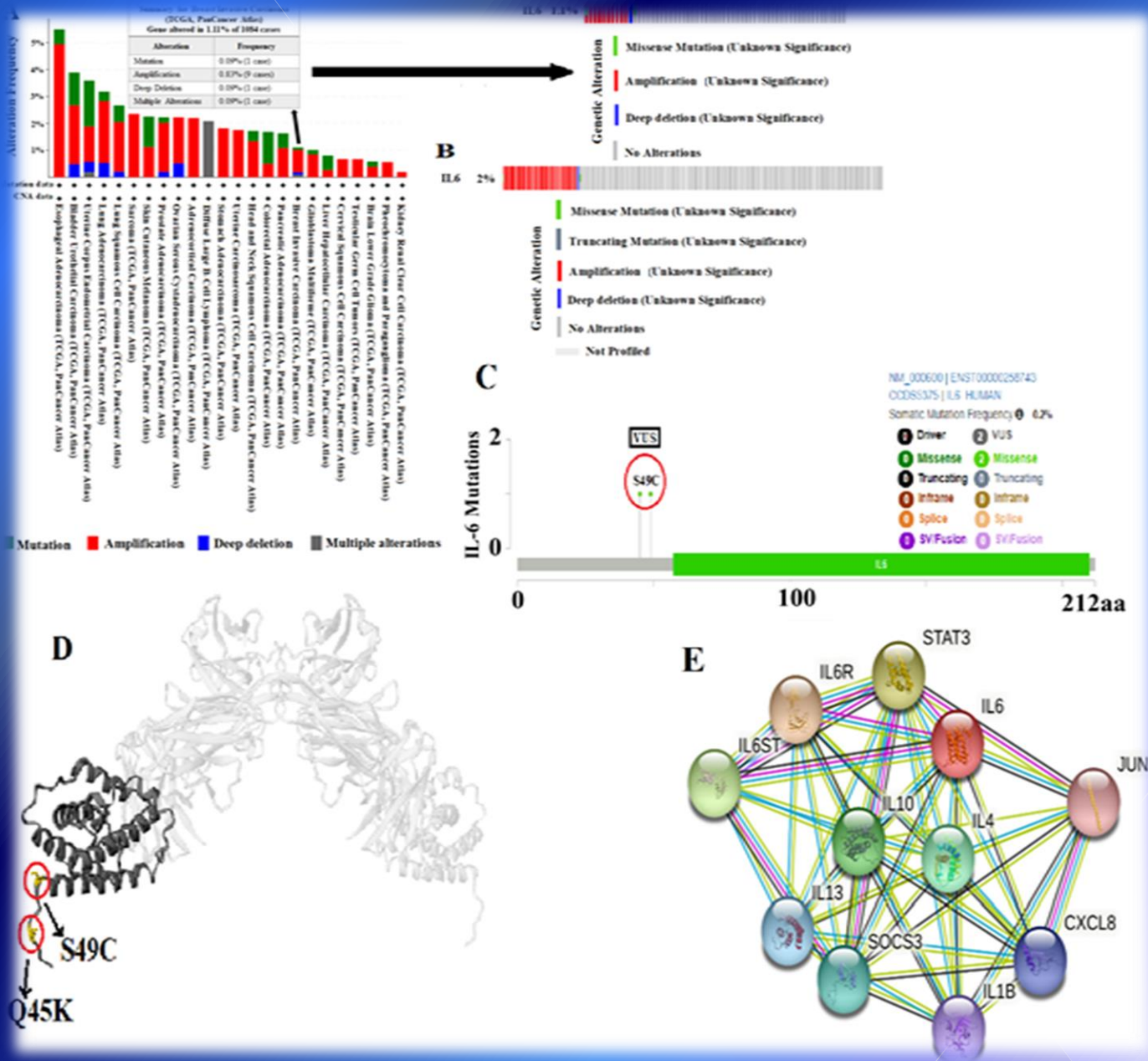


Avances Biomedicina



Julio-diciembre 2023 volumen 12 número 2

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



Depósito Legal: ppi201102ME3935

ISSN: 2477-9369



Sobre la Portada

La portada resalta parte de los hallazgos sobre el perfil genético en cáncer de mama, discutidos en el artículo original publicado en este número por Unab S, Ullah K., titulado: ***Interleukin 6 in breast cancer: From metabolism to genomic profile***

