humana, sin disecar en el cadáver durante sus clases prácticas en las salas de disección del Instituto Anatómico.

Se construyó según la siguiente composición: preguntas sobre datos demográficos (edad, sexo), importancia del conocimiento anatómico para la carrera/profesión y del estudio con la disección del cadáver y/o material de piezas cadavéricas humanas,

para el aprendizaje práctico de la anatomía. Si no diseccionaron cuales fueron las causas para no haberlo hecho, material de estudio preferido por los estudiantes, disección del cadáver y/o material de piezas cadavéricas o realidad virtual, las ventajas y desventajas de la disección del cadáver y/o material de piezas cadavéricas humanas fijadas y su perspectiva sobre la relación entre las metodologías utilizadas en el proceso de aprendizaje y el desarrollo de habilidades concretas.

**Selección de los participantes.** Se incluyeron a estudiantes de ambos sexos y de las diferentes edades que cursaban o cursaron la asignatura anatomía humana. Todos correspondieron a la cohorte anual del año 2018.

El 100% de los estudiantes invitados a completar el cuestionario suministrado, accedieron en forma voluntaria a responder la encuesta.

No hubo ningún tipo de limitaciones, el aprendizaje con cadáveres es imprevisible, entonces las excepciones fueron aquellas preguntas en las que el encuestado conocía el tema en el escenario dado.

La recolección y procesamiento de los datos se realizará por medio del propio investigador a través de análisis de las encuestas recabadas en los estudiantes que estén cursando o hayan cursado la asignatura anatomía humana en las salas de disección.

Los datos recolectados podrían ser confrontados con los datos obtenidos en otras investigaciones similares.

**Delimitación de la investigación.** La investigación se ejecutó en el período comprendido del año lectivo que se inició en marzo de 2018 y culmina en abril de 2019, en las salas de disección del Instituto Anatómico de la Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Maracaibo-Venezuela.

**Análisis estadístico.** Los datos de la encuesta se expresaron como valores absolutos del análisis de las variables cuantitativas. Se describe en porcentaje y se presentan en gráficos para su mejor comprensión, visualización y poder focalizar las diferencias.

## Resultados

La encuesta fue respondida por el 98% de los estudiantes, con una edad media de  $16,1 \pm 0,23$  años (Tabla 1). En la figura 1 se indica que el 78,0% (312/400) de los encuestados fueron del sexo femenino, mientras que el 22% (88/400) eran del sexo masculino.

En la figura 2a de los estudiantes encuestados, el 95% (380/400) reconocían y le adjudicaban una gran

**Tabla 1.** Distribución de pacientes según grupo etario (años).

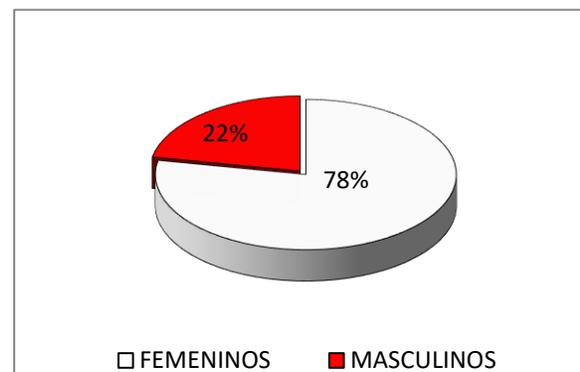
Edad (años)	Nº	Porcentaje (%)
16 – 18	300	75,0
19 – 21	40	10,0
22 – 24	50	12,5
25 – 26	10	2,5
Total	400	100,00

importancia al cadáver o al material de piezas cadavéricas para el aprendizaje de la anatomía y al conocimiento anatómico como parte esencial del aprendizaje para su ejercicio profesional. Mientras el 5% (20/400) no saben, no conocen, no respondieron.

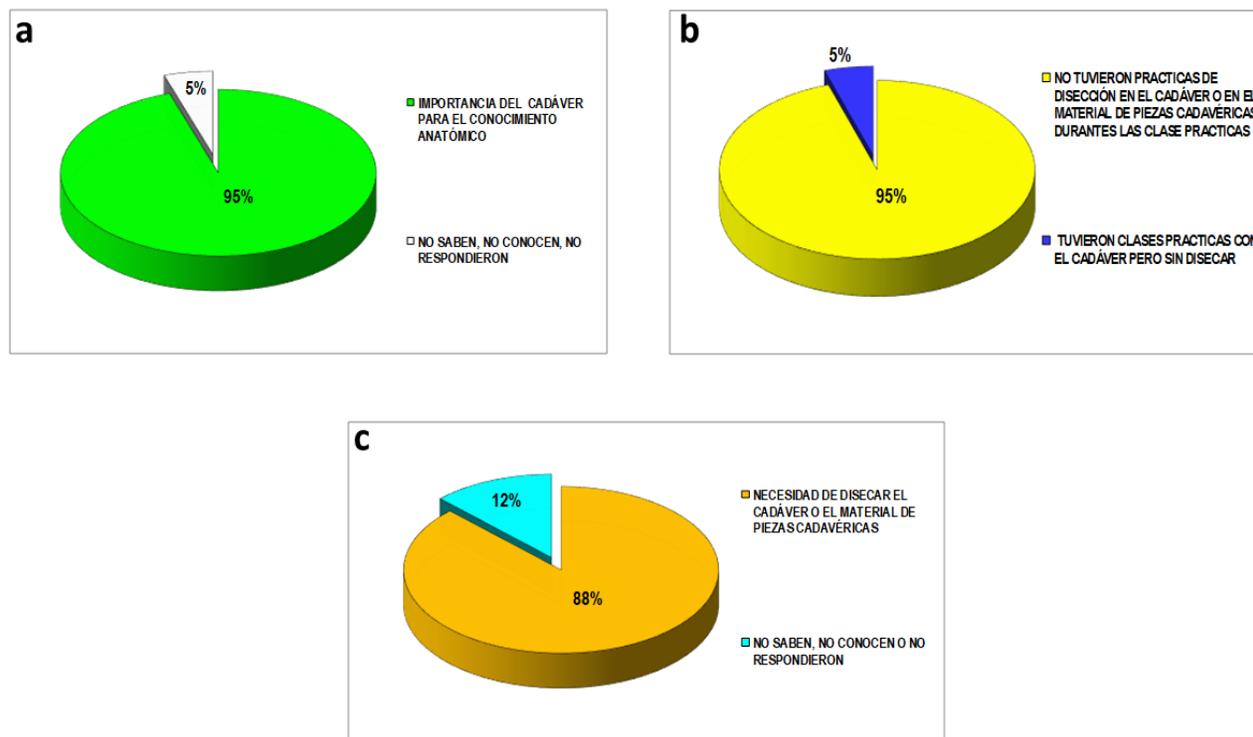
En la figura 2b en cuanto a la pregunta si tuvieron prácticas de disección en el cadáver o en el material de piezas cadavéricas durante las clases prácticas para el aprendizaje anatómico, el 95% (380/400) respondieron no haber tenido prácticas de disección. Mientras que el 5% (20/400) si tuvieron clases prácticas, pero no diseccionaron en el cadáver o en el material de piezas cadavéricas fijadas.

En la figura 2c en cuanto a la pregunta si era importante la necesidad de diseccionar en el cadáver o en el material de piezas cadavéricas como parte esencial del aprendizaje para su ejercicio profesional, el 87,5% (350/400) respondieron que sí. El 12,5% (50/400) no saben, no conocen, no respondieron.

En la figura 3 con respecto al por qué no diseccionaron y cuáles fueron las causas para no haberlo hecho, el 60% (200/400) respondió que se debía a la falta de cadáveres óptimos para la disección; el 25% (100/400) dijo no tener tiempo para la disección del cadáver por parte del docente; el 15% (60/400) observaron que no



**Figura 1.** Resultado según el sexo (n=400).



**Figura 2.** 2a. Importancia del cadáver para el conocimiento anatómico (n=400). 2b. Clases prácticas sin diseccionar en el cadáver o en el material de piezas cadavéricas (n=400). 2c. Aprender técnicas de disección en el cadáver o en el material de piezas cadavéricas como parte esencial del aprendizaje (n=400).

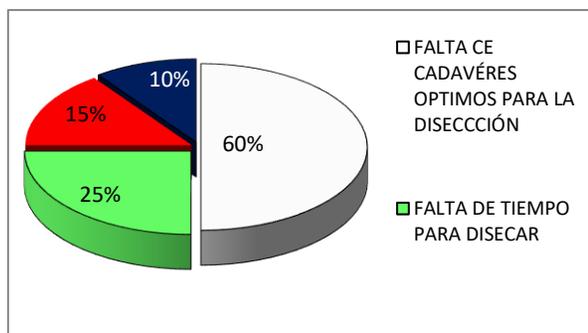
siempre los profesores están preparados para diseccionar el cadáver; y el 10% (40/400) defienden el uso de las nuevas tecnologías de la realidad virtual.

En la figura 4a cuando se les pidió, su opinión sobre la práctica anatómica con la disección del cadáver, cuál era para ellos o que su significaba el contar con ese recurso educativo, el 90% (360/400) lo reportó como una experiencia muy positiva poder implementarla y realizarla.

En la figura 4b con respecto a la consideración de los estudiantes sobre las ventajas y desventajas de la utilización del cadáver o material humano fijado para diseccionar en las clases prácticas en la sala de disección, el 100% de los estudiantes encuestados consideró que la principal ventaja del uso del cadáver o el material de piezas cadavéricas era el favorecer la comprensión tridimensional de las estructuras o elementos anatómicos observados y diseccionados. Lo que hacía mucho más interesante el aprendizaje, porque permitía el establecimiento de conocimientos previamente adquiridos, la preparación para la cirugía, la

comprensión de los procedimientos traumáticos o de emergencia.

En relación con las desventajas del uso del cadáver o material humano de piezas cadavéricas fijadas, el 60% (240/400) de los estudiantes consideraron que el mal estado y olor era un inconveniente importante para la disección durante las



**Figura 3.** Porque no diseccionaron y cuáles fueron las causas (n=400).

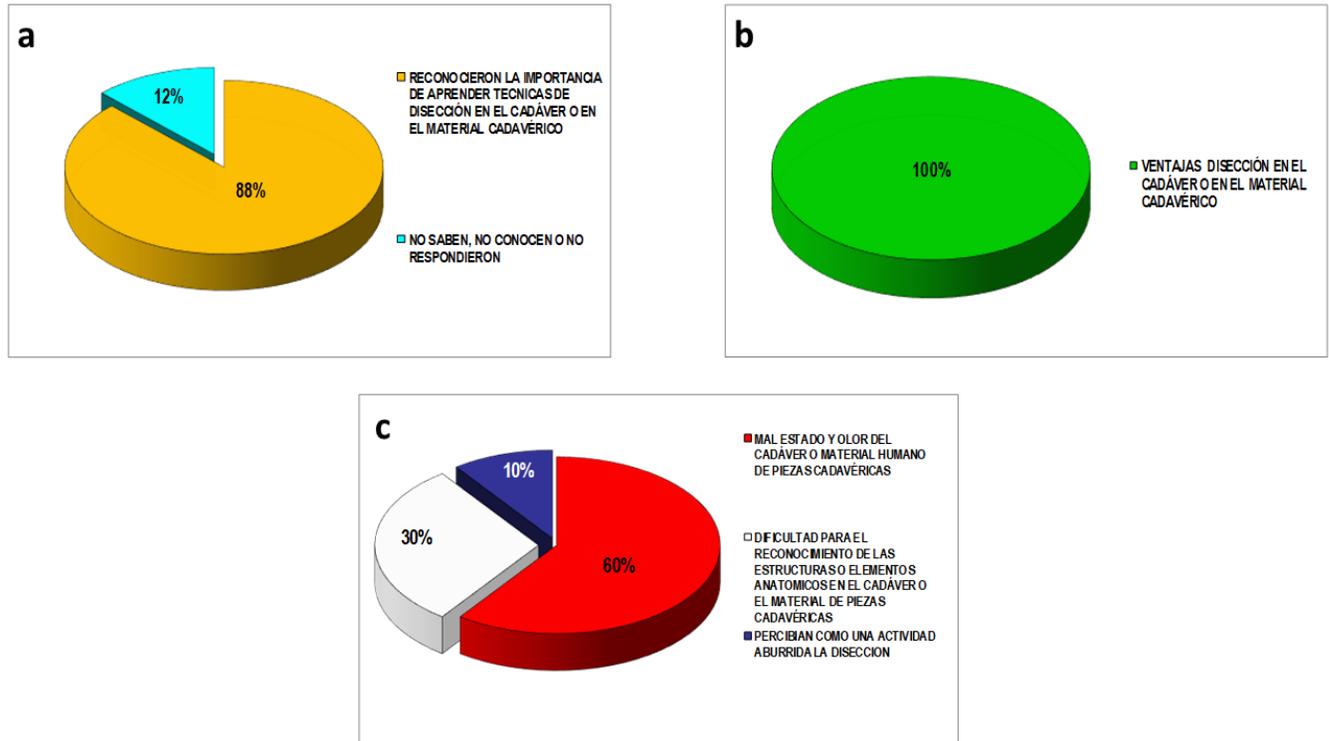


Figura 4. 4a. Aprender técnicas de disección en el cadáver o en el material de piezas cadavéricas como parte esencial del aprendizaje (n=400). 4b. Ventaja de la disección del cadáver o el material de piezas cadavéricas (n=400). 4c. Desventajas del uso del cadáver o material humano de piezas cadavéricas fijadas(n=400).

clases prácticas. Otras desventajas consideradas fueron la dificultad para el reconocimiento de las estructuras o los elementos anatómicos en el cadáver o material de piezas cadavéricas, el 30% (120/400) (ver figura 4c). El 10% (40/400) de los estudiantes que participaron en la encuesta consideraban difícil la utilización del cadáver o material de piezas cadavéricas fijado ya que lo percibían como una actividad aburrida.

### Discusión

Durante la compleja, larga e interesante historia académica de la anatomía humana los docentes siempre se han apoyado en diversas técnicas de estrategias metodológicas para el aprendizaje anatómico, permaneciendo hasta nuestra actualidad como una de las constantes para el aprendizaje anatómico, una de las técnicas más antigua de todas, que a pesar de todo este tiempo transcurrido no ha dejado de ser vigente, como lo es la práctica de la disección en el cadáver o en el material cadavérico (3).

La práctica de la disección sigue siendo hoy por hoy una experiencia de aprendizaje reconocida y

apreciada por los estudiantes, las observaciones, comentarios y las críticas habituales que expresan estos sobre el aprendizaje de la anatomía humana, suelen estar siempre dirigidas hacia la necesidad de privilegiar la práctica de disecciones con el cadáver en las clases prácticas en la sala de disección (5).

Las clases prácticas en la sala de disección impone en los participantes retos cognitivos debido, a que es allí precisamente ante la presencia del cadáver, donde se deben reconocer y relacionar los elementos anatómicos en arreglos espaciales tridimensionales, destacando posición y relaciones con estructuras adyacentes, lo que permite un acercamiento aun mayor al objeto de estudio, el cuerpo humano, en un entorno más real, en donde se pueden resaltar las mínimas variaciones anatómicas, origen y trayectos que suelen presentarse en un paciente y que durante los inicios de la práctica profesional puedan desorientarlos y confundirlos (6).

El participante de la carrera de medicina al realizar la disección en el cadáver se va aproximando a la realidad corporal humana plano a plano, visualizando el área anatómica, lo que proporciona una información

objetiva respecto a la forma, volumen, relaciones espaciales y otras características de las estructuras o los elementos anatómicos presentes en cada una de las regiones o segmentos que van revelando durante esta excursión en el complejo arreglo anatómico (7).

Una de las prácticas de más trayectoria en las titulaciones del ámbito de la salud es la realización de prácticas con el cadáver u órganos humanos fijados en las salas de disección para el aprendizaje de la anatomía humana. Los participantes aprecian de una manera muy objetiva las técnicas de disección y el diseccionar un cadáver como herramienta docente fundamental en el aprendizaje de la anatomía. Tener la posibilidad de diseccionar el cadáver en las clases prácticas, estimula el aprendizaje y motiva a los participantes a adquirir conocimientos de la estructura y función del cuerpo humano, ya que les proporciona una visión diferente acercándolos a la realidad a la cual se van a enfrentar como médicos (6,7).

Romero-Reverón (9), en su investigación "Disección anatómica: una experiencia positiva para estudiantes de primer año de medicina" menciona que en una encuesta anónima respondieron voluntariamente después de una sesión de disección de cadáveres, los estudiantes que describieron esta experiencia inicial como positiva en un 52,22%, mientras que el 34,25% la consideraron muy positiva.

La disección de cadáveres ha sido el método más usado para la investigación y el aprendizaje de la anatomía desde el Renacimiento, particularmente con la aparición de Vesalio, quien integró la teoría anatómica con la disección, agregando ilustraciones basadas en disecciones, lo que generó una revolución en la forma en la que se investigaba y enseñaba la anatomía.