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 12, N°2, JULIO-DICIEMBRE

DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935

ISSN: 2477-9369

Red:

Correos electrónicos:

avanbiomed.idic@gmail.com,

avancesbiomedicina.idiculave@gmail.com,

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

- 82-85 **La formación de investigadores y las competencias investigativas del docente: Un ciego guiando a otro**
The training of researchers and the research skills of teachers: A blind man leading another.
Brian Johan Bustos-Viviescas , Carlos Alberto Romero Cuestas , Carlos Enrique García Yerena ,
Diego Fernando Polanco Bustos , John Alexander García Galviz 








REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 86-92 **Opciones terapéuticas no farmacológicas en pacientes con nefropatía asociada a la obesidad**
Non-pharmacological treatment options in patients with obesity-associated nephropathy.
Jorly Mejia-Montilla , Nadia Reyna-Villasmil , Andreina Fernández-Ramírez , Eduardo Reyna-Villasmil 
- 93-101 **Macronutrientes, micronutrientes y obesidad**
Macronutrients, micronutrients, and obesity
Jorly Mejia-Montilla , Nadia Reyna-Villasmil , Andreina Fernández-Ramírez , Eduardo Reyna-Villasmil 





ARTÍCULOS ORIGINALES

- 102-110 **Limitantes de los estudiantes de odontología para la obtención de pacientes**
Dental students' limitations in obtaining patients
Angélica Jacinto Hernández , Leopoldo Javier Díaz Arizmendi , Julio César Bermúdez Barajas ¹ 
- 111-122 **Interleukin 6 in breast cancer: From metabolism to genomic profile**
Interleukina 6 en el cáncer de mama: Desde el metabolismo hacia el perfil genético
Shiza Unab , Kifayat Ullah 
- 123-133 **Fibrinólisis intrapleural con instilación de estreptoquinasa en el tratamiento de pacientes pediátricos con empiema paraneumónico complicado**
Intrapleural fibrinolysis with streptokinase instillation in the treatment of pediatric patients with complicated parapneumonic empyema
Araujo-Cuauro Juan Carlos, González-Hidalgo Karline

CASOS CLÍNICOS

- 134-138 **Leiomioma de vulva**
Vulvar leiomyosarcoma
Eduardo Reyna-Villasmil 
- 139-143 **Síndrome de IRVAN: Reporte de caso**
IRVAN syndrome: Case report
Andrés Alejandro Pardo Núñez ¹ , Yarilú Del Valle Saavedra Rivas¹ , Leonardo Yhan Paolo Dugarte Quintero ² , Cinthya Cecilia Rondón Cadenas ³ , Isabella Elena Silva Lobo ³ , Alejandra Carolina Reverón Ozal ³ , Andrés Eduardo Pardo Núñez









-
- 144-149 **Síndrome Nefrítico como forma de presentación de un Mieloma Múltiple: A propósito de un caso**
Nephritic Syndrome as a Presentation of Multiple Myeloma: A Case Report
Omar Enrique Balza Rojas ¹ , Diana Rodríguez ² , Sergio Ramírez ² , Dulce María Winterdaal C ² 
- 150-151 **MATERIAL SUPLEMENTARIO**
- 152-153 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 154-155 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 156-157 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**

Editorial

La formación de investigadores y las competencias investigativas del docente: Un ciego guiando a otro.

(The training of researchers and the research skills of teachers: A blind man leading another)

Brian Johan Bustos-Viviescas¹  , Carlos Alberto Romero Cuestas² , Carlos Enrique García Yerena³ , Diego Fernando Polanco Bustos⁴ , John Alexander García Galviz⁵ 

¹ Centro de Comercio y Servicios, SENA Regional Risaralda. Pereira, Colombia.