Mompeó-Corredera (10), en su investigación en la encuesta suministrada fue respondida por el 89% de los estudiantes, 45,5% varones y 54,5% mujeres, con una edad media de  $19,1 \pm 0,66$  años. Los 74 participantes contestaron la totalidad de las preguntas del cuestionario. La mayoría (85,5% y 92,4%, respectivamente) consideró que las prácticas con material humano fijado y el estudio de casos eran metodologías fundamentales o muy relevantes en el estudio de la anatomía humana. Las sesiones de anatomía de superficie, técnicas de imagen, clases magistrales y proyección de películas o transparencias fueron consideradas muy relevantes o fundamentales por un 76%, 71%, 77% y 71% de los estudiantes, respectivamente. El uso de modelos anatómicos de plástico y los recursos informáticos fueron considerados muy relevantes o fundamentales por un 38% y 24% de los estudiantes, respectivamente.

Desde ese entonces, la anatomía ha institucionalizado el uso de cadáveres tanto para la realización de investigaciones como para su aprendizaje. El aprendizaje de la anatomía a través de la disección del cadáver ha demostrado ser una estrategia que contribuye de manera eficiente en la comprensión de la forma, la situación, así como las relaciones entre las estructuras anatómicas. Cuando el alumno puede visualizar las estructuras en el cadáver aumenta su formación profesional (11).

El proceso de disección anatómica para educar médicos es de siglos, aunque ha cambiado con el tiempo. No es lo mismo hojear un atlas o un libro de texto y ver unas fotos o unos dibujos que, aunque el estudiante lo verá y lo entenderá, no le durará mucho ese conocimiento a menos que lo esté repasando continuamente". Es por esto que al diseccionar el cadáver se torna interesante el poder apreciar, dentro de lo que es normal, como se ramifican las arterias y los nervios, como es el grosor de un músculo, la textura de un ligamento o un hueso, como todo eso, dentro de lo que es normal, varía mucho entre un individuo y otro (12).

En la actualidad existe cierta controversia entre los anatomistas sobre las mejores metodologías para enseñar anatomía y sobre si el cadáver humano debe seguir siendo el principal objeto de estudio para la enseñanza de la anatomía humana.

A pesar de que existen muchos programas de computadoras con imágenes tridimensionales e incluso cadáveres digitales, muy útiles en el proceso de aprendizaje, ninguna sustituye la gama de experiencias que provoca ir directamente a un cuerpo humano en la mesa de disección.

A finales del siglo XX la computadora portátil invadió las escuelas de medicina, entonces la disección es llevada a la "realidad virtual" ofreciendo así oportunidades mayores para recrear al cuerpo, lo cual termina por ser de más fácil manejo y más económico que la preparación y mantenimiento de los cadáveres. Entonces se propone abandonar las tradicionales prácticas de disección en cadáveres por sesiones frente a la mesa digital computarizada predestinada para esto (13).

Pero a pesar de esa realidad virtual de software con imágenes tridimensionales o las mesas digitalizadas con cadáveres digitales para el estudio y la disección, sigue siendo en los albores de esta nueva centuria, la observación y manipulación del cadáver o componentes anatómicos una estrategia didáctica muy relevante y fundamental en el estudio y aprendizaje del acontecer anatómico implementados y utilizados por los docentes (3).

Mompeó-Corredera en su investigación reportó que el 76 % de los estudiantes opinaron que el uso del material humano para el aprendizaje de la anatomía no podía sustituirse por otro tipo de material, mientras que aproximadamente el 24% estimó que podría reemplazarse por otras metodologías (9).

En la mayoría de las Escuelas y Facultades de Medicina el plan tradicional es la práctica de disección en el cadáver la cual se encuentra integrada a la asignatura de Anatomía Humana y se ubica en el primer año de la carrera.

Sin embargo, es necesario hacer referencia a que en muchas de las escuelas y facultades de medicina este plan tradicional de diseccionar en el cadáver humano, no es factible ejecutarlo en su totalidad debido a una serie de razones. Estas son: 1. El proceso de obtención de cadáveres y/o sus componentes anatómicos (2). La falta de docentes calificados con conocimientos de disección cadavérica (3). El alto costo del material y los recursos necesarios para el almacenamiento, preparación y manipulación de los cadáveres o el material de piezas cadavéricas (4). La falta de tiempo y dedicación para diseccionar y la masificación de la matrícula estudiantil por cohorte que tienen que cursar la materia (8-11).

Todo esto ha obligado a algunas Facultades y Escuelas de Medicina a ofrecer cambios prácticos más económicos como los programas de software sobre el cuerpo humano y modelos anatómicos elaborados en materiales plásticos o sintéticos o mucho más allá como la implementación de mesas digitales con cadáveres digitales de la realidad virtual.

Los resultados obtenidos en nuestra investigación en cuanto al aprendizaje de la anatomía sin diseccionar el cadáver y/o el material de piezas cadavéricas por parte de los estudiantes en las clases prácticas en la sala de disección, sobre si el material humano fijado debe seguir siendo el preferido para el aprendizaje de la anatomía humana en los cursos de pregrado. Los estudiantes le adjudicaron una valoración muy elevada, relevante y fundamental, tanto a nivel general como para la adquisición de conocimientos de anatomía descriptiva y funcional y de competencias en anatomía clínica o quirúrgica.

Es que la disección del cadáver ha sido y sigue siendo la metodología preferida y utilizada clásicamente para el aprendizaje de la anatomía, debido a la relación entre esta metodología de aprendizaje y las competencias obtenidas.

El aprendizaje de la anatomía sin diseccionar el cadáver no fomenta, ni desarrolla competencias cognitivas teórico-prácticas en los estudiantes en cuanto a habilidades y conocimientos basados en la

anatomía descriptiva o clínica, por lo que la metodología mejor valorada sigue siendo las prácticas con el cadáver o material humano fijado, el 90% de los estudiantes lo consideran como lo más convenientes para su entrenamiento profesional respectivamente.

No obstante, las clases magistrales, la utilización de técnicas de imagen, proyecciones de películas y diapositivas, modelos anatómicos de plástico y recursos desarrollados por la informática o generados en la realidad virtual, fueron considerados convenientes por el 10% del total de estudiantes participantes.

En conclusión, la anatomía humana y su aprendizaje a lo largo de la historia de la humanidad dentro del desarrollo de las ciencias médicas, ha estado ligada a aspectos observacionales basada en la disección de cadáver o material de piezas cadavéricas. Este ha sido el método más utilizado en el estudio de la medicina para la consecución del objetivo fundamental del estudio de la anatomía, dando excelentes resultados en su aprendizaje.

La importancia de impartir anatomía con las técnicas clásicas de disección, es que la normalidad de la anatomía es, precisamente, su variabilidad con el cadáver. Esta tiene una dimensión anatómica real y una carga vivencial para el participante de la carrera de medicina de pregrado.

La disección y el uso del cadáver proporcionan una información objetiva con respecto a la forma, volumen, relaciones espaciales y otras características de las estructuras anatómicas estudiadas.

La realidad virtual viene a ser un excelente método didáctico para el estudio de la anatomía, pero como método alternativo complementario.

En el proceso de aprendizaje de la anatomía humana se consideran dos tipos de resultados de aprendizaje: la adquisición de los conocimientos básicos anatómicos y el desarrollo de habilidades a través de la disección del cadáver que le permitan la aplicación de los conocimientos adquiridos a la práctica clínica.

Finalmente, por una parte, los estudiantes encuestados consideraron adecuada la utilización del cadáver o el material de piezas cadavéricas humanas fijadas para el aprendizaje de la anatomía en los estudios de la carrera de medicina y el otro lado consideraron que el empleo de los medios o recursos informáticos o digitalizados por el momento no parecen tener una aceptación mayoritaria para el estudio de esta disciplina.

No hay Conflictos de intereses.

## Referencias

1. Malomo AO, Idowu OE, Osuagwu FC. Lessons from history: Humana anatomy, from the origin to the renaissance. *Int J Morphol.* 2006; 24:99-104. [\[Google Scholar\]](#)
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.*, 19, 2001. [\[Google Scholar\]](#)
3. Montemayor Flores, Beatriz Georgina. El Significado de la Práctica de Disección para los Estudiantes de Medicina. *Int. J. Morphol.* 2006; 24: 575-80. [\[Google Scholar\]](#)
4. Morán Breña C. Ser médico sin tocar un cadáver. Disponible en: [https://elpais.com/sociedad/2013/01/21/actualidad/1358788802\\_664958.html](https://elpais.com/sociedad/2013/01/21/actualidad/1358788802_664958.html)
5. Elizondo-Omaña RE, Guzmán-López S, García-Rodríguez Mde L. Dissection as a teaching tool: past, present, and future. *Anat Rec B New Anat.* 2005;285: 11-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. McLachlan JC, Bligh J, Bradley P, Searle J. Teaching anatomy without cadavers. *Med Educ.* 2004; 38:418-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Jones DG, Whitaker MI. Anatomy's use of unclaimed bodies: reasons against continued dependence on an ethically dubious practice. *Clin Anat.* 2012; 25: 246-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Babinski MA, Sgrott EA, Luz HP, Brasil FB, Chagas MA, Abidu-Figueiredo M. La relación de los estudiantes con el cadáver en el estudio práctico de anatomía: la reacción e influencia en el aprendizaje. *Int J Morphol.* 2003; 21: 137-42. [\[Google Scholar\]](#)
9. Romero-Reveron R. Andreas Vesalius (1514-1564): Fundador de la Anatomía Humana Moderna. *Int J Morphol.* 2007; 25: 847-50. [\[Google Scholar\]](#)
10. Mompeó-Corredera Blanca. Metodologías y materiales para el aprendizaje de la anatomía humana: percepciones de los estudiantes de medicina 'nativos digitales'. *FEM (Ed. impresa)* 2014; 17: 99-104. [\[Google Scholar\]](#)
11. González-López E, Cuerda-Galindo E. La utilización de cadáveres y órganos en la investigación y docencia médica. *Lecciones de la historia. Med Clí (Barc).* 2012, 138: 441-4. [\[Google Scholar\]](#)
12. Patel SB, Mauro D, Fenn J, Sharkey DR, Jones C. Is dissection the only way to learn anatomy? Thoughts from students at a non-dissecting based medical school. *Perspect Med Educ.* 2015; 4: 259-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Zambrano Ferre A. Aspectos éticos de la realidad virtual en la enseñanza de la anatomía humana. *Rev Ven Soc Ant.* 2005; 15:43.



<https://me-gr.com/JrvOM4/>

**Como citar este artículo.** Araujo-Cuauro JC. Como aprender anatomía humana en el pregrado sin diseccionar en el cadáver. ¿ha perdido peso académico la disección? *Avan Biomed* 2022; 11: 35-43.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

## Relación entre el IMC y otros indicadores de riesgo de obesidad en estudiantes universitarios

### (Relationship between BMI and other obesity risk indicators in university students)

Gerardo José Bauce<sup>1</sup> , Mary Zulay Moya-Sifontes<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

<sup>2</sup> Postgrado de Planificación Alimentaria y Nutricional. Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Recibido: 5 de Abril de 2022.

Aceptado: 21 de Agosto de 2022.

Publicado online: 15 de Octubre de 2022.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(22)11005-O

#### Resumen(español)

Comparar la clasificación del IMC con la de Circunferencia de Cintura (CC), Índice Circunferencia Cadera (ICCad), Índice Cintura Talla (ICT) e Índice Peso-Circunferencia Cintura (IPCC), como indicadores de riesgo de obesidad en estudiantes universitarios. Es un estudio descriptivo, transversal, prospectivo y correlacional. Muestra intencional de 97 estudiantes, 28,87% masculinos y 71,13% femeninos, se midieron las variables sexo, edad, peso, talla, CC, CCad para obtener los indicadores IMC, ICT, ICCad e IPCC. A excepción de la edad, el ICT, los universitarios del sexo masculino tienen las medias mayores; las medias de las otras variables resultaron estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ). CC y CCad tienen una alta correlación ( $r = 0,72$ ), y con el IMC ( $r = 0,84$  vs  $0,84$ ); Circunferencia de Cintura correlaciona mejor con el peso, que con Circunferencia de Cadera ( $0,94$  vs  $0,81$ ). El IPCC, correlaciona con Peso ( $0,83$ ) y Talla ( $0,52$ ); no es independiente del IMC ( $\chi^2=0,71$ ;  $p < 0,02$ ); existe asociación entre estado nutricional y actividad física ( $\chi^2 = 6,42$  y  $p > 0,05$ ). 71,1% realiza actividad física moderada o vigorosa, mayor porcentaje en hombres (82,1%) y menor en mujeres (66,7%), esta actividad no es independiente del sexo ( $p < 0,005$ ); 55,7% del estrato II y 16,5% son del estrato III; 64,9% tienen antecedentes de Colesterol alto, 6,2% antecedentes de hábitos tabáquicos y 5,2% de Hipertensión Arterial. En conclusión los estudiantes pertenecen a estratos altos, practican actividad física, 27,9% con sobrepeso/obesidad, según CC, CCad, ICT e ICC bajo porcentaje de riesgo, y para el IPCC diferencia significativa en riesgo por sexo ( $p < 0,001$ ).

#### Palabrasclave(español)

Índice de Masa Corporal. Circunferencia de Cintura. Circunferencia de Cadera, Medidas antropométricas, Indicadores de riesgo, Universitarios

#### Abstract(english)

 **Autor de correspondencia:** Mary Zulay Moya-Sifontes. Doctora en Nutrición. Profesora Titular. Directora del Postgrado de Planificación Alimentaria y Nutricional. Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Correo: [zulaymoyadesifontes@gmail.com](mailto:zulaymoyadesifontes@gmail.com). Teléf. 04166181095. Gerardo José Bauce. Magister en Gerencia. Profesor Titular de Estadística. Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Email: [gbauce@hotmail.com](mailto:gbauce@hotmail.com). Teléf. 0412-5733044

To compare the BMI classification with that of Waist Circumference (WC), Hip Circumference Index (HCI), Waist Height Index (WHI) and Weight-Waist Circumference Index (WWHI), as indicators of obesity risk in university students. We performed a descriptive, cross-sectional, prospective and correlational study. Intentional sample of 97 students, 28,87% male and 71,13% female, the variables sex, age, weight, height, WC, Hip Circumference (HC) were measured to obtain the BMI indicators, Waist- Height Index (WHI), Hip Circumference Index (HCI) and WWHI. Except for age, ICT, male university students have higher averages; the means of the other variables were statistically significant ( $p < 0,005$ ). WC and CCad have a high correlation ( $r = 0,72$ ), and with BMI ( $r = 0,84$  vs  $0,84$ ); Waist circumference correlates better with weight than with hip circumference ( $0,94$  vs  $0,81$ ). The WWHI correlates with Weight ( $0,83$ ) and Height ( $0,52$ ); it is not independent of BMI ( $\chi^2=0,71$ ;  $p < 0,02$ ); there is an association between nutritional status and physical activity ( $\chi^2 = 6,42$  and  $p > 0,05$ ). 71,1% perform moderate or vigorous physical activity, a higher percentage in men (82,1%) and less in women (66,7%), this activity is not independent of sex ( $p < 0,005$ ); 55,7% are from stratum II and 16,5% are from stratum III; 64,9% have a history of high cholesterol, 6,2% a history of smoking habits and 5,2% of arterial hypertension. In conclusion, they belong to high strata, practice physical activity, 27,9% are overweight/obese, according to CC, CCad, ICT and ICC low percentage of risk, and for the IPCC there is a significant difference in risk by sex ( $p < 0,001$ ). Conclusion: They belong to high strata, practice physical activity, 27,9% are overweight/obese, according to WC, HC, WHI and HCI low percentage of risk, and for the WWHI there is a significant difference in risk by sex ( $p < 0,001$ ).

### Keywords(english)

Body Mass Index. Waist circumference. Hip circumference, Anthropometric measurements, Risk indicators, University

## Introducción

Es posible afirmar que la población de estudiantes universitarios, se encuentra en una etapa de la vida de gran importancia para la salud, ya que es una edad entre la adolescencia y la adultez, en la cual afianzan una serie de hábitos, que van a ser parte de su vida futura, y es por ello que se debe considerar, como es su estado nutricional, y como puede estar relacionado con sus antecedentes familiares y hábitos personales.

Por otra parte, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sobrepeso y la obesidad, se han constituido en una amenaza, cada vez más creciente, para la salud de las poblaciones en un número mayor de países, y que han desplazado a problemas de salud tradicionales como desnutrición y enfermedades infecciosas, como principales causas de mala salud. Además, se debe tener presente que comorbilidades de la obesidad incluyen enfermedades como: coronaria, hipertensión, osteoartritis, hipertensión, cerebro vascular, cierto tipo de cáncer, diabetes mellitus, entre otras (1).

Dado que medir la grasa corporal es compleja, resulta de mucha utilidad el Índice de Masa Corporal, para medir el sobrepeso y la obesidad en adultos, es por eso que la OMS ha sugerido unos estándares para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos: el sobrepeso considera un IMC comprendido entre 25 kg/m<sup>2</sup> y 29,99 kg/m<sup>2</sup>, mientras que la obesidad considera un IMC  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup> (2).

Se debe tener en cuenta que los Factores de Riesgo Cardiovascular, siempre están presentes en

personas con sobrepeso u obesidad, y entre ellos se encuentran: las hipercolesteromias, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, entre otras; al igual que los malos hábitos como sedentarismo, tabaquismo, alcoholismo (3).

Se debe tener en cuenta la importancia de evaluar la obesidad, radica en el hecho que la mortalidad se asocia con el exceso de peso, se incrementa a medida que crece el grado de sobrepeso y obesidad en las personas; y se ha estimado que el costo de la obesidad, representa el 8% del costo total en salud en los países occidentales, y representa una enorme carga con respecto a las enfermedades individuales, incapacidad y mortalidad prematura (2). Algunos estudios, realizados en poblaciones de universitarios, expresan el sobrepeso y la obesidad, como una epidemia en crecimiento (4).

En Venezuela, el Instituto Nacional de Nutrición evaluó antropométricamente un grupo de sujetos de 18 a 40 años, y obtuvo que el 54,95% presentaron malnutrición por exceso, en donde el 29,52% corresponde a sujetos con sobrepeso, 23,65% a obesidad y 1,78% a obesidad mórbida (5). Así mismo, Méndez-Pérez et al, en el Estudio venezolano de salud, obtuvieron como resultado que en las mujeres predominó la obesidad (31,6% vs 24,9%); mientras que en los hombres fue mayor el sobrepeso (36,7% vs 30,3%) (6).

Considerando que los jóvenes universitarios representan una población que está en una etapa de transición a la adultez, parece razonable evaluar este grupo poblacional, mediante el uso de indicadores como el IMC, CC, ICT e IPCC, para comparar los

resultados y sugerir el o los que se consideren más adecuados para evaluar riesgo de obesidad.

### Materiales y métodos

**Diseno del estudio:** Es una investigación descriptiva, transversal y correlacional, basada en datos antropométricos, antecedentes personales y socioeconómicos, con participación voluntaria, y consentimiento informado por escrito, de un grupo de jóvenes universitarios, como parte de un Proyecto mas amplio, avalado por el Comité de Ética del Instituto de Investigaciones Económicas, FACES, UCV.

**Poblacion analizada:** Se estudió una muestra de 95 estudiantes de tres facultades de la Universidad Central de Venezuela, 28 hombres y 67 mujeres, con edades comprendidas entre 18 y 29 años. Se consideraron las variables: sexo, edad, peso, talla, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, Índice cintura cadera, índice de masa corporal, estrato socioeconómico, antecedentes de colesterol, diabetes e hipertensión (HTA), alcoholícos, tabáquicos y actividad física. Se siguieron los criterios recomendados por la OMS (2), y adicionalmente se incluyen los indicadores índice cintura-talla (ICT), índice cintura-cadera (ICCad) e índice peso-circunferencia de cintura (IPCC), este último como indicador experimental.

**Variables estudiadas:** En la medición de las variables antropométricas, se hizo uso del protocolo recomendado por la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK), por su siglas en inglés (2002) (6), y de antropólogos, validados nacional y/o internacionalmente; las cuales de utilizaron para estimar indicadores de la composición corporal y evaluar el estado nutricional antropométrico (7,10).

**Características socioeconómicas:** Con respecto al estrato socioeconómico, este se midió a partir de la Metodología Graffar-Méndez-Castellano y Méndez, 1986 y Méndez-Castellano H., 1994, para estratificación social, la cual considera las variables: Profesión del Jefe de Familia, Nivel de Instrucción de la Madre, Fuente de Ingreso (o Modalidad de Ingreso) y Condiciones de Alojamiento (11,12). Para cada estrato se pondera de la manera siguiente: I (4 a 7); II (8 a 10); III (11 a 13); IV (14 a 16) y V (17 a 20), según este criterio de estratificación social.

**Análisis antropométrico:** Dado que la talla mide el tamaño del individuo y el peso es una medida de masa corporal, se tiene que el IMC que relaciona el peso y la talla, es utilizado para medir la relación entre el peso y la talla de cada individuo y se calculó aplicando la fórmula de Quetelec; esto es la relación (13).

$$IMC = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla (m}^2\text{)}} \times 100$$

El Índice Peso-Circunferencia de Cintura (IPCC), se obtuvo mediante la relación: (14-15)

$$IPCC = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{CC (cm)}} = \text{kg/cm}$$

Para la Circunferencia de Cintura (CC), se consideraron los valores sugeridos por la Secretaría de Salud de México, que representan factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, y de acuerdo al sexo son: Mujer: Cintura > 85cm y Hombre: Cintura > 95cm (16). Otra referencia es la sugerida por Vasques et al (17) y Olaiz-Fernández et al (18), con valores para Latinoamérica hombres  $\geq$  90cm y Mujeres  $\geq$  80cm, razón por la cual se consideró el promedio 92,5 cm para hombres y 82,5 cm para mujeres.

Aunque autores como Rosales (19) afirman que este indicador tiene como inconveniencia el no contemplar la altura del individuo, lo que limita el diagnóstico de obesos ginecoides. Con relación a la Circunferencia de Cadera (CCad), no se encontraron valores de referencia, su medición sólo es utilizada para calcular el Índice Cintura-Cadera (ICCad), y los valores de referencia son 0,85 en mujeres y 0,90 en hombres (20).

Para el perfil de actividad física se aplico el cuestionario internacional IPAQ (versión larga, año 2002), con el cual se evaluó individualmente el tipo de actividad que los jóvenes realizan en forma habitual y define el nivel de actividad(21) y los antecedentes de hipertensión, colesterol, alcoholícos y hábitos tabáquicos, mediante una ficha médica, en una entrevista realizada a cada participante.

De acuerdo por lo recomendado por la OMS, del uso de la antropometría en los individuos, se tiene que tanto el IMC como el índice cintura cadera (ICCad), este último como complemento del IMC, son utilizados para clasificar a los individuos en términos de sobrepeso y gordura abdominal. Particularmente la OMS señala que "...la gordura abdominal puede implicar distintos riesgos para la salud en diferentes grupos raciales y en diferentes edades...", motivo por el cual resulta complicado proponer límites para la relación cintura/cadera (14).

Para el ICT, se consideró para adultos, un valor de 0,56 tanto para hombres, como para mujeres (20); en este caso no discrimina por sexo, sino que consideran un solo valor de referencia para clasificar en riesgo y no riesgo.

Para el Índice Cintura-Cadera (ICC), se tomó como referencia los valores sugeridos por Cabañas, quien refiere un valor diferencial, según el sexo; así se tiene que para mujeres es un ICC > 0,80 y para hombres un ICC > 0,90 (15). Aunque otros estudios consideran como valores de referencia para este indicador, como indicador de riesgo, un valor > 1,00 para los hombres y > 0,80 para las mujeres (23); o valores > 1 para los hombres y > 0,80 en las mujeres, indican acumulación de grasa abdominal, aunque la circunferencia de cintura puede proporcionar una correlación más práctica de la grasa abdominal y enfermedades asociadas (21).

Para el Índice Peso-Circunferencia de Cintura (IPCC), por ser un indicador que se propone en este estudio, no se tienen valores de referencia; sin embargo, se asumió como valor de referencia, los valores obtenidos por Bauce et al, en un estudio que incluyó cuatro grupos, el cual es de 0,78, sin discriminar por sexo (15).

**Análisis estadísticos:** Para el análisis de los resultados obtenidos, se determinaron estadísticas descriptivas, tales como medias, promedios, desviación estándar, porcentajes; medidas de asociación: Chi cuadrado y correlaciones y pruebas estadísticas como la t de Student para comparar promedios, mediante el software Excel de Microsoft y el software SPSS versión 17 de IBM. Así mismo, se compara la clasificación de riesgo y no riesgo, según sexo, obtenida por los indicadores utilizados.

Previamente se aplicó la prueba Shapiro-Francia o Shapiro-Wilk, para verificar la hipótesis de normalidad para las variables peso, talla, IMC, CC, ICT e IPCC; el resultado indica que el p valor es mayor que el nivel de significación ( $p > 0,05$ ), por lo que se aceptó la hipótesis de normalidad para estas variables.

De los resultados presentados en la tabla 1, se puede decir que a excepción de la edad y el Índice Cintura-Talla, los universitarios del sexo masculino, tienen valores promedio mayores a los del sexo femenino; además, para las variables peso, talla, ICCad e IPCC, resultaron ser estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ) para los dos sexos.

El promedio del IMC se ubica en la categoría Normopeso, para el total y para cada uno de los dos sexos; así mismo, el de la CC, al igual que para la Circunferencia de Cadera, el cual es alto e indica gordura abdominal, y se evidencia más aún en el valor del ICC, ambos son mayores en el sexo masculino.

El ICC tiene promedio de  $0,76 \pm 0,07$ , y discriminado por sexo es  $0,85 \pm 0,04$  (M) y  $0,72 \pm 0,04$  (F), como se observa es mayor en el sexo masculino; el ICT tiene un promedio de  $0,44 \pm 0,05$ , y al discriminarlo por sexo, se tiene  $0,48 \pm 0,05$  (M) y  $0,42 \pm 0,04$  (F), que al igual que el ICC es mayor en el sexo masculino. Igual resultado se tiene para el IPCC, esto es, resulta mayor en el sexo masculino ( $0,89 \pm 0,07$  vs  $0,81 \pm 0,07$ ).

Se comparan los promedios de estas variables, por sexo, y se tienen que el peso, la talla, el IMC, CC, CCad, ICC, ICT e IPCC son estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

Se observó que la Circunferencia de Cintura y la Circunferencia de Cadera, tienen una alta correlación ( $r = 0,72$ ), y correlacionan similarmente con el IMC ( $r =$

## Resultados

**Tabla 1.** Medidas descriptivas de las variables incluidas en el estudio.

Variable	Masculino (28)	Femenino (69)	Total (97)	P valor
Edad (años)	20,9 ± 1,8	21,2 ± 2,8	21,1 ± 2,5	0,53
Peso (kg)	74,1 ± 12,1	57,5 ± 8,9	62,5 ± 12,3	0,001
Talla (cm)	172,2 ± 5,4	159,9 ± 5,9	163,5 ± 8,0	0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,6 ± 3,1	22,9 ± 3,4	23,2 ± 3,3	0,33
Circunferencia Cintura (cm)	75,4 ± 8,8	73,3 ± 11,1	73,9 ± 10,5	0,33
Circunferencia Cadera (cm)	96,8 ± 7,1	93,4 ± 7,2	94,4 ± 7,3	0,04
Índice Cintura-Cadera	0,85 ± 0,04	0,72 ± 0,04	0,76 ± 0,07	0,001
Índice Cintura-Talla	0,44 ± 0,01	0,46 ± 0,1	0,45 ± 0,07	0,105
Índice Peso-Circunferencia Cintura	0,99 ± 0,2	0,81 ± 0,2	0,86 ± 0,2	0,001

**Tabla 2.** Clasificación de los estudiantes universitarios, por Actividad Física, según sexo.

Sexo	Actividad Física							
	Leve		Moderada		Vigorosa		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Masculino	5	17,86	9	32,14	14	50,00	28	28,87
Femenino	23	33,33	23	33,33	23	33,33	69	71,13
P valor		0,127		0,910		0,126		
Total	28	28,87	32	32,99	37	38,14	97	100,00

0,84 y 0,84); así mismo la Circunferencia de Cintura correlaciona mejor con el peso, que la Circunferencia de Cadera (0,94 vs 0,81).

Por otra parte, se tiene que el índice Peso-Circunferencia de Cintura (IPCC), correlaciona con el Peso (0,83) y la Talla (0,52); además no es independiente del IMC cuando se clasifica en tres categorías ( $\chi^2=0,71$ ;  $p < 0,02$ ) y cuando se clasifica en dos categorías ( $\chi^2=1,98$ ;  $p < 0,20$ ). Se estableció que hay asociación entre el estado nutricional, medido por el IMC y la actividad física, se obtuvo un valor de  $\chi^2 = 6,42$  y  $p > 0,05$ .

Con relación a la actividad física, se tiene que de los estudiante masculinos, 50% de ellos realiza actividad física vigorosa y de los estudiantes del sexo femenino 33,33% realizan actividad vigorosa, e igual porcentaje realiza actividad física moderada y ligera (Tabla 2).

En resumen, se tiene que 71,13% de los estudiantes universitarios, que conforman la muestra, realiza actividad física moderada o vigorosa, correspondiendo un mayor porcentaje a los hombres (82,1%) y un menor porcentaje a las mujeres (66,7%).

Al analizar si hay o no relación entre estas dos variables, se obtuvo un valor de  $\chi^2 = 166,63$ , el cual indica que si

hay asociación entre estas variables; es decir, que la Actividad Física que realizan los estudiantes, no es independiente del sexo de este ( $p < 0,005$ ). En cuanto al Nivel socioeconómico de los estudiantes universitarios, los resultados indican que 16,49% al estrato I; 55,67% pertenecen al estrato II, 20,62% al estrato III, y 7,22% al estrato IV (Figura 1).

Así mismo, se consideraron algunos antecedentes de enfermedades o hábitos personales, entre los cuales se obtuvo que el 64,95% de ellos, tengan antecedentes de Colesterol alto, sólo 6,19% tiene antecedentes de hábitos tabáquicos y 5,15% de HTA.

Se procedió a comparar los resultados de los cinco indicadores, clasificando a los estudiantes por sexo, por riesgo y no riesgo, considerando que con excepción del IMC, todos clasifican según esas dos categorías, por lo que para el IMC se asumió el sobrepeso y la obesidad como riesgo y normopeso como no riesgo, y los resultados se muestran en la tabla 3:

Como puede apreciarse en la tabla 3, los porcentajes de estudiantes con riesgo, difieren sustancialmente, ya que varían entre 2,1% y 20,6%, para los dos sexos, y solo coinciden en el sexo masculino con 3,1% la Circunferencia de Cadera y el Índice Cintura-Cadera; así

**Tabla 3.** Clasificación porcentual, en Riesgo y No Riesgo, según sexo, por los indicadores. Estudiantes universitarios.

Sexo	Categoría	Indicador					
		IMC (kg/m <sup>2</sup> )	CC (cm)	CCad (cm)	ICC	ICT	IPCC
Masculino	No Riesgo	19,8	26,8	23,7	25,8	28,9	20,6
	Riesgo	9,9	2,1	3,1	3,1	0,0	8,2
Femenino	No Riesgo	50,5	50,5	71,1	53,6	62,9	63,9
	Riesgo	19,8	20,6	2,2	17,5	8,2	7,2
Total	No Riesgo	70,3	77,3	94,8	79,4	91,8	84,5
	Riesgo	29,7	22,7	5,2	20,6	8,2	15,5
	Total	91	97	97	97	97	97

**Tabla 4.** Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN) de los indicadores ICT e IPCC.

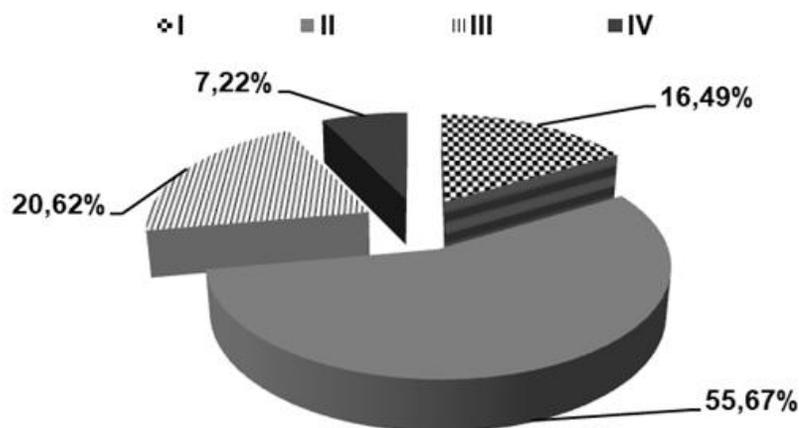
	ICT		IPCC	
	Según OMS	Según ETC	Según OMS	Según ETC
Masculino				
Sensibilidad	82,4	82,7	95,9	85,7
Especificidad	18,2	25,0	41,8	76,5
VPP	30,3	12,1	82,1	34,2
VPN	70,6	91,3	78,7	91,2
Femenino				
Sensibilidad	83,1	81,1	76,1	86,5
Especificidad	24,1	18,2	36,1	70,0
VPP	40,0	5,9	72,2	22,2
VPN	70,1	93,8	58,0	92,7

mismo el porcentaje más alto para el sexo femenino corresponde a la Circunferencia de Cintura (20,6%) y el más bajo con la Circunferencia de cadera (2,2%) y el porcentaje más alto para el sexo masculino es de 9,9% con el índice de Masa Corporal, y el más bajo con el ICT (0,0%).