² Universidad de Cundinamarca. Fusagasugá, Colombia.

³ Universidad del Magdalena. Santa Marta, Colombia.

⁴ Universidad de Pamplona. Villa del Rosario, Colombia.

⁵ Universidad de Pamplona. Pamplona, Colombia.

✉ Email: bjbustos@sena.edu.co

Recibido: 17 de Septiembre de 2023

Aceptado: 7 de Enero de 2024

Publicado online: 15 de Enero del 2024

Hoy en día una parábola muy popular que se aplica a diferentes contextos es “¿Acaso puede un ciego guiar a otro ciego?”, esto haciendo alusión a que un guía o en este caso un mentor sino tiene una visión clara y la sabiduría para orientar al otro escasamente logrará alejarlo del peligro o perjudicarlo, en este caso, en la educación superior el docente universitario es el guía del proceso investigativo para todos aquellos entusiastas de la investigación durante el pregrado e inclusive en el posgrado.

Sin embargo, ¿cómo un docente puede enseñar a investigar sin las competencias adecuadas para orientar al estudiantado?, ¿sería esto un ejercicio poco ético y moral de la profesión?, o mejor ajustado al contexto en

particular, ¿acaso alguien que no sabe hacer investigación puede enseñar a investigar?, así mismo, poco se ha interpretado respecto a la asociación entre las competencias investigativas del docente y su influencia en la formación de los futuros investigadores.

Cada uno de los retos de la educación superior, se han enfocado en lograr la adquisición y desarrollo de las competencias en investigación, las cuales pueden ser útiles al momento de dar respuesta a las nuevas exigencias de todo el campo laboral; esto se ha convertido en un motivador al momento de replantear nuevas estrategias pedagógica empleadas, (1) por lo anterior, es necesario que todas las universidades generen actos alineados al desarrollo de las ciencias y el conocimiento por medio de la investigación, de esta forma, surge la necesidad de promover competencias investigativas en todos los estudiantes (2).

Teniendo en cuenta lo anterior mencionado, las investigaciones que se han materializado en producciones científicas permean la relación entre la calidad de la educación y su desarrollo (3), de la misma manera, el progreso de las competencias investigativas en los estudiantes universitarios de pregrado y posgrado se han percibido como un proceso que permite la participación a los educandos de los distintos eventos, los cuales mejoran la adquisición del conocimiento (4).

Ahora bien, en lo que respecta a la potencialización de competencias a nivel investigativo en los estudiantes, no dependen

directamente de las gestiones administrativas (5), debido a que, generar competencias investigativas en los educandos, implica reconocer y conocer el uso del conocimiento de forma adecuada, esto permitirá que exista un fortalecimiento de las habilidades y destrezas al momento de la observación, argumentación, sistematización y cuestionamientos, a fin de que se logre la adquisición del conocimiento (6).

Por otra parte, es necesario mencionar que la metodología y la didáctica que implementa el docente para la transmisión del método científico influye positiva o negativamente en la adquisición de competencias por parte del educando universitario (7), de esta forma, las competencias en investigación que posee el docente universitario conforman un tema de interés científico de nivel global, lo que muestra la importancia como objeto de estudio. Por consiguiente, se ha observado pocos referentes que permiten la sistematización conceptual y teórica de las competencias investigativas de los docentes universitarios (8).

No obstante, las competencias investigativas son relevante en toda la formación profesional, porque responde a las necesidades del contexto formativo y podrá evidenciarse en el desempeño de cada uno de los profesionales. Ahora bien, en el camino en que avanza el proceso investigativo, así mismo las competencias investigativas aumentarían (9), de la misma manera, las competencias investigativas no se desarrollan de manera unilateral o autónoma, sino, que estas se asocian según el docente, sus planes, programas de estudio y sus proyectos de investigación, en fin, son factores que se interrelacionan entre sí de forma efectiva (10).