Con relación a No Riesgo, se tiene que para el sexo masculino el porcentaje más bajo es el del Índice de Masa Corporal (19,8%) y el más alto el del Índice Cintura-Talla (28,9%), y para el sexo femenino el porcentaje más bajo es el del Índice de Masa Corporal y

la Circunferencia de Cintura (50,5%) y el más alto es del Índice Cintura-Talla (62,9%).

Otras medidas obtenidas son las correspondientes a Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo negativo y Valor predictivo positivo, por sexo, de los indicadores ICT e IPCC, por ser lo que clasifican en riesgo y no riesgo; y se puede decir que para el ICT, de acuerdo con la clasificación según el criterio OMS y el ETC, la Sensibilidad es similar en los dos sexos, la Especificidad mayor en el sexo masculino para el ICT según el criterio ETC y mayor en el sexo femenino según el criterio OMS. Los valores predictivos negativos son similares en los



**Figura 1.** Clasificación de los estudiantes según el estrato social

dos sexos, y los valores predictivos positivos mayor en el sexo femenino según el criterio OMS y mayor en el sexo masculino según el criterio ETC (Tabla 4).

Así mismo, para el indicador IPCC según el criterio OMS, la Sensibilidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, son mayores en el sexo masculino; y según el criterio ETC la Sensibilidad es similar en los dos sexos, la Especificidad y valor predictivo positivo mayor en el sexo masculino

## Discusión

Estudios relacionados con grupos de estudiantes universitarios, son poco frecuentes, es por ello que en la revisión de artículos que incluyan poblaciones similares, se han encontrado algunos como el realizado por Chiapello et al (22), quienes estudian la circunferencia abdominal en estudiantes universitarios, y obtuvieron que la media en estudiantes de sexo femenino y masculino valores que difieren de los obtenidos en este estudio, ya que para estudiantes del sexo femenino; aunque coinciden ambos estudios, en que la diferencia no es significativa ( $p>0,33$ ). Los autores citados concluyen que la CC es eficaz para medir factores de riesgo en patología coronaria; así mismo, estos promedios son menores a los obtenidos por Van der Kooy et al (23), para hombres y mujeres, pero en este estudio concluyen que si hay diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados por sexo. Por otra parte, se tiene que en un estudio realizado por Moreno González (24), refiere que Fasce et al, sugieren que los mecanismos fisiológicos vinculantes con la obesidad y los niveles elevados de presión arterial, particularmente observados en personas de niveles socioeconómicos bajos, son necesarios que incluyan la Circunferencia de Cintura considerando que la obesidad abdominal puede ser responsable de los altos niveles de presión arterial detectados en estos grupos.

El IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) resultó ser mayor en hombres que en las mujeres, a su vez estos son menores a los obtenidos por Van der Kooy (23), también menores a los obtenidos por Ponce de León et al (25), pero mayores a los obtenidos por León Ariza et al, (26) y similares a los reportados por Cordero et al (27), y estos son mayores a los obtenidos por Colón et al, quienes reportan valores del IMC 23,3 (M), 22,0(F) y 22,2(T) (28). Por otra parte, al evaluar el riesgo cardiovascular, con base el IMC, se tiene que para este grupo de estudiantes universitarios, es bajo para los dos sexos, y no son significativas las diferencias entre sexos

( $p<0,332$ ), resultado que difiere del reportado por Ruíz-Coca et al (29). Además, los promedios para cada sexo, son similares a los obtenidos por Trujillo-Hernández et al (30), y significativos ( $p<0,002$ ), coincidiendo con estos autores.

En cuanto a la incidencia de Sobrepeso y obesidad, según el IMC, esta es de 25,3% en el grupo, y tanto en hombres como en mujeres, son menores a lo reportado por Méndez-Pérez et al (6), y menores a los reportados por Ponce de León et al (24), al igual que son menores a los reportados por Cordero et al (27).

Para los otros indicadores, que clasifican en No riesgo y Riesgo, se tiene que para Riesgo en el sexo masculino, los porcentajes son bajos y muy similares, con excepción del porcentaje del IMC que es más alto (9,9%); para el sexo femenino, los porcentajes varían mucho y es menor para la CCad (2,2%), similares en el IMC y CC.

Para la Circunferencia de Cintura, las medias son  $75,4\pm 8,8$  cm y  $73,3\pm 11,1$  cm, para masculino y femenino, respectivamente, pero en el sexo masculino menor y en el sexo femenino mayor, al obtenido por Cordero et al (27), y no son estadísticamente significativos; clasifica en Riesgo al 22,7%, mucho mayor al sexo femenino con 20,6%, y este porcentaje es mayor al reportado por Cordero et al (27), aunque coincide en que es mayor en el sexo femenino. Por otra parte, en el sexo masculino es similar y en el sexo femenino menor al obtenido por Bojórquez-Díaz et al (31), aunque estos son estadísticamente significativos.

Con relación a la Circunferencia de Cadera, se tiene que en este estudio las medias son mucho mayores a las obtenidos por León Ariza et al (26), y mayores a los referidos por Colón et al (28); además mayores a los obtenidos por Cordero et al (27) en los dos sexos en estudiantes universitarios.

En el Índice Cintura Talla, las medias son  $0,44 \pm 0,01$  y  $0,46 \pm 0,1$  para masculino y femenino, respectivamente, menores en el sexo masculino y mayores en el sexo femenino, a los reportados por Cordero et al (27), y menores, en los dos sexos a los obtenidos por Martínez-Montaño et al (32), cuyos valores son  $0,49\pm 0,08$  y  $0,49\pm 0,05$ , aunque coinciden en ser estadísticamente no significativos.

La media del Índice Cintura-Cadera es mayor en los hombres y estadísticamente no significativos ( $p>0,05$ ); además, son menores a los reportados por Cuevas-Guajardo et al (33), en estudiantes de enfermería, Universidad Autónoma de México, resultó ser estadísticamente significativa ( $p<0,005$ ) por sexo, a diferencia de lo reportado por Corvos-Hidalgo (34); pero además, para los dos sexos los valores son menores al valor de referencia para Riesgo, razón por la

cual, según este indicador el grupo estudiado no está en Riesgo. Este resultado es contrario al obtenido por Cuevas-Guajardo et al (33) quienes reportan valores superiores a las referencias, que representan un riesgo sustancialmente incrementado de trastornos metabólicos asociados a la obesidad.

El Índice Peso-Circunferencia de Cintura tiene promedios mayores en los hombres y estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ); valores que resultan ser mayor en el sexo masculino y menor en el sexo femenino, a lo reportado por Bauce et al (35) en estudiantes universitarios. Por otra parte, clasifica en Riesgo al 8,2% y 7,2% de hombres y mujeres, porcentajes menores a los obtenidos en el estudio mencionado anteriormente.

La incidencia de riesgo, al comparar los diferentes indicadores, es estadísticamente significativa entre IMC y CCad. ( $p < 0,001$ ); entre IMC e ICC ( $p < 0,001$ ); resultado que coincide con los obtenidos por Chiapello et al (22); además la diferencia de los porcentajes de riesgo es significativa entre IMC e ICT ( $p < 0,001$ ); entre IMC e IPCC ( $p < 0,01$ ),

Cuando se considera la clasificación de los indicadores, en Riesgo y No riesgo, los resultados revelan que la CC clasifica con riesgo al 6,2% de los universitarios, con un mayor porcentaje en el sexo masculino (17,8%); el Índice Cintura-Cadera (ICCad) clasifica con riesgo el 5,2%, en este caso con un porcentaje mayor en el sexo masculino (3,1%); este resultado, al considerar el promedio, evidencia que este es aceptable, aunque mayor en el sexo masculino y estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ), además están por debajo de los valores sugeridos por Lopategui Corsino como riesgo, tanto para hombres como para mujeres (36). Con respecto al Índice Cintura-Talla (ICT), este clasifica con riesgo solo al 3,1% y 17,5% a hombres y mujeres, respectivamente, y coincide con el ICCad en el sexo masculino; los promedios por sexo son menores a 0,5 que es valor sugerido como riesgo; además estos promedios son menores a los obtenidos por Villca-Villegas et al (37) resultado que permite afirmar que los estudiantes universitarios que conforman este grupo, no tienen riesgo, de acuerdo con este indicador.

Este indicador Índice Peso-Circunferencia de Cintura (IPCC), clasifica con riesgo, con un porcentaje similar en los dos sexos, 8,2% y 7,2%, para masculino y femenino, respectivamente.

Adicionalmente, se obtuvieron las correlaciones bivariadas, y se tiene que los valores son: Peso-Talla 0,69; Peso-IPCC 0,81; IMC-CCad 0,71; CC-ICCad 0,78; CC-ICT 0,94; ICC-ICT 0,74, todas son significativas ( $p < 0,001$ ). Dichas correlaciones son similares a las reportadas por Bauce (33), a excepción

de la correlación IMC-ICT 0,57 la cual es menor a 0,90 obtenida en el estudio referido.

Se puede decir que el grupo de estudiantes universitarios presenta una incidencia de sobrepeso y obesidad, según el IMC, de 39,2%, con mayor incidencia en el sexo masculino (46,4%); estos porcentajes son mayores a los reportados por Morales et al (3), en un grupo de estudiantes universitarios chilenos, los cuales son para obesidad 8,9% y para sobrepeso 26,1%, lo que indica que en este estudio los universitarios están desmejorados y tienen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. De acuerdo con los otros indicadores, tienen una alta incidencia, que se ubica entre 15,5% (según el IPCC), 2,1% (según el ICT) y 6,2% según la CC, este último menor al reportado por Morales et al (3), el cual es de 30,6%.

Tal como afirma el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), el IMC es solo uno de los factores relacionados con los riesgos de enfermedades, de tal manera que para evaluar las probabilidades de que una persona padezca enfermedades relacionadas con sobrepeso y obesidad, es recomendable considerar otros indicadores, como la circunferencia de cintura, actividad física, etc. (13).

El Estado nutricional, según el IMC, está asociado con la Actividad física, el Nivel socioeconómico, los hábitos tabáquicos y los hábitos Alcohólicos ( $p < 0,005$ ). Por otra parte, los indicadores ICT e IPCC, tienen una alta sensibilidad, pero en cuanto a la especificidad, esta es mas alta para el IPCC, y ambos tienen un alto valor predictivo negativo.

En conclusión y vistos los resultados, se puede afirmar que este grupo de estudiantes universitarios, el 72,16% pertenece a los estratos I y II; además, a pesar que todos respondieron practicar actividad física, el IMC clasifica a un alto porcentaje con sobrepeso y obesidad. Así mismo, los otros indicadores clasifican un porcentaje más bajo en Riesgo; CC (6,2%), CCad (19,3%), ICT (13,9%), ICC (2,1%) e IPCC (15,5%), porcentaje menor al obtenido para la CCad, pero ligeramente mayor al obtenido para el ICT; sin embargo, por ser un indicador nuevo, pareciera que requiere hacer un ajuste en el punto de referencia o punto de corte para clasificar en riesgo y no riesgo, de manera de no sobre estimar el riesgo considerando que al discriminar por sexo, hay una diferencia muy marcada (28,6% vs. 10,1%), la cual es estadísticamente significativa ( $p < 0,000$ ).

#### **Conflicto de interes**

No hay Conflictos de intereses.

## Referencias

1. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. (Citado 2021 Sep 26). [\[Google Scholar\]](#)
2. World Health Organization (WHO). Obesity: Epidemiology, Pathophysiology and Prevention. CRC. Series in Modern Nutrition Science. Technical Report Series 894. Ginebra 2000. (Citado 2021 Sep 26) [\[Google Scholar\]](#)
3. Morales G, Guillen-Grima F, Muñoz S, Belmar C, Schifferli I, Muñoz A, Soto A. Rev Med Chil. 2017 Mar;145: 299-308. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
4. Maira Bes-Rastrollo M., Pérez Valdivieso JR., Sánchez-Villegas A., Martínez-González MA. Validation of self-reported weight and body mass index of the participants of a cohort of university graduates. Rev Esp Obesidad 3:352-8. [\[Google Scholar\]](#)
5. Instituto Nacional de Nutrición. Sobrepeso y Obesidad en Venezuela. (Prevalencia y Factores condicionantes). Colección Lecciones Institucionales. Fondo Editorial Gente de Maíz. 2012. (Citado 2021 Ago 01). [\[Google\]](#)
6. Méndez-Pérez B, Martín-Rojo J, Castro V, Herrera-Cuenca M, Landaeta-Jiménez M, Ramírez G, Vásquez M, Hernández Rivas P, Meza CR y el grupo del estudio ELANS. Estudio Venezolano de Nutrición y Salud: Perfil antropométrico y patrón de actividad física. Grupo del Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud. (Citado 2020 Sep 11) [\[Google\]](#)
7. International Society for the Advancement of Kinanthropometry - ISAK. International Standards for Anthropometric Assessment. Australia: ISAK.2002 (Citado 2021 Sep 25) [\[Google\]](#)
8. Martin A, Spents L, Drinkwater D, Clarys J. Anthropometric estimation of muscle mass in men. Med Sci Sports Exc. 1990; 22: 729-33. [\[Google Scholar\]](#)
9. Martin A, Ross W, Drinkwater D, Clarys J. Predicción sobre el tejido adiposo corporal mediante la técnica de pliegues cutáneos: suposiciones y evidencia cadavérica. Actualización en Ciencias del Deporte. 1993;1: 27-34 [\[Google Scholar\]](#)
10. Porta J, González J, Galiano D, Tejedo Am. Valoración de la composición corporal. Análisis crítico y metodológico. Parte II. Car News. 1995; 8:4-13
11. Méndez Castellano H, Méndez MC. Estratificación social y biología humana: método Graffar modificado / Social stratification and human biology: Graffar's modified method. Arch. Venez. Pueric. Pediatr.1986;49: 93-104. [\[Google Scholar\]](#)
12. Méndez-Castellano H. Sociedad y estratificación: Método Graffar-Méndez Castellano. Ediciones Fundacredesa, Caracas. 1994 [\[Google Scholar\]](#)
13. Centros para el Control y la Prevalencia de Enfermedades (CDC). El índice de masa corporal para adultos. 15 de mayo de 2015. (Citado 2021 Ago 26) [\[Google Scholar\]](#)
14. Bauce G. Three indicators for overweight and obesity: BMI, CC and P/CC-index in children and adolescents: Pilot study. MOJ Biol Med. 2018; 3: 120-5. [\[Google Scholar\]](#)
15. Bauce GJ, Moya-Sifontes MZ. Relación entre porcentaje de grasa corporal y otros indicadores antropométricos de obesidad en adultos con hígado graso. Rev Digit Postgrado. 2019; 8(1) [\[Google Scholar\]](#)
16. Secretaría de Salud. Programa de salud del adulto y del anciano. Toma de medidas clínicas y antropométricas en el adulto y el adulto mayor. Manual de Procedimientos. México, 2002. (Citado 2021 Ago 17) [\[Google Scholar\]](#)
17. Vasques AC, Rosado L, Rosado G, Ribeiro RdeC, Franceschini S, Geloneze B. Indicadores antropométricos de resistencia a la insulina. Arq Bras Cardiol 2010; 95: e14-e23. [\[Google Scholar\]](#)
18. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco T, Shamah-Levy R, Rojas S, Villalpando-Hernández M, Hernández-Ávila J, Sepúlveda-Amor J. 2006. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública. [\[Google scholar\]](#)
19. Rosales RY. Antropometría en el diagnóstico de pacientes obesos: una revisión. Nutr Hosp. 2012; 27: 1803-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
20. Hott Novoa M. Texto-Guía de evaluación del estado nutricional. Universidad de Tarapacá. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Kinesiología y Nutrición. Arica, 2014. [\[Google\]](#)
21. Mantilla S.C., Gomez-Conesa A. El cuestionario internacional de actividad física (IPAQ). Rev Iberoam Kinesal. 2007; 10: 48-52. [\[Google scholar\]](#)
22. Chiapello JA, Said Rucker PB, Flor H, Espíndola-Markowsky ME. Circunferencia abdominal en estudiantes universitarios. UNNE. Comunicaciones científicas y tecnológicas, 2006. Argentina. [\[Google\]](#)
23. van der Kooy K, Leenen R, Seidell JC, Deurenberg P, Visser M. Abdominal diameters as indicators of visceral fat: comparison between magnetic resonance imaging and anthropometry. Br J Nutr. 1993; 70: 47-58. doi: 10.1079/bjn19930104. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
24. Moreno González M I. Circunferencia de cintura: una medición importante y útil del riesgo cardiometabólico. Rev Chil Cardiol. 2010; 29: 85-7. [\[Google scholar\]](#)
25. Ponce de León G, Ruiz Esparza Cisneros J, Magaña Rosas A, Arizona Amador B, Mayagoitia Witrón J de J. Obesidad y factores de riesgo en estudiantes del área de la salud de la Universidad Autónoma de Baja California, Mexicali. [\[Google scholar\]](#)
26. León Ariza HH, Torres Pazmiño AM, Arias Padilla L, Zea Robles AC. Análisis del índice de masa corporal, porcentaje de grasa y somatotipo en estudiantes universitarios de primer semestre, Revista de Investigación: Cuerpo, Cultura y Movimiento. 2012; 2: 37-49. [\[Google scholar\]](#)
27. Cordero R, Casañas R, Rodríguez A, Oporto P, Rendón G, Zapata J, García Avendaño P. Descripción de factores de riesgo para enfermedades crónicas no transmisibles en estudiantes de la Universidad Central de Venezuela, 2013.

- Avan Biomed. 2016; 5: 149-59. [\[Google scholar\]](#)
28. Colón M, Añez R, González R, Morillo J, Rojas J, Bermúdez V. Prevalencia de obesidad y sobrepeso y su asociación con la actividad física en estudiantes universitarios de reciente ingreso de la Escuela de Medicina de la Universidad del Zulia. *Diabetes Internacional*. 2013; 1. [\[Google scholar\]](#)
29. Ruiz Coca N, Lazo-Herrera LA, González-Guerrero L, Ricardo-Barrero MG, Sánchez-Hechavarría ME. Indicadores antropométrico-nutricionales en la estratificación de riesgo cardiovascular en una población adulta. *Rev Ciencias Méd Pinar del Río*. 2019; 23. [\[Google scholar\]](#)
30. Trujillo-Hernández B, Vásquez C, Almanza-Silva JR, Jaramillo-Virgen ME, Mellin-Landa TE, Valle-Figueroa OB, Pérez-Ayala R, Millán-Guerrero RO, Prieto-Díaz-Chávez E, Newton-Sánchez O. Frecuencia y factores de riesgo asociados a sobrepeso y obesidad en universitarios de Colima, México. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2010;12 :197-207. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
31. Bojórquez-Díaz CI, Castro-Robles AI, Mejía-León ME, Díaz-López KdJ, Quintana-López VA. Asociación del índice de masa corporal y relación cintura/estatura con la presión arterial como factor de riesgo metabólico en estudiantes universitarios. *Arch Latinoam Nutr* 2021; 71: 178-88. [\[Google scholar\]](#)
32. Martínez Montaña María de Lurdez, Blázquez Gutiérrez María Elena, Hernández Hernández María Elena, López Moreno Patricia, Ortiz Bueno Angélica María, García Ashuin Kammar, Calderón Ibarra Elsa, Delgado Romero Javier, García Cruz Sandra Patricia. Índice cintura-talla: prueba para valoración de riesgo cardiovascular y diagnóstico del síndrome metabólico. *Revista Cubana de Medicina*. 2017; 56: 109-18. [\[Google scholar\]](#)
33. Cuevas-Guajalbo L, Martínez-Correa JL, Guillen-Cadena DM. Índices de Masa Corporal y Cintura/Cadera en Estudiantes de Enfermería. *Desarrollo Cientif Enferm*. 2009; 17. [\[Google scholar\]](#)
34. Corvos-Hidalgo CA. Porcentaje de grasa e índice cintura-cadera como riesgo de salud en universitarios. *Multiciencias*. 2011; 11: 303 -9. [\[Google scholar\]](#)
35. Bauce G, Moya-Sifontes M. Índice Peso Circunferencia de Cintura como indicador complementario de sobrepeso y obesidad en diferentes grupos de sujetos. *Rev Digit Postgrado*. 2020; 9: e195. doi: 10.37910/RDP.2020.9.1.e19. [\[Google scholar\]](#)
36. Lopategui Corsino E. Experimento de Laboratorio. Determinación de la razón cintura cadera. [\[Google\]](#)
37. Villca Villegas JL, Chávez-Soliz H, Roscío Mamani-Ortiz Y, Arévalo-González M R. Correlación y concordancia de los índices circunferencia/cintura y circunferencia/talla con el índice de masa corporal. *Gac Med Bol* 2019; 42 [\[Google scholar\]](#)

**Como citar este artículo.** Bauce GJ, Moya-Sifontes MZ. Relación entre el IMC y otros indicadores de riesgo de obesidad en estudiantes universitarios *Avan Biomed* 2022; 11: 44-53.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-qr.com/PJD603A>



## Tumor de saco vitelino puro testicular en paciente pediátrico (*Testicular pure yolk sac tumor in a pediatric patient*)

Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1</sup>  

<sup>1</sup>Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 16 de Mayo de 2022.

Aceptado: 08 de Agosto de 2022.

Publicado online: 15 de Septiembre de 2022.

[CASOCLÍNICO]

PII: S2477-9369(22)11006-CC

### Resumen(español)

El tumor del saco vitelino puro es la neoplasia de células germinativas testiculares malignas más frecuentes en la edad pediátrica. Se presenta un caso de tumor de saco vitelino puro testicular en paciente pediátrico. Paciente masculino de 3 años quien presentó aumento de volumen escrotal, indoloro, de consistencia dura e inicio insidioso. Se observó aumento de volumen escrotal con tumor único, duro, ovoide, indoloro de consistencia firme y poco móvil. Los valores séricos de alfafetoproteína estaban elevados. La evaluación ecográfica demostró aumento de volumen del testículo derecho con tumoración homogénea. La resonancia magnética mostró tumor en testículo derecho de gran tamaño, vascularizada, bien definida y heterogénea. Durante la cirugía se observó que el testículo derecho estaba ocupado por tumor bien delineado de consistencia dura y algunos elementos quísticos que estrechamente adherida a las estructuras vecinas. Los hallazgos llevaron al diagnóstico de tumor de saco vitelino puro testicular derecho. En general, el tumor del saco vitelino puro aparece como una lesión testicular asintomática en pacientes pediátricos. La mayoría de los casos pediátricos son diagnosticados en estadio I, por lo que la orquiectomía radical es terapéutica. La quimioterapia solo está indicada en casos con metástasis o en recurrencias.

### Palabras clave(español)

*Tumor del saco vitelino puro; Tumores testiculares; Neoplasia de células germinales.*

### Abstract(english)

Pure yolk sac tumor is the most common malignant testicular germ cell neoplasm in pediatric age. A case of a pure yolk sac tumor of testicle in a pediatric patient is presented. A 3-year-old male patient who presented painless scrotal volume increase, hard consistency and insidious onset. Increased scrotal volume with a single, hard, ovoid, painless tumor of firm consistency and little mobile was observed. Serum alpha-fetoprotein values were elevated. Ultrasound evaluation showed an increase in volume of right testicle with a homogeneous tumor. Magnetic resonance imaging showed a large, vascularized, well-defined and heterogeneous tumor in right testicle. During surgery, it was observed that the right testicle was occupied by a well-delineated tumor of hard consistency and some cystic elements that closely adhered to neighboring structures. Findings led to diagnosis of a pure yolk sac tumor of right testicle. In general, the pure yolk sac tumor appears as an asymptomatic testicular lesion in pediatric patients. Most pediatric cases are diagnosed in stage I, so radical orchiectomy is therapeutic. Chemotherapy is only indicated in cases with metastases or recurrences.

## Keywords(english)

Pure yolk sac tumor; Testicular tumors; Germ cell neoplasm.

### Introducción

El tumor del saco vitelino (también conocido como tumor endodérmico primitivo o del seno endodérmico) es una variante histológica de los tumores de células germinales no seminomatosos. Pueden aparecer en pacientes de ambos sexos en ovarios, testículos y otras partes del cuerpo (1). Es una lesión neoplásica rara en la edad pediátrica, con una incidencia estimada de 0,9 por cada 100.000 niños menores 15 años y representan aproximadamente 70%-80% de los tumores testiculares malignos en ese grupo etario (2). Su principal característica es la secreción aumentada de alfafetoproteína, por lo cual representa un marcador serológico tumoral de importancia para el diagnóstico y el seguimiento postoperatorio (3). Se presenta un caso de tumor de saco vitelino puro testicular en paciente pediátrico.

### Caso clínico

Se trata de paciente masculino de 3 años quien fue llevado a consulta por presentar aumento de volumen en la región escrotal, indoloro de consistencia dura e inicio insidioso de aproximadamente 2 semanas de evolución. Los familiares negaban antecedentes de traumatismos en la región, criptorquidia, hinchazón o atrofia testicular. También negaban antecedentes familiares de síndrome del conducto de Mülleriano persistente o tumores testiculares.

Al examen físico estaba en buenas condiciones generales con signos vitales dentro de límites normales. El abdomen estaba blando, depresible y no doloroso sin evidencia de tumores o visceromegalias. Se observó aumento de volumen escrotal con tumor único, duro, ovoide, indoloro de aproximadamente 7 centímetros de diámetro de consistencia firme y poco móvil. El testículo izquierdo estaba normal a la palpación sin evidencia de signos de feminización. El resto del examen físico estaba dentro de límites normales.

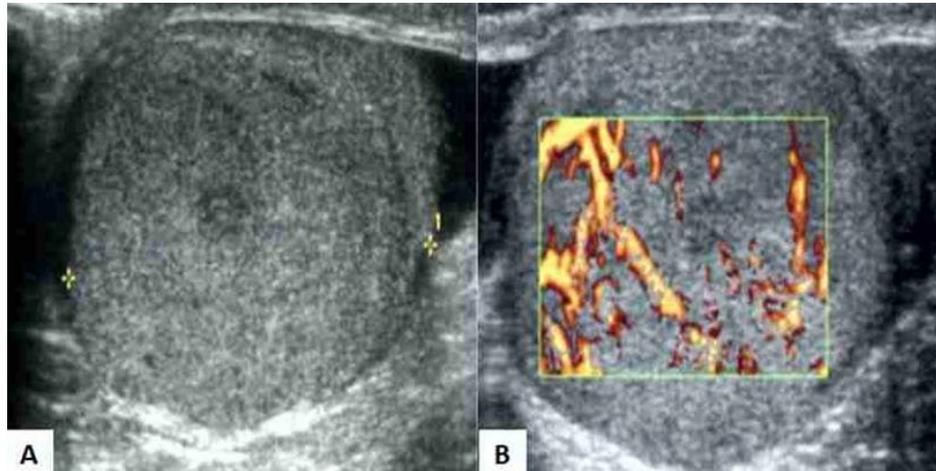
Las pruebas de laboratorio para hematología, función renal y hepática, examen de orina, electrolitos y pruebas de coagulación estaban dentro de límites normales. Los valores séricos de alfafetoproteína estaban elevados (3710 ng/mL; valor normal 0,6 a 6,7 ng/mL) mientras que las concentraciones de gonadotropina coriónica humana (1,61 mIU/mL; valor

menor de 5 mIU/mL), deshidrogenasa láctica (165 UI/L; Valor normal de 150 a 500 UI/L) y antígeno carcinoembrionario (1,2 ng/mL; valor normal: 0 a 2,5 ng/mL) estaban dentro de límites normales. Los valores de testosterona normal también estaban normales (5,5 ng/dL; valor normal 2 a 20 ng/dL).

La evaluación ecográfica demostró aumento de volumen del testículo derecho con tumoración homogénea e isoecoico con el testículo y los tejidos circundantes y eco-estructura rugosa con linfadenopatías inguinales reactivas. La evaluación Doppler demostró flujo hiper-vascular con baja resistencia del tumor (figura 1). Las imágenes de resonancia magnética mostraron aumento testicular derecha con una estructura difusa de gran tamaño, vascularizada, bien definida y heterogénea de densidad de tejido blando hipointensa en la imagen ponderada en T1 e hiperintensa en la imagen ponderada en T2 (figura 2). La biopsia con aguja fina guiada por ecografía fue positiva para células malignas y posible diagnóstico de tumor germinal. Las imágenes de la tomografía toracoabdominal no mostraron imágenes sospechosas de metástasis ni linfadenopatías. El paciente fue programado para cirugía.

Durante la intervención se observó que el testículo derecho estaba en posición normal con lesión bien delineada de consistencia dura y algunos elementos quísticos que estaban limitados al testículo derecho estrechamente adherida a las estructuras vecinas (figura 3). La biopsia por congelación demostró que era un tumor testicular de saco vitelino. No se observaron estructuras persistentes del conducto de Müller ni linfadenopatías en el área quirúrgica. Se realizó orquiectomía radical con ligadura alta del cordón espermático para reseca la tumoración en su totalidad.

La evaluación anatomopatológica macroscópica demostró tumor globular sólido con algunas áreas mixoides acompañada por el epidídimo y cordón espermático. El examen histopatológico demostró células neoplásicas dispuestas en patrones microquístico - reticular, mixomatoso, alveolar-glandular y papilar en grupos sueltos rodeadas de material metacromático. Estas células eran grandes con núcleos atípicos de tamaño mediano - grande con nucléolos predominantes formando cuerpos de Schiller-Duval que imitaban parcialmente estructuras papilares. El material mucoide de fondo demostró la



**Figura 1.** Imagen ecográfica de la lesión. **A)** Tumor testicular sólido, homogéneo e isoecoico con el testículo. **B)** La evaluación Doppler demostró flujo hipervascular de baja resistencia.

presencia de glóbulos hialinos intra-citoplásmicos y extra-celulares que fueron positivos a la coloración ácido peryódico-Schiff positivo y negativos a diastasa. También se observaron áreas de necrosis y hemorragia. La coloración por inmunohistoquímica de las células tumorales individuales fue positiva para alfafetoproteína y pancitoqueratina con zonas positivas para fosfatasa alcalina similar a la placentaria (figura 4). En cambio, fueron negativas para CD30, antígeno de membrana epitelial, gonadotropina coriónica y antígeno carcinoembrionario, descartando carcinoma embrionario y coriocarcinoma. El índice de proliferación Ki-67 fue de 30%. El epidídimo, cordón espermático y ganglios linfáticos inguinales estaban libres de tumor. Los hallazgos llevaron al diagnóstico de tumor de saco vitelino puro testicular.

La recuperación postoperatoria transcurrió sin complicaciones y el paciente fue dado de alta a los 5 días. Los valores de alfafetoproteína disminuyeron hasta la normalidad (5,7 ng/mL) 2 meses después de la cirugía. Durante los 12 meses de seguimiento no ha presentado evidencia de recurrencia del tumor. Durante este período, los valores de alfafetoproteína han permanecido dentro de valores normales

### Discusión

Los tumores del saco vitelino son lesiones neoplásicas malignas derivados de células germinales primitivas similares al tejido mesenquimatoso del saco vitelino, alantoides y mesénquima extraembrionaria (4,5). Su etiología es desconocida, pero algunos



**Figura 2.** Imágenes de resonancia magnética mostraron aumento testicular derecha con una estructura difusa de gran tamaño, vascularizada, bien definida y heterogénea de densidad de tejido blando.

investigadores sugieren que la hipermetilación del gen RUNX3 y la sobreexpresión de GATA-4 pueden estar involucradas en la patogenia. También existen evidencias de mutaciones 12pi, aneuploidías y alteraciones del p53 en adultos a diferencia de las observadas en el tipo infantil (6,7).

En los varones, los tumores del saco vitelino testiculares tienen distribución bimodal para el momento de aparición. El primer pico de incidencia en niños menores de 3 años (edad promedio al momento del diagnóstico de 18 meses) y el segundo pico en adultos durante la segunda y tercera décadas de la vida (3,8). Este tumor representa aproximadamente 30% de los tumores de células germinales en niños y generalmente tienen buen pronóstico (3). Comparado el tipo puro que es más común en niños, las variantes en adultos a menudo están combinadas con otros tipos de tumores de células germinales (por ejemplo, seminoma, teratoma y carcinoma embrionario) (1,9).

El diagnóstico de estos casos depende de la historia clínica, examen físico, estudios por imágenes y marcadores tumorales. Los pacientes con tumores del saco vitelino presentan sintomatología diversa e inespecífica, dependiendo de la ubicación. El tumor o hinchazón escrotal indolora es común en niños. Estos tumores testiculares tienen crecimiento rápido y las metástasis son poco comunes en los niños, ya que ocurren en solo 10% de los casos (10).

Los hallazgos ecográficos del tumor de saco vitelino van desde focos ecogénicos o áreas hipoecoicas y lesiones heterogéneas hasta microlitiasis y calcificaciones. En las imágenes de tomografía computada y resonancia magnética aparecen como

lesión sólido-quística con hemorragia intratumoral. Los marcadores tumorales séricos, como alfafetoproteína, gonadotropina coriónica y testosterona, tienen un papel fundamental tanto para el diagnóstico como en el seguimiento postoperatorio. La mayoría de estos tumores producen grandes cantidades de alfafetoproteína, lo que ayuda a evaluar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, este no es un marcador tumoral específico, ya que tiene baja sensibilidad (alrededor del 60%) y puede ser positivo en otros tipos de neoplasias (11).