Ahora bien, el dominio de todas las competencias investigativas está integrado con el dominio de las competencias profesionales, pues estas últimas le aportan a las primeras diferentes beneficios en el proceso investigativo como en lo

profesional, identificando una adecuada técnica, método y procedimientos en cada ciencia (11).

Cabe resaltar que, considerar un perfil docente investigador, contempla múltiples competencias como se ha comentado en líneas anteriores. Estas han de estar inmersas en su desempeño y construcción de conocimiento como son: la ética, el manejo de las emociones, la curiosidad investigativa y la fluidez escritural crítica y pertinente, que responda al rigor científico y con ello lograría visualizar los resultados (12).

Los grandes inventos investigativos que aportan positivamente a la evolución de la humanidad se han cosechado desde los laboratorios, aulas de clases y pasillos de las universidades públicas y privadas de cada nación, donde los estudiantes acompañados con sus maestros quienes son sus mentores han construido herramientas, vacunas, instrumentos tecnológicos, softwares, entre otros, que hoy suplen una necesidad específica o responden a un problema social vigente.

Estos descubrimientos se han dado y se siguen construyendo debido al apoyo de la institución universitaria, pero también, a la cualificación y acompañamiento de docentes competentes, con experiencia investigativas quienes orientan a los educandos en el desarrollo y aplicación de su creación. Lo anterior mencionado, deja sembrado dos puntos importantes, el primero, la importancia de enfocar los programas académicos desde la investigación formativa y el segundo, contar con docentes con experiencia investigativa, lo cual les permita contextualizar los contenidos programáticos y abrir, explicar los pensamientos y deseos de los estudiantes.

Referencias

1. Hernández Sánchez IB, Lay N, Herrera H, Rodríguez Borbarán M. Estrategias pedagógicas para el aprendizaje y desarrollo de competencias investigativas en estudiantes universitarios. *Rev Cienc Soc-Venez.* 2021;27: 242-55. [\[Google Scholar\]](#)
2. Aranda E, Azucena E, Miyashiro N, María M, Yris DMJ, Felicitas SPY. Factores asociados A Las habilidades investigativas en estudiantes DE posgrado factors associated with investigative skills in postgraduate students. *SPEC UGDYM / SPEC EDUC.* 2022; 2: 1982–91. [\[Google Scholar\]](#)
3. González-Díaz R, Acevedo-Duque Á, Martín-Fiorino V, Cachicatari-Vargas E. Latin American professors' research culture in the digital age. *Comunicar.* 2022; 30: 71–83. DOI: 10.3916/c70-2022-06 [\[Google Scholar\]](#)
4. Gayol M del C, Montenegro SM, Tarrés MC, D'Ottavio AE. Competencias Investigativas. Su desarrollo en carreras del Área de la Salud. *Unipluri.* 2009; 8: 4-4 . [\[Google scholar\]](#)
5. Diaz Vera JP, Alvarez Solis FX, Peña Hojas DS. Cultura y competencia investigativa: importancia en la formación de los estudiantes de pregrado. *Sinapsis.* 2022; 21(1). [\[Google Scholar\]](#)
6. Castro-Rodríguez Y. Desarrollo de competencias investigativas en estudiantes de las Ciencias de la Salud. *Sistematización de experiencias.* *Duazary.* 2020; 17: 65-80. [\[Google Schoolar\]](#)
7. Zacarías Ventura HR, Vilchez Guizado J, Supo Condori JA. Posturas didácticas sobre el método científico y su influencia en el desarrollo de competencias investigativas en estudiantes universitarios. *Desafios.* 2021; 12: 108-13. [\[Google Scholar\]](#)
8. Barrera R, Elías R. Las competencias investigativas del docente universitario. *Universidad y Sociedad.* 2018; 10: 75–84. [\[Google Scholar\]](#)
9. Moreno CE. Formación continua en los profesionales: importancia de desarrollar las competencias investigativas en los docentes para el fortalecimiento de la educación universitaria. *Espacios.* 2021; 42: 109–26. DOI: 10.48082/espacios-a21v42n05p08. [\[Google Scholar\]](#)
10. Peinado Camacho J de J. La formación de estudiantes de posgrado. Un análisis desde sus competencias de investigación. *RIDE Rev Iberoam Para Investig Desarrollo Educ.* 2022; 12. DOI: 10.23913/ride.v12i24.1198 [\[Google Scholar\]](#)
11. Rodríguez Fiallos JL, Navarrete Pita Y, Estrada Molina O, Vera Viteri LV. Valoraciones acerca de la relación entre competencias profesionales y las investigativas. *Rev Cubana Edu Superior.* 2019; 38: e13. [\[Google Scholar\]](#).
12. Vásquez Villanueva S, Vásquez Campos SA, Vásquez Villanueva CA, Alania Pacovilca R, Díaz Pinedo M, Gonzáles de Castillo M del Á. El perfil del docente investigador: hacia sus dimensiones y su fortalecimiento. *Apunt Univ.* 2020;10: 69–88. DOI: 10.17162/au.v10i4.492 [\[Google Scholar\]](#)