La evaluación histopatológica de los tumores de saco vitelino demuestra que son lesiones sólidas de color amarillo-grisáceo con apariencia mucoides y evidencia de necrosis, cambios quísticos y hemorragias en la superficie. Al examen microscópico, tienen células tumorales primitivas de diferentes tipos histológicos, incluyendo microquístico / reticular, papilar, polivesicular, glandular, intestinal, endometroide, tubular y hepatoide. Los tumores con un patrón histológico único son extremadamente raros, el patrón microquístico reticular es el tipo más común (12). Los cuerpos de Schiller-Duval tienen apariencia de estructura glomerular con núcleos fibrovasculares, así como eosinófilos intra- y extra-celulares que son fundamentales para realizar el diagnóstico. No obstante, estos solo están presentes en 50% - 75% de los casos del tipo papilar (8).

La tinción inmunohistoquímica respalda el diagnóstico, ya que la mayoría de los tumores son positivos para alfafetoproteína (11). Sin embargo, en los tumores mixtos, los resultados histológicos pueden ser negativos, ya que las células neoplásicas pueden estar



**Figura 3.** Imagen macroscópica del tumor de saco vitelino puro testicular derecho con cordón espermático.

limitados a pequeños focos malignos dentro de un tumor mayor y presentar escasa positividad para alfafetoproteína, además de la tinción desigual de todo el tejido (7). En estos casos, otras tinciones, como citoqueratina, SALL4 y fosfatasa alcalina placentaria, son útiles para el diagnóstico en la mayoría de los casos (13).

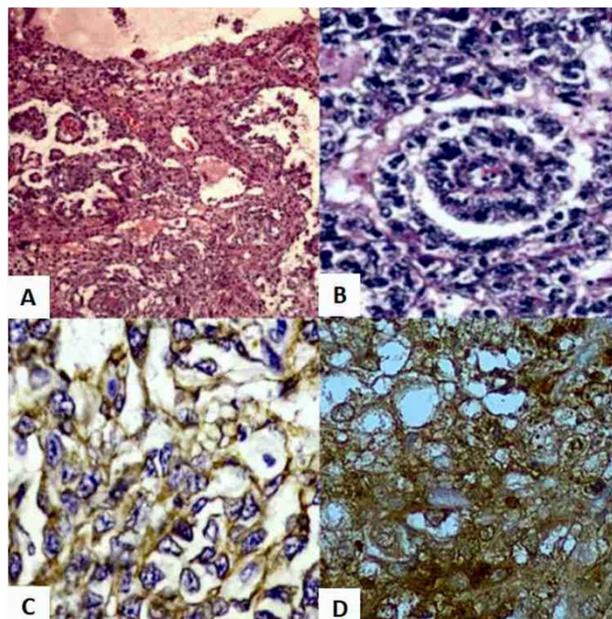
Los diagnósticos diferenciales del tumor del saco vitelino incluyen: carcinoma de células claras, tumor de células de Sertoli-Leydig, tumor de células de la granulosa juvenil, disgerminoma / seminoma, carcinoma embrionario, sarcoma granulocítico, melanoma y linfoma (14).

Los tumores del saco vitelino pueden ser mortales y su tratamiento depende del estadio y edad del paciente al momento del diagnóstico. La mayoría de los niños presentan enfermedad en estadio I. La mayoría de los casos son tratado con orquiectomía inguinal radical con disección de los ganglios linfáticos locales que es curativa en la mayoría de los casos. El tratamiento con cisplatino, etopósido y bleomicina ha mostrado buena respuesta y reduce la tasa de recaídas en la mayoría de los pacientes. Los pacientes pediátricos con metástasis o recidiva pueden tratarse con esta combinación de agentes quimioterapéuticos con éxito (15).

La edad en el momento del diagnóstico no es un factor pronóstico, pero el aumento de los valores

séricos de alfafetoproteína tiene valor pronóstico para los tumores del saco vitelino. Las neoplasias malignas en etapa temprana evolucionan mejor comparado con aquellos en etapas tardías. El seguimiento postoperatorio debe hacerse con las determinaciones séricas de la alfafetoproteína y estudios por imágenes cada 4 – 6 meses durante el primer año (14). La metástasis suele ocurrir sólo por diseminación linfática en adultos, a diferencia de la diseminación linfática y hematogena en pacientes pediátricos (4). Además, pueden aparecer metástasis a distancia en pacientes asintomáticos hasta etapas avanzadas. La quimioterapia está indicada si los valores de alfafetoproteína aumentan después de la cirugía sin evidencia de tumor en los estudios por imágenes (2).

En conclusión, el tumor de saco vitelino puro testicular tiene pronóstico favorable en pacientes pediátricos. Las concentraciones séricas de alfafetoproteína pueden ayudar en el diagnóstico, pero son muy útiles para el seguimiento de la respuesta al tratamiento. La orquiectomía inguinal radical es adecuada para los pacientes pediátricos con tumores en estadio I, si las concentraciones séricas de alfafetoproteína regresan a valores normales luego de la cirugía. La quimioterapia combinada debe utilizarse en casos de recidiva tumoral o metástasis.



**Figura 4.** Imágenes histopatológicas del tumor de saco vitelino puro testicular. Coloración hematoxilina-eosina. **A)** Células neoplásicas que proliferan con patrón de crecimiento microcístico-reticular. Coloración hematoxilina-eosina. **B)** Cuerpos de Schiller-Duval que imitan parcialmente estructuras papilares. **C)** Inmunotinción positiva difusa para citoqueratina. **D)** Inmunotinción positiva para alfafetoproteína.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Janugade H, Monteiro J, Gouda S. Pure yolk sac tumour, post-pubertal type, arising from cryptorchid testes. *BMJ Case Rep.* 2019; 12: e229541. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
2. Ronchi A, Cozzolino I, Montella M, Panarese I, Zito Marino F, Rossetti S, Chieffi P, Accardo M, Facchini G, Franco R. Extragonadal germ cell tumors: Not just a matter of location. A review about clinical, molecular and pathological features. *Cancer Med.* 2019; 8 : 6832-6840. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
3. Maizlin II, Dellinger M, Gow KW, Goldin AB, Goldfarb M, Nuchtern JG, Langer M, Vasudevan SA, Doski JJ, Raval MV, Beierle EA. Testicular tumors in prepubescent patients. *J Pediatr Surg.* 2018; 53(9): 1748-1752. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
4. Zhu F, Wang L, Zhai X. Primary mediastinal yolk sac tumor: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020; 13: 2772-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
5. van den Akker M, Vervloessem D, Huybrechs A, Declercq S, van der Werff Ten Bosch J. Yolk sac tumor in the abdominal wall of an 18-month-old girl: a case report. *J Med Case Rep.* 2017; 11: 47. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
6. Kato N, Tamura G, Fukase M, Shibuya H, Motoyama T. Hypermethylation of the RUNX3 gene promoter in testicular yolk sac tumor of infants. *Am J Pathol.* 2003; 163: 387-91. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
7. Siltanen S, Anttonen M, Heikkilä P, Narita N, Laitinen M, Ritvos O, Wilson DB, Heikinheimo M. Transcription factor GATA-4 is expressed in pediatric yolk sac tumors. *Am J Pathol.* 1999; 155: 1823-1829. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
8. Shah JP, Kumar S, Bryant CS, Ali-Fehmi R, Malone JM Jr, Deppe G, Morris RT. A population-based analysis of 788 cases of yolk sac tumors: A comparison of males and females. *Int J Cancer.* 2008; 123: 2671-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
9. Baraban EG, Cooper K. Pathogenesis of testicular germ cell neoplasia: A conceptual approach. *Adv Anat Pathol.* 2019; 26: 241-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
10. Lin X, Wu D, Zheng N, Xia Q, Han Y. Gonadal germ cell tumors in children: A retrospective review of a 10-year single-center experience. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e7386. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
11. Gong W, Su Y, Liu A, Liu J, Sun D, Jiang T, Xiang J, Chi C, Sun P. Clinical characteristics and treatments of patients with alpha-fetoprotein producing gastric carcinoma. *Neoplasma.* 2018; 65: 326-330. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
12. Ye YL, Zheng FF, Chen D, Zhang J, Liu ZW, Qin ZK, Zhou FJ. Relapse in children with clinical stage I testicular yolk sac tumors after initial orchiectomy. *Pediatr Surg Int.* 2019; 35: 383-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
13. Shojaei H, Hong H, Redline RW. High-level expression of divergent endodermal lineage markers in gonadal and extra-gonadal yolk sac tumors. *Mod Pathol.* 2016; 29: 1278-88. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
14. Wang R, Li J, Xu D, Li R, Gong P. Dynamic change in serum alpha-fetoprotein level predicts treatment response and prognosis of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99: e23326. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
15. Zhang GY, Zhang R, Wu LY, Li B, Li SM. Neoadjuvant Bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) chemotherapy in the treatment of extensively advanced yolk sac tumors: A single center experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2018; 28: 713-720. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)

Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-qr.com/S2mQap0>

**Como citar este artículo:** Reyna-Villasmill E. Tumor de saco vitelino puro testicular en paciente pediátrico *Avan Biomed.* 2022; 11: 54-59



## Obstrucción intestinal aguda debida a hernia iatrogénico del ligamento falciforme (*Intestinal obstruction due to iatrogenic hernia of the falciform ligament*)

Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1</sup>  

<sup>1</sup> Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 12 de Junio de 2022.

Aceptado: 07 de Septiembre de 2022.

Publicado online: 15 de Octubre de 2022.

[CASOCLÍNICO]

PII: S2477-9369(22)11007-CC

### Resumen(español)

La obstrucción intestinal causada por hernias internas es muy rara y retraso en el diagnóstico oportuno y tratamiento inmediato puede suponer un riesgo para los pacientes. La hernia interna por un defecto iatrogénico en el ligamento falciforme es extremadamente rara, ya que su incidencia varía entre 0,2 - 2% de todas las hernias internas y es una causa excepcional de obstrucción intestinal. Carece de sintomatología específica, pero debe considerarse en aquellos pacientes con antecedentes de cirugías laparoscópicas (colecistectomía o funduplicatura gástrica). Los estudios por imágenes son poco útiles en el diagnóstico preoperatorio, por lo que el diagnóstico definitivo se realiza con mayor frecuencia durante la cirugía. La cirugía de urgencia está indicada para corregir la hernia y realizar la resección del asa intestinal dependiendo de su vitalidad. El cierre adecuado o la apertura del defecto durante la laparoscopia es clave para evitar la aparición de la hernia interna. Se presenta un caso de obstrucción intestinal aguda debida a hernia iatrogénico del ligamento falciforme.

### Palabrasclave(español)

*Hernia del ligamento falciforme; Obstrucción intestinal; Hernia interna; Defecto iatrogénico.*

### Abstract(english)

Intestinal obstruction caused by internal hernias is very rare, and delay in timely diagnosis and immediate treatment may pose a risk to patients. Internal hernia due to an iatrogenic defect in the falciform ligament is extremely rare, since its incidence varies between 0.2 - 2% of all internal hernias and is an exceptional cause of intestinal obstruction. It lacks specific symptomatology but should be considered in patients with a history of laparoscopic surgery (cholecystectomy or gastric fundoplication). Imaging studies are not very useful in preoperative diagnosis, so the definitive diagnosis is most often made during surgery. Emergency surgery is indicated to correct the hernia and resect the intestinal loop depending on its vitality. Adequate closure or opening of the defect during laparoscopy is key to avoiding the occurrence of internal hernia. A case of acute intestinal obstruction due to iatrogenic hernia of the falciform ligament is presented.

### Keywords(english)

*Falciform ligament hernia; Intestinal obstruction; Internal hernia; Iatrogenic defect.*

### Introducción

Las causas más comunes de obstrucción y estrangulación intestinal son las adherencias intra-abdominales y las hernias externas (1). Las hernias internas son poco frecuentes, ya que representan 2% de todas las causas de obstrucción intestinal (1,2). La hernia a través del ligamento falciforme es excepcional, produce en la mayoría de los casos obstrucción intestinal y generalmente es diagnosticada de forma transoperatoria (3). El aumento de frecuencia de realización de cirugías laparoscópicas ha llevado al aumento en su incidencia. El retraso en el diagnóstico y tratamiento puede suponer un riesgo para los pacientes (4). Se presenta un caso de obstrucción intestinal aguda debida a hernia iatrogénico del ligamento falciforme.

### Caso clínico

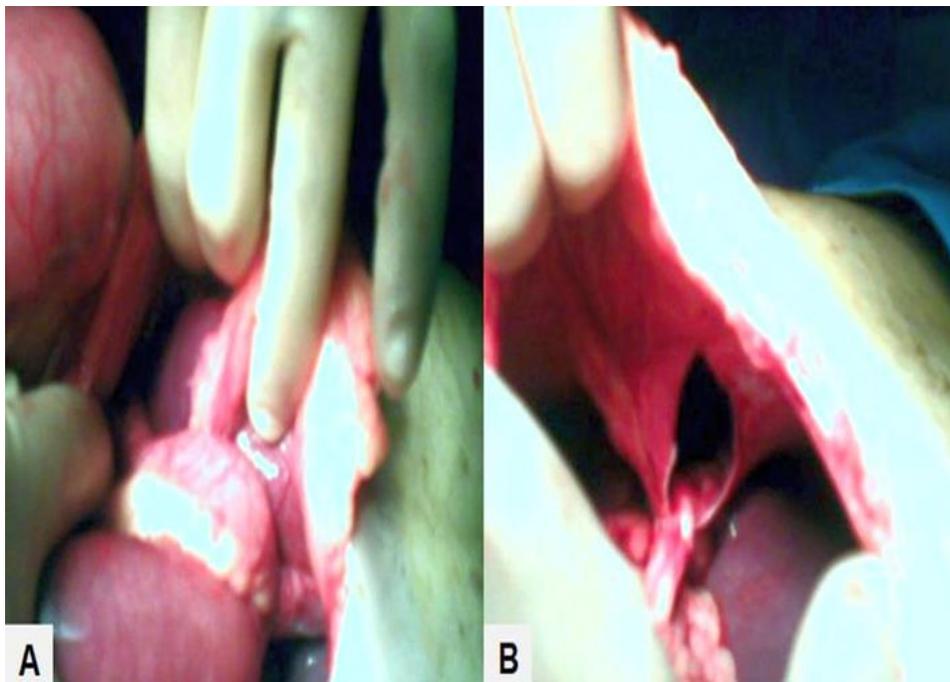
Se trata de paciente femenina de 41 años de edad, quien consultó por presentar dolor epigástrico de moderada a fuerte intensidad, con periodos de acalmias y que se reflejaba a hipocondrio derecho, acompañado de náuseas, vómitos, inicialmente de contenido alimenticio y luego biliosos, y distensión abdominal de 3 días de evolución. Refería antecedentes de colecistectomía laparoscópica electiva por litiasis

biliar, sin complicaciones postoperatorias, 4 días antes del inicio de los síntomas.

La exploración general mostró moderada palidez cutáneo-mucosa, frecuencia cardiaca de 105 latidos/minuto, presión arterial de 106/60 mm de Hg y frecuencia respiratoria de 20 respiraciones/minuto. La exploración abdominal demostró cicatriz en hipocondrio derecho, distensión abdominal con sensibilidad marcada en epigastrio e hipocondrio derecho. Los ruidos hidroaéreos estaban presentes pero disminuidos en la zona epigástrica. Los orificios herniarios estaban libres y la exploración rectal demostró que la ampolla estaba vacía. El resto del examen físico estaba dentro de límites normales.

Las pruebas de laboratorio mostraron aumento del conteo de leucocitos (15.400 x mL), neutrofilia (76%), proteína C reactiva (57 mg/L) y lactato deshidrogenasa elevadas (150 UI/L). La radiografía abdominal de pie sin preparación mostró asas intestinales distendidas en región epigástrica con múltiples niveles hidroaéreos, lo que indicaba una obstrucción intestinal aguda. Por otra parte, la radiografía de tórax no mostró alteraciones.

La paciente fue tratada inicialmente en forma conservadora con sonda nasogástrica para drenaje gastrointestinal, líquidos endovenosos, antiespasmódicos y analgésicos sin mejoría clínica. Debido al agravamiento de la sensibilidad abdominal, se



**Figura 1.** A) Presencia de asas intestinales a través del defecto iatrogénico del ligamento falciforme. B) Defecto iatrogénico del ligamento falciforme.

decidió realizar laparotomía exploratoria de urgencia. Durante la intervención se encontró asa intestinal distendida de 10 cm del yeyuno con estasis venosa, incluida a través de defecto iatrogénico en el ligamento falciforme hepático, de aproximadamente 3 centímetros, causante de la obstrucción intestinal mecánica aguda y estrangulamiento vascular. Se procedió a reducir la hernia con suavidad. El ligamento falciforme fue seccionado en toda la longitud de su inserción infra-diafragmática para evitar recidivas. La paciente se recuperó sin complicaciones y fue dada de alta al tercer día del postoperatorio.

## Discusión

La hernia interna es la protrusión patológica de vísceras huecas abdominales a través de un orificio natural o artificial dentro de la cavidad peritoneal. Son una causa poco frecuente de obstrucción intestinal aguda en adultos, ya que la incidencia varía entre 0,2 - 2% (5, 6). Según el tipo de orificio herniario, pueden clasificarse en tres categorías: A) a través del hiato de Winslow como la hernia del foramen epiploico, B) a través de la fosa peritoneal como hernia paracecal y paraduodenal, y C) a través de una apertura artificial en mesenterio o ligamentos peritoneales como hernia del ligamento falciforme y del ligamento ancho (7).

El ligamento falciforme hepático no tiene un origen embrionario, es más bien una reflexión peritoneal de la pared abdominal superior que va desde la región umbilical hasta el hígado, y tiene al ligamento redondo en su borde libre. (1). Las hernias a través del ligamento falciforme son excepcionales y representan 0,1% - 0,3% de todas las hernias internas (8). Se producen por malformaciones o desarrollo incompleto en pacientes pediátricos (9,10). En los pacientes adultos generalmente es secundaria a un defecto iatrogénico del ligamento falciforme posterior a la colocación de trocates durante colecistectomía y funduplicatura (11). El contenido herniario puede ser asas intestinales, pero tanto el epiplón como el colon derecho también pueden ser parte del contenido (4,8).

La hernia interna por defecto del ligamento falciforme hepático no presenta manifestaciones clínicas específicas. La presentación clínica puede ser aguda con signos de obstrucción intestinal o con sintomatología inespecífica. Algunos autores han propuesto que un signo característico es que el dolor puede aliviarse con la flexión de las rodillas sobre el pecho en la posición supina (12). En la mayoría de los casos, el diagnóstico puede realizarse durante los episodios dolorosos agudos o por los signos de oclusión

intestinal. Sin embargo, rara vez se logra durante el preoperatorio (2,5). Por otra parte, los síntomas pueden imitar aquellos de la úlcera péptica, patologías biliares y angina de pecho (12). Es importante considerar los antecedentes de colecistectomía laparoscópica o funduplicatura gástrica en pacientes con síntomas / signos de obstrucción intestinal (8).

Los estudios por imágenes son inespecíficos. La radiografía abdominal simple o con contraste aporta poca información diagnóstica, principalmente por signos indirectos de obstrucción intestinal. Por el contrario, la tomografía computada abdominal es una prueba útil, ya que permite hacer el diagnóstico preciso en 77% de los casos, con sensibilidad de 63% y especificidad del 76%. Los hallazgos pueden incluir detección de asa intestinal cerrada, identificación del orificio herniario, desplazamiento anormal de las estructuras y vasos circundantes en el orificio y dentro del saco herniario. El hallazgo característico de la hernia falciforme es la presencia de asas intestinales cerradas por delante, ligeramente o entre el hígado y la pared abdominal (13).

En la mayoría de los casos, el diagnóstico es realizado en el momento de la exploración quirúrgica por obstrucción intestinal. La cirugía de urgencia está indicada para corregir la hernia y efectuar la resección del asa intestinal dependiendo de su vitalidad, ya que la mayoría de las hernias del ligamento falciforme producen obstrucción intestinal que requiere resección y anastomosis en casi la mitad de los casos (14). El ligamento falciforme debe ser resecado para evitar recurrencias. El abordaje laparoscópico puede ser útil y ofrece ventajas sobre la laparotomía, pero en casos de distensión abdominal severa puede ser difícil de efectuar (15).

En una época de gran cantidad de cirugías laparoscópicas, las hernias internas pueden evitarse con ligeros ajustes en la técnica, colocando el trocar subxifoideo justo a la derecha de la línea media en la colecistectomía laparoscópica, evitando la lesión iatrogénica del ligamento falciforme. Aunque la lesión se produzca en el ligamento falciforme, la sección completa del, junto con el ligamento redondo, puede evitar la hernia. Finalmente, la extracción del trocar subxifoideo bajo visión directa, y antes de la desinsuflación del neumoperitoneo, puede prevenir la aparición del cuadro clínico (9).

En conclusión, las hernias internas son una causa poco frecuente de obstrucción intestinal aguda. La obstrucción intestinal debida a hernia interna a través de defecto del ligamento falciforme iatrogénico es muy rara. El diagnóstico preoperatorio es difícil y el tratamiento es quirúrgico.

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

## Conflictos de interés

## Referencias

1. Han G, Cheng F, Cao L, Geng L, Liu X, Ding G, Fu T. Internal hernia through hepatic falciform ligament iatrogenic defect in a neonate: A case report and review of the literature. *Afr J Paediatr Surg.* 2021; 18: 114-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Vissers G, Talboom A, Gys B, Desbuquoit D, Komen N, Hubens G. Internal herniation through the falciform ligament of the liver: a case report. *Acta Chir Belg.* 2019; 119: 331-334. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Hasnaoui H, Mouaqit O, Benjelloun EB, Ousadden A, Taleb KA, Bouhaddouti HE. Internal hernia through the falciform ligament: a rare cause of intestinal obstruction. *Pan Afr Med J.* 2019; 32: 48. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Raj Kumar N, Tajudeen M. Strangulated falciform hernia. *Cureus.* 2021; 13: e15898. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Griffin O, Pillay Y. Case series of two falciform ligament incisional hernias and their laparoscopic repair. *J Surg Case Rep.* 2018; 2018: rjy163. doi: 10.1093/jscr/rjy163. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Lanzetta MM, Masserelli A, Addeo G, Cozzi D, Maggialelli N, Danti G, Bartolini L, Pradella S, Giovagnoni A, Miele V. Internal hernias: a difficult diagnostic challenge. Review of CT signs and clinical findings. *Acta Biomed.* 2019; 90: 20-37. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Patel J, Hamed A, Khalil M, El-Bahri J. Congenital internal hernia: Rare cause of acute abdominal pain. *Case Rep Gastroenterol.* 2021; 15: 791-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Dusu K, Dindyal S, Gadhi V. Small bowel obstruction via herniation through an iatrogenic defect of the falciform ligament following laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015; 97: e93-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Macina S, Testa T, Losacco C. Congenital internal hernia through defect in the falciform ligament in adult: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2016; 26: 104-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Portale G, Popescu GO, Parotto M, Cavallin F. Internal hernia after laparoscopic colorectal surgery: an under-reported potentially severe complication. A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2019; 33: 1066-74. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Sykes JA, Norton KI, Bhattacharya N, Stombaugh L. Small bowel obstruction secondary to strangulation through a defect in the falciform ligament after blunt abdominal trauma in a pediatric patient. *Pediatr Emerg Care.* 2010; 26: 436-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Baba K, Uemura K, Sumiyoshi T, Kobayashi T, Kondo Y, Tazuma S, Okano K, Muto T, Tatsumoto N, Takahashi S. Falciform ligament hernia with specific abdominal symptom. *Clin J Gastroenterol.* 2021; 14: 566-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Tepeš M, Kirac I, Glavan E, Doko M. Internal hernias in acute abdomen: Review of literature and report of four cases. *Coll Antropol.* 2015; 39: 475-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Sajjan A, Hakmi H, Griep DW, Sohail AH, Liu H, Halpern D. Herniation through defects in the broad ligament. *JLS.* 2021; 25: e2020.00112. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Plath L, Burger R, Bueter M, Thalheimer A. Two cases of an internal hernia after laparoscopic sigmoid resection. *BMJ Case Rep.* 2022; 15: e249468. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

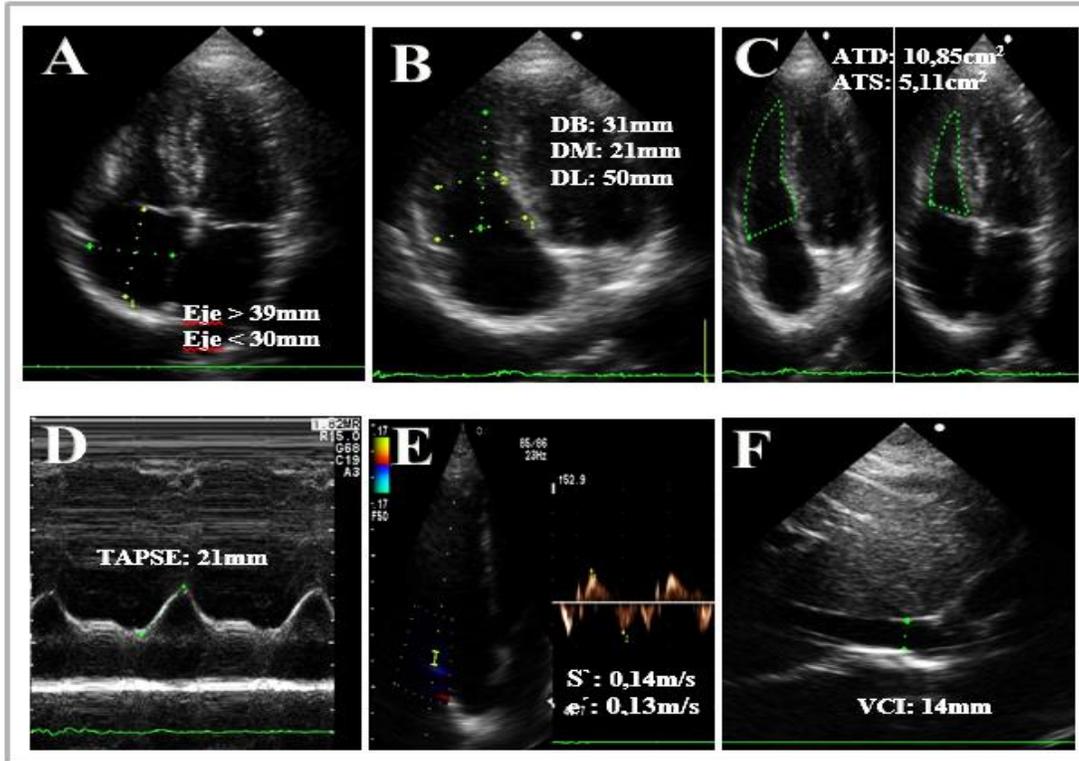


<https://me-qr.com/kVmxHPz>.

**Como citar este artículo:** Reyna-Villasmill E. Obstrucción intestinal aguda debida a hernia iatrogénica del ligamento falciforme (Intestinal obstruction due to iatrogenic hernia of the falciform ligament). *Avan Biomed.* 2022; 11: 60-3

Material suplementario: *Carrero Y, Donis J, González G, Paoli M, Villalta D. Alteración de la función diastólica del ventrículo derecho en Diabetes Mellitus tipo 1: asociación con variables clínicas y bioquímicas. Avanc Biomed 2022; 11: 24-34.*

Figura 1s. Control normal



Grafica 1.- Imágenes Ecocardiográficas de mediciones basales y velocidades del tejido del VD. (A) Diámetro mayor y menor normales de la Aurícula Derecha. (B) Diámetros normales basal, medio y longitudinal del VD. (C) Medición de fracción de acortamiento:  $(ATD - ATS / ATD) * 100 = FA: 52\%$  normal. (D) Excursión sistólica del anillo tricúspideo, a través del modo M, TAPSE: 21mm. (E) Doppler tisular en el anillo tricúspideo lateral, Vel. Sistólica S': 0,14 m/s, y Vel. Onda e': 0,13 m/s. (F) Diámetro de la VCI: 14mm, con colapso normal de la misma > 50%.

Figura 2s. Paciente Diabético Tipo 1

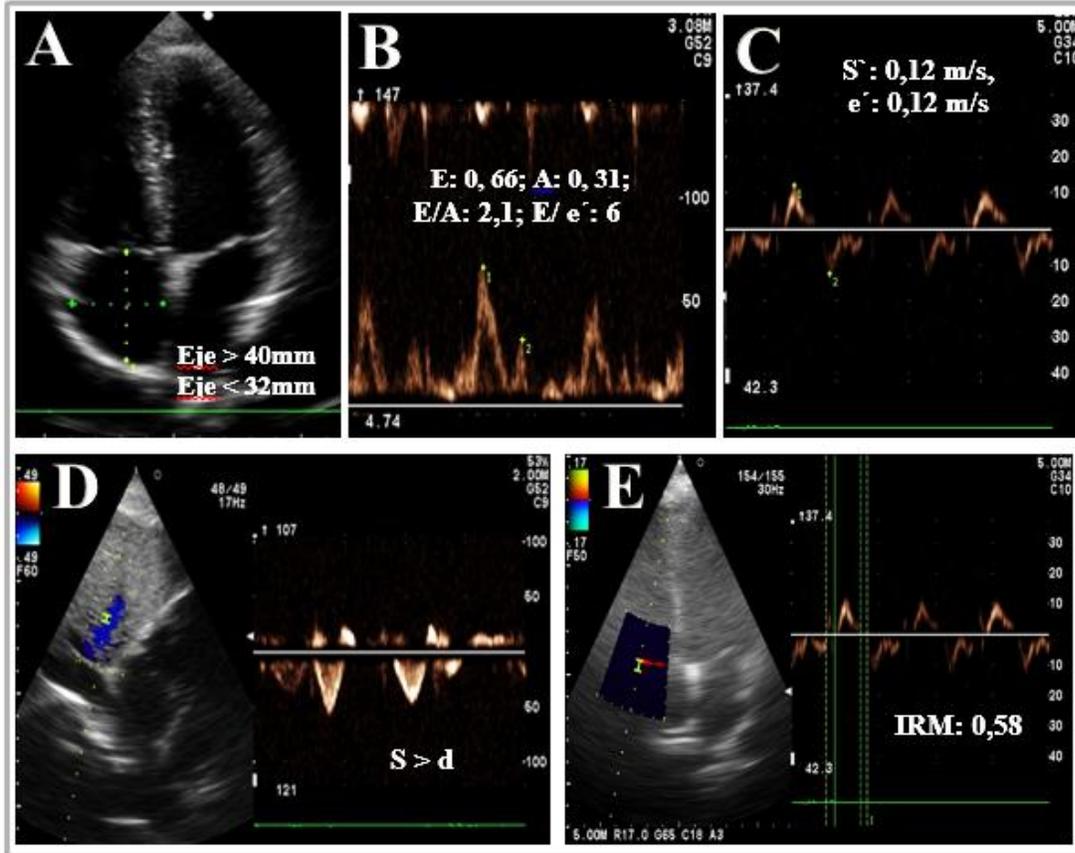


Grafico2.- Imágenes Ecocardiográficas de un paciente Diabético tipo 1, (A) Diámetro mayor y menor de la Aurícula derecha normal; (B) Flujo Trans tricuspídeo: Vel. Onda E: 0,69m/s, Vel. Onda A: 0,32 m/s, E/A: 2,1, E/e': 6,3 correspondiente a Disfunción Diastólica del VD grado II: Patrón Pseudonormal. (C) Doppler tisular en el anillo tricúspideo lateral, Vel. Sistólica S': 0,12 m/s, y Vel. Onda e': 0,12 m/s. (D) Flujo de Venas Hepáticas con predominancia sistólica. D) Índice de Rendimiento Miocárdico anormal 0.58, como medida de función sistólica del VD.

### Instrucciones a los autores

Se aceptan solamente artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de las ciencias biomédicas. Todo trabajo que se desee publicar debe enviarse a la Revista utilizando el correo electrónico: [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com), [avancesbiomedicina.idiclave@gmail.com](mailto:avancesbiomedicina.idiclave@gmail.com), [salmensiham9@gmail.com](mailto:salmensiham9@gmail.com), el mismo debe distribuirse en (4) archivos diferentes identificados de la siguiente manera:

- **Carta al Editor:** debe contener el nombre de todos los autores y sus respectivos correos electrónicos, título del trabajo, descripción corta del trabajo detallando el impacto de los resultados obtenidos, conflictos de interés, el tipo de artículo (Revisiones, Estado actual del problema, Artículos originales, Casos clínicos, Cartas al editor, Comunicaciones rápidas o noveles) y el área (Ciencias Básicas ó Clínicas).
- **Manuscrito:** compuesto por el cuerpo del trabajo en el siguiente orden: primera página con el título, **Autores** con sus direcciones institucionales, **numero Identificador Digital Personal**  **ORCID**, e información del autor de correspondencia; segunda con el resumen; tercera página con el resumen en inglés; cuarta página con el cuerpo del trabajo; referencias; y la última página con las leyendas de las figuras debidamente identificadas. El trabajo puede ser publicado en idioma Inglés o Español. Debe incluir los datos del autor de correspondencia: dirección completa, número telefónico, número de fax, y correo electrónico. El Resumen y Abstract debe ser entre 250 palabras, incluyendo un máximo de 10 palabras clave.
- **Resumen en ingles:** En el caso de los manuscritos en español aceptados, los autores deben enviar una **Certificación del idioma inglés del abstract** en un plazo menor a dos semanas, emitido por la escuela de idiomas de una universidad de reconocida trayectoria del país al que pertenece o de un instituto de reconocimiento internacional.
- **Tablas:** las cuales se enumeran según orden de aparición en números arábigos, en formato sencillo (sin color). Cada una de las tablas debe tener un título breve, y si es necesario aclaratorias se deben hacer como notas al pie de página de la misma. Las unidades de medidas y estadísticas deben ser debidamente identificadas.
- **Figuras:** en formato TIFF de 200 – 300 dpi en resolución CMYK (para impresión). Cada figura ocupa una página del archivo, y la leyenda de ellas deben estar contenidas en el manuscrito.