Como citar éste artículo: *Bustos-Viviescas BJ, Romero Cuestas CA, García Yerena CE, Polanco Bustos DF, García Galviz JA. La formación de investigadores y las competencias investigativas del docente: Un ciego guiando a otro. **Avan Biomed** 2023; 12: 82-5*



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

Opciones terapéuticas no farmacológicas en pacientes con nefropatía asociada a la obesidad

(Non-pharmacological treatment options in patients with obesity-associated nephropathy).

Jorly Mejia-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmil²✉

¹ Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

² Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 11 de Septiembre de 2022
Aceptado: 17 de Septiembre de 2023
Publicado online: 31 de Diciembre de 2023

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(23)12011-R

Resumen(español)

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por acumulación excesiva de tejido adiposo como consecuencia de un balance energético positivo que tiene graves consecuencias sobre la salud que pueden ser potencialmente letales. Existe evidencia que demuestra una relación causal entre sobrepeso / obesidad y enfermedad renal. Este vínculo ha sido confirmado por estudios histopatológicos que demuestran la aparición de un tipo especial de enfermedad renal crónica (glomerulomegalia, glomeruloesclerosis focal segmentaria o ambos) en sujetos obesos. Las alteraciones funcionales renales junto al efecto de las hormonas producidas por el tejido adiposo, especialmente aquel localizado en la región abdominal, tienen un papel clave en el desarrollo de la nefropatía asociada a la obesidad. Los pacientes con nefropatía asociada a la obesidad generalmente presentan proteinuria concomitante con trastornos metabólicos como dislipidemia e hipertensión. Los cambios dietéticos, de actividad física y de patrones psicológicos que llevan a la pérdida de peso en sujetos obesos parecen tener un papel fundamental en el tratamiento y prevención de esta condición. El objetivo de esta revisión fue evaluar los efectos de las opciones terapéuticas no farmacológicas en pacientes con nefropatía asociada a la obesidad.

Palabrasclave(español)

Nefropatía asociada a la obesidad; Obesidad; Nefropatía; glomeruloesclerosis focal segmentaria; Tratamiento.

Abstract(english)

Obesity is a chronic disease characterized by excessive accumulation of adipose tissue as a consequence of a positive energy balance that has serious consequences on health that can be potentially lethal. There is evidence that shows a causal relationship between overweight/obesity and kidney disease. This link has been confirmed by histopathological studies that demonstrate the appearance of a special type of chronic kidney disease (glomerulomegaly, focal segmental glomerulosclerosis, or both) in obese subjects. Renal functional changes together with the effect of hormones produced by

adipose tissue, especially those located in the abdominal region, play a key role in the development of obesity-associated nephropathy. Patients with obesity-associated nephropathy generally have proteinuria concomitant with metabolic disorders such as dyslipidemia and hypertension. Changes in diet, physical activity, and psychological patterns that lead to weight loss in obese subjects seem to play a fundamental role in the treatment and prevention of this condition. The objective of this review was to assess the effects of non-pharmacological treatment options in patients with obesity-associated nephropathy.

Keywords(english)

Obesity-associated nephropathy; Obesity; Nephropathy; Focal segmental glomerulosclerosis: treatment.

Introducción

La obesidad es una enfermedad epidémica global. Numerosos estudios poblacionales indican que es un factor de riesgo para la aparición y desarrollo de diferentes condiciones metabólicas. A pesar de la constante búsqueda de métodos efectivos y seguros para promover la pérdida de peso corporal, el número de personas obesas en todo el mundo continúa aumentando en forma constante (1).

Los problemas de salud asociados a la obesidad son más evidentes en entornos urbanos. Inicialmente, la obesidad fue considerada como una patología que afectaba principalmente a los habitantes de países ricos y altamente desarrollados. Sin embargo, se ha demostrado que existe también un aumento importante en el número de personas obesas en países en vías de desarrollo (1). La Organización Mundial de la Salud estimó que en 2005 el número de personas con sobrepeso era de 1.600 millones y con obesidad de 400 millones. Estos pronósticos también indican que para 2030 habrá 3.500 millones de adultos con sobrepeso en todo el mundo, mientras que el número de personas obesas sobrepasará los 1.000 millones (2). La calidad de vida de estas personas puede tener un marcado deterioro, ya que el desarrollo de enfermedades relacionadas con la obesidad lleva a problemas severos de salud y, posiblemente, de muerte prematura (3).

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública y la obesidad es uno de los factores de riesgo para el desarrollo y la progresión de esta condición. La hiperfiltración glomerular inducida por la obesidad contribuye a la nefropatía asociada a la obesidad, que puede conducir al desarrollo de proteinuria,

glomerulosclerosis y enfermedad renal crónica. Algunos investigadores han propuesto que intervenciones no farmacológicas, como la pérdida de peso y el aumento de la actividad física, pueden evitar la aparición de la nefropatía y mejorar la calidad de vida de los sujetos obesos (1,2). El objetivo de esta revisión fue evaluar los efectos de las opciones terapéuticas no farmacológicas en la nefropatía asociada a la obesidad.

Metodología de la búsqueda de la información

Entre mayo y agosto de 2022 fueron examinadas las bases de datos electrónicas de literatura científica biomédica (UP To DATE, OVIDSP, ScienceDirect y PUBMED) para investigar los artículos elegibles en las últimas dos décadas (2002 - 2022). Los términos de búsqueda en las bases de datos empleados fueron: “nefropatía asociada a la obesidad”, “obesidad”, “nefropatía”, “glomerulosclerosis focal segmentaria” y “tratamiento no farmacológico”. Se incluyeron los artículos disponibles en inglés y en español. Fueron escogidos estudios observacionales y de intervención realizados en humanos y animales. La evidencia fue incluida debido a que era relevante y actualmente vigente para las diferentes opciones terapéuticas no farmacológicas utilizadas en pacientes con nefropatía asociada a la obesidad

Causas de obesidad

Diferentes factores pueden influir en el desarrollo de la obesidad. La causa principal para la aparición de la enfermedad es el desequilibrio energético, producto de un gasto energético demasiado bajo con relación a la energía

Tabla 1. Clasificación de los valores de índice de masa corporal y riesgo de desarrollar enfermedades asociadas.

Clasificación	Índice de masa corporal (Kg/m ²)	Riesgo de enfermedades asociadas
Rango normal	18,5-24,9	
Sobrepeso (obesidad)	25-29,9	Moderado
Obesidad		
- Clase I	30-34,9	Moderado
- Clase II	35-39,9	Alto
- Clase III	≥ 40	Muy alto

suministrada, en forma de cantidades excesivas de alimentos consumidos (4).

Algunos factores genéticos y ambientales son también importantes en el desarrollo de la obesidad. Los hábitos alimenticios inadecuados, estilo de vida sedentario, estrés y trastornos emocionales contribuyen a consumir cantidades excesivas de alimentos y limitar la actividad física. El índice de masa corporal es el método más utilizado para diagnosticar la obesidad / sobrepeso y es la función del cociente del peso corporal (en Kilogramos) y el cuadrado de la altura (en metros al cuadrado). La división de la obesidad dependiente del índice de masa corporal indica la relación entre el aumento de los valores con el mayor riesgo de comorbilidades (Tabla 1) (5).

La determinación de la distribución de tejido graso corporal es otro parámetro fundamental para clasificar a los sujetos con sobrepeso y la obesidad, por lo que es necesario medir la circunferencia de la cintura. Una mayor distribución del tejido adiposo en el área abdominal está asociada con aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares, hipertensión y cardiopatía isquémica coronaria. La obesidad abdominal es establecida cuando su valor es superior a 80 centímetros en mujeres y 94 centímetros en hombres. El cálculo de la relación cintura-cadera también puede ser útil para realizar el diagnóstico. Valores superiores a 0,85 en mujeres y 1 en hombres llevan al diagnóstico de obesidad abdominal (6).

Obesidad y nefropatía

La expansión geográfica de la obesidad en una epidemia mundial está cada vez más asociada

con el aumento de la frecuencia de enfermedad renal crónica. La condición resultante es conocida como glomerulopatía asociada a la obesidad. Varios estudios epidemiológicos indican un aumento continuo de la detección de esta condición, con una incidencia que ha aumentado de 0,2% en la última década del siglo pasado a 2% en las primeras décadas de este siglo (7). Los efectos de la obesidad en el desarrollo de la enfermedad renal crónica han sido confirmados por estudios histopatológicos que demostraron un tipo específico de glomerulosclerosis focal segmentaria en sujetos obesos. Estas lesiones son idiopáticas y están caracterizadas por ensanchamiento glomerular (8).

También ha sido descrito un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica en sujetos con sobrepeso. Las personas con índice de masa corporal mayor o igual a 30 Kg/m² presentan un aumento del riesgo de hasta 83% de desarrollar nefropatía. Estos resultados de un metaanálisis demostraron que la enfermedad renal crónica puede asociarse con sobrepeso y obesidad en cerca del 25% de los hombres y 34% de las mujeres. Los efectos de la obesidad son causas directas para el desarrollo de la enfermedad renal crónica, en ausencia de otros factores de riesgo como diabetes, hipertensión y dislipidemia (9).

Por otra parte, el síndrome metabólico tiene un impacto marcado en el desarrollo de la enfermedad renal crónica. Uno de los elementos importantes incluido en el diagnóstico del síndrome metabólico es la aparición de obesidad (especialmente de tipo abdominal) (Tabla 2). Para diagnosticar el síndrome metabólico, es necesario demostrar la presencia de obesidad abdominal junto a, por lo menos, dos de otros cuatro criterios

diagnósticos (10). Los resultados de estudios epidemiológicos demuestran la presencia de microalbuminuria y enfermedad renal crónica en pacientes con síndrome metabólico y también han encontrado que a mayor número de alteraciones asociadas con el síndrome mayor es el riesgo de enfermedad renal crónica clínicamente evidente. Entre las personas con un criterio diagnóstico de síndrome metabólico, la incidencia de microalbuminuria fue de 5% y el diagnóstico estimado de enfermedad renal crónica fue de 0,9%. Mientras que aquellos sujetos con cinco criterios diagnósticos, la incidencia de microalbuminuria aumentó a 20% y el diagnóstico de enfermedad renal crónica llegó al 9,2% (11).

La hipótesis que confirma el posible papel de la hiperfiltración glomerular y la microalbuminuria en la patogénesis de la glomerulosclerosis focal segmentaria en sujetos obesos fue demostrada en estudios con animales obesos. Los resultados demostraron que 90% de los animales estudiados tenían algún hallazgo compatible con presencia de insuficiencia renal. Una reducción de 20% en la cantidad de calorías en los alimentos suministrados