Los documentos y las tablas deben ser enviados como archivo WORD 2003 compatible (.DOC). Las figuras deben ser enviadas como archivo POWERPOINT 2003 (.PPT). En caso de utilizar figuras, fotos o tablas de una fuente externa, debe ir acompañada de la respectiva carta de autorización de uso.

Tipos de publicación y distribución:

- **Artículo Original:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente, debe ser subtitulada, cuando aplique. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Artículo de Revisión y "estado actual del problema":** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Manuscrito, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Casos Clínicos:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Caso Clínico, Discusión, Reconocimiento, Referencias, Leyenda de Figuras. En

Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 3.000. Máximo 3 figuras y/o tablas Se aceptan fotos con edición de la cara del paciente (pixelado ó barra sobre los ojos).

- **Comunicaciones Rápidas:** la primera pagina debe incluir: Título en inglés y español (máx. 20 palabras), autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 5), Abstract (250 palabras máx.) y 10 keywords, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de las Figuras. Los resultados y discusión pueden combinarse. Número máximo de palabras del cuerpo del manuscrito que incluye: Resumen o abstract, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y Agradecimientos, es de 3000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Máximo 4 figuras y/o tablas.
- **Cartas al editor** manuscrito de máximo 1.000 palabras y sus referencias.

#### Referencias:

Las referencias bibliográficas se citan de acuerdo a orden de aparición utilizando números Arábigos entre Paréntesis, por ejemplo: (1). A la hora de escribir la referencia se utiliza el formato Vancouver tomando en consideración que se deben incluir todos los autores, y el nombre de la revista debe ser abreviado acorde con el sistema adoptado por el Index Medicus, según los ejemplos anexos:

#### Revistas:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

#### Libros:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

#### Sitio web:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevent.com/ns.htm>.

### Declaración de los autores y transferencia de derechos

Los autores de un manuscrito aceptado para publicación en la revista deben descargar el formato Word de la **declaración de la autoría y la transferencia de derechos de autor**. Los autores del manuscrito deben firmar el documento confirmando la originalidad del mismo, la participación de cada uno de los autores firmantes, las condiciones éticas del trabajo, financiamiento, y que no ha sido publicado en otra revista. En el caso de la transferencia de derechos de autor, el autor de correspondencia, en nombre de todos los autores, firma el formulario de transferencia de derechos de autor. Los documentos deben ser llenados, firmados y enviados por correo electrónico a la revista: [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com), **al momento de someter el manuscrito a la revista**

### Sistema de arbitraje

Todos los trabajos sometidos a la Revista son enviados a arbitraje, siempre y cuando cumpla con las normas editoriales mínimas, por lo que en una primera fase los manuscritos serán revisados por el comité editorial a fin de determinar si está dentro del alcance de la revista y cumple con las normativas de la revista. Una vez aprobado por el comité editorial será enviado a revisores externos, con experticia en el área, quienes determinarán de manera anónima, si el manuscrito es: 1) aceptado sin correcciones, 2) aceptable con correcciones menores, 3) aceptable con correcciones mayores y amerita nueva evaluación por el revisor o 4) rechazado. El arbitraje para los Trabajos Originales, Revisiones, Reporte de Casos Clínicos y Comunicaciones Rápidas es realizado por al menos dos (2) expertos en el área. Los árbitros tienen un plazo de tiempo no mayor a 15 (quince) días hábiles para enviar su respuesta. Si las opiniones de dos de los árbitros coinciden, el Comité Editorial puede aceptar la respuesta de dos árbitros; en caso de discrepancia se pueden consultar árbitros adicionales. Las opiniones de los árbitros, así como la autoría de los trabajos, son

## AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

estrictamente confidenciales. Los autores reciben las opiniones completas de los árbitros consultados. La Revista da un plazo no mayor a dos (2) meses a los autores, para responder punto por punto las opiniones de los árbitros y realizar las modificaciones sugeridas; estas últimas deben ser resaltadas en el texto a fin de facilitar la evaluación de los revisores. Si éstos toman más tiempo del estipulado el trabajo es rechazado o considerado como nuevo.

**Licencia Creative Commons Atribución-  
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela.**



*Todos los documentos publicados en la revista Avances en Biomedicina se distribuyen bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Por lo que el envío, procesamiento y publicación de artículos en la revista es totalmente gratuito.*

### Instructions for authors

The Journal will only allow original articles to be published, which have to relate with any aspect of biomedical sciences. Every research that wishes to be published first has to be sent to the magazine using the following email: [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com), [avancesbiomedicina.idiculave@gmail.com](mailto:avancesbiomedicina.idiculave@gmail.com), [salmensiham9@gmail.com](mailto:salmensiham9@gmail.com); the work has to be distributed in four (4) different files, as follow:

- **Letter to the editor:** should provide authors name and email, manuscript title, short description of the article highlighting the obtained results, main points, kind of article (Review articles and state of the art, original articles, case reports, letters to the editor, Short communications, novel) and the area of research (Basics or Clinical Science)
- **Manuscript:** composed by the body work in the following order: first page with the title, authors with their institutional directions, Authors should be including their institutional addresses, and **Personal Identifier number Digital ORCID**  and information of correspondence of the author; second page with the abstract; third page with the abstract in Spanish, fourth page with the body work; references; and the last page with the figure legends properly identified. The article can be published in English as well as in Spanish. It must include the information of the corresponding author: complete address, phone number, fax number and email. The abstract and the Spanish abstract must have 250 words, including up to 10 keywords.
- **Tables:** which are numerated according to order of apparition in Arabic numbers, in simple layout (without color). Each one of the tables must have a proper, and if it's necessary, any commentaries must be added as a foot note of the same page. The measurement units and statistics have to be properly identified.
- **Figures:** in layout TIFF of 200 – 300 dpi on CMYK resolution (for printing). Each figure occupies one page of the file, and the legend of this must contained the manuscript.

The documents and the tables have to be sent as a file WORD 2003 compatible (.DOC). The figures must be sent as a file POWERPOINT 2003 (.PPT). In case of using figures, pictures or tables of a external source, must be accompanied by the authorization letter of use.

Types of publication and distribution:

- **Original article:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction, Methodology, Results and Figure legends. Manuscript maximum number of words without references and abstract: 5.000. In Methodology, it must include an approbation clause for the committee of correspondent ethic when it applies and should have subtitles. Figures and/or tables: Up to 6.
- **Review articles and state of the art:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Manuscript, Summary, Acknowledgments, References and Figures legend. Manuscript maximum words without references: 5.000. Figures and/or tables: Up to 6..
- **Case reports:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction; Clinic case, Discussion, Acknowledgment, References; Figure legends. The Methodology, most include the approbation clause from the correspondent ethic committee. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3.000. Figures and/or tables: Up to 3. Pictures of the patient with face edition will be accepted (pixeled or with black bars covering the eyes).
- **Short communications:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to

exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction, Results, Discussion; Methodology, Acknowledgement, References and Figure Legends. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3000. The Methodology must include an approbation clause from the correspondent ethic committee. Up to 4 figures or/and tables.

- **Letters to the editor** Manuscript maximum words: 1.000; and references.

#### References:

The Bibliographic references will be cited in order of apparition using Arabic numbers between parenthesis, for example: (1). The writing style should be according to the Vancouver Format having in consideration that it must include every author. The journal name should be abbreviated according to the system adopted by Index Medicus. For example

#### Journals:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

#### Books:

2. Bruetta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-UULA, 2005.

#### Web site:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevnt.com/ns.htm>.

### Author's declaration and Copyright transfer

The authors of a accepted manuscript for publication in this journal must access to the following links **Author's declaration** and **copyright transfer** to download the Word format. All authors must sign the author's declaration to confirm its originality, their participation in the elaboration process, the ethic conditions of the work, financing, and that it hasn't been published elsewhere. The copyright transfer must be signed for the corresponding author. The documents must be filled, signed and sent to the journal via email: [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com)., **It should be sent when submitting the manuscript to the journal**

### Arbitrage system

Every article that wishes to be published in the journal must be sent by the arbitrage and has to have the minimum editorial requirement, so that in a first phase, the manuscripts will be reviewed by the editorial committee to establish if is within the scope and fulfills with the standards of the journal. Once approved by the editorial board, the manuscript will be sent to external reviewers with expertise in the area, who anonymously determine if the manuscript is: 1) accepted without corrections, 2) acceptable with minor corrections, 3) acceptable with major corrections and warrants further evaluation by the reviewer or 4) rejected. Arbitration to the original papers, reviews, reports of clinical cases and rapid communication is performed by at least two (2) experts in the area. The arbitrage for the Original Article, Revisions for the clinical cases and fast communications will be done by at least 2 experts in the area. The arbiters will have a period of time of 15 working days to send their response. If the opinions of two of them matches, the Committee Editorial may accept the response of two arbitrators, in case of discrepancy, it may need to consult additional referees. The opinions of the referees and authorship of the work are strictly confidential. The authors will receive full views of the referees consulted. The journal will provide two (2) months for the authors to reply to the referees acknowledgement and make the suggested changes, that must be highlighted on the text in order to facilitate the assessment of the reviewers. If they take longer than stated, the work will be rejected or considered new.

## AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

Creative Commons Atribución-No  
Comercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela License



*All documents published in the journal Avances en Biomedicina are distributed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License. Therefore, the submission, processing and publication of articles in the magazine is completely free.*

Avances en Biomedicina se asegurará de que los editores, revisores y autores sigan rigurosamente las normas éticas internacionales durante el proceso de arbitraje y publicación.

Avances en Biomedicina sigue el Código de normas de conductas éticas: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#) publicado por el Comité de Ética para las Publicaciones científicas.

Todos los trabajos que no estén acordes con estas normas, y si se revela mala praxis en cualquier momento, incluso después de la publicación, serán eliminados de la revista. Los manuscritos sometidos a Avances en Biomedicina serán sometidos a un proceso de revisión por pares doble ciego y de verificación por plagio, fabricación de resultados, falsificación (manipulación de los datos existentes de investigación, tablas o imágenes) y la utilización indebida de personas o animales en la investigación. Avances en Biomedicina se reserva el derecho a utilizar en cualquier fase del proceso de publicación software de detección de plagio para evaluar los documentos sometidos y publicados.

De conformidad con estas normas:

**Los editores deben:** 1) Utilizar métodos de revisión por pares que mejor se adapte a la revista y la comunidad de investigación. 2) Asegurarse de que todos los manuscritos publicados han sido revisados por evaluadores calificados. 3) Alentar la originalidad de las propuestas y estar atentos a la publicación redundante y plagios. 4) Asegúrese de seleccionar revisores apropiados. 5) Alentar a los revisores que comentan sobre las cuestiones éticas y la posible mala conducta de investigación planteado por las presentaciones. 6) Publicar instrucciones a los autores claras. 7) Fomentar un comportamiento responsable y desalentar la mala praxis.

**Los autores deben:** 1) Plantearse trabajos conducidos de una manera ética y responsable, y debe cumplir con todas las normativas vigentes. 2) Presentar sus resultados de forma clara, honesta y sin falsificación o manipulación. 3) Describir los métodos de manera clara para que sus resultados pueden ser reproducidos por otros investigadores. 4) Cumplir con el requisito de que el trabajo presentado es original, no es plagiado, y no ha sido publicado en otra revista. 5) Asumir la responsabilidad colectiva de los trabajos presentados y publicados. 6) Divulgar las fuentes de financiación y los conflictos de interés pertinentes cuando existen.

**Los revisores deben:** 1) Informar a los editores de la posible mentira, la falsificación, la mala praxis o la manipulación inapropiada de los resultados. 2) Argumentar con precisión las razones por las cuales se rechazó un manuscrito. 3) Cumplir con los tiempos acordados para la entrega de las revisiones. 4) Llevar a cabo revisiones objetiva, evitando críticas personales al autor. 5) Identificar y proponer las publicaciones clave de la investigación no citados por los autores.

Finalmente, es importante resaltar que la revista *Avances en Biomedicina*, asegura que los editores, autores y árbitros cumplen con las normas éticas internacionales durante el proceso de arbitraje y publicación. del mismo modo aplica los principios establecidos por el comité de ética en publicaciones científicas (cope). igualmente, todos los trabajos están sometidos a un proceso de arbitraje y de verificación por plagio.

#### Publication Ethics & Malpractice Statement

Avances in Biomedicine will ensure that editors, reviewers and authors strictly follow international ethical standards during the peer-reviewed and publication process.

Avances in Biomedicine follows the code of ethical conduct rules: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#):

published by the Ethics Committee for Scientific Publications.

All work not in accordance with these rules, and if malpractice is revealed at any time, even after the publication will be removed from the journal. Manuscripts submitted to *Advances in Biomedicine* will undergo a double-blind peer review process, check for plagiarism, fabrication of results, falsification (manipulating existing research data, tables or pictures) and misuse of people or animals in research. *Advances in Biomedicine* reserves the right to use at any stage of the publishing process software to detect plagiarism.

In accordance with these rules:

**Editors must:** 1) Using peer review methods best suited to the journal and the research community. 2) Ensure that all manuscripts are revised by qualified and appropriate reviewers. 3) Encourage the originality of the proposals and be aware of plagiarism and redundant publication. 4) Encourage reviewers to comment on the ethical issues and possible research misconduct raised by the presentations. 5) Publish clear instructions for authors. 7) Encourage responsible behavior and discourage malpractice.

**Authors must:** 1) Conducted work with ethical and responsibility, and shall comply with all regulations. 2) Present results clearly, honestly and without falsification or manipulation. 3) Describe the methods clearly so that their results can be reproduced by other researchers.

4) Meet the requirement that the work submitted is original, not plagiarized, and has not been published in another journal. 5) Assume collective responsibility of the papers presented and published. 6) Disclose the sources of funding and conflicts of interest relevant when there.

**Reviewers must:** 1) Inform the editors of the possible fabrication, falsification, malpractice or improper handling of the results. 2) Arguing precisely why a manuscript was rejected. 3) Comply with the agreed time for delivery of reviews. 4) Undertake reviews objective, avoiding personal criticism to the author. 5) Identify and propose key research publications not cited by the authors.

Finally, it is important to highlight that the *Avances en Biomedicina* journal ensures that the editors, authors and referees comply with international ethical standards during the arbitration and publication process. In the same way, it applies the principles established by the Committee in Scientific Publications Ethics (COPE). Likewise, all works are subject to a process of arbitration and verification for plagiarism.

## Tabla de contenido

### EDITORIAL

- 1-5 **La COVID-19 y la resistencia antimicrobiana, ¿Pandemias asociadas?**  
*COVID-19 and antimicrobial resistance. Associated pandemics?*  
María Araque 

### REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 6-23 **Sistemas colinérgicos neuronales y no-neuronales en infecciones parasitarias. Revisión sistemática y metaanálisis**  
*Neuronal and non-neuronal cholinergic systems in parasitic infections. Systematic review and meta-analysis*  
José Ramón Vielma-Guevara , Juana del Carmen Villarreal-Andrade 

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 24-34 **Alteración de la función diastólica del ventrículo derecho en Diabetes Mellitus tipo 1: asociación con variables clínicas y bioquímicas**  
*Abnormalities of right ventricular diastolic function in Diabetes Mellitus tipo 1 and the relationship with variables clinical and biochemistry.*  
Yannely Carrero , José Donis , Maite González , Mariela Paoli , Darwing Villalta 
- 35-43 **Como aprender anatomía humana en el pregrado sin disecar en el cadáver. ¿Ha perdido peso académico la disección?**  
*How to learn human anatomy in undergraduate without dissecting on the cadaver. ¿Has dissection lost academic weight?.*  
Juan Carlos Araujo Cuauro 
- 44-53 **Relación entre el IMC y otros indicadores de riesgo de obesidad en estudiantes universitarios**  
*Relationship between BMI and other obesity risk indicators in university students*  
Gerardo José Bauce , Mary Zulay Moya-Sifontes 

### CASOS CLÍNICOS

- 54-59 **Tumor de saco vitelino puro testicular en paciente pediátrico**  
*Testicular pure yolk sac tumor in a pediatric patient*  
Eduardo Reyna-Villasmil 
- 60-63 **Obstrucción intestinal aguda debida a hernia iatrogénico del ligamento falciforme**  
*Intestinal obstruction due to iatrogenic hernia of the falciform ligament*  
Eduardo Reyna-Villasmil 



#### **MATERIAL SUPLEMENTARIO**

- 64-65 ***CARRERO Y, DONIS J, GONZÁLEZ G, PAOLI M, VILLALTA D. ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO DERECHO EN DIABETES MELLITUS TIPO 1: ASOCIACIÓN CON VARIABLES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS. AVAN BIOMED 2022; 11: 24-34.***
- 66-67 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 68-69 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 70-71 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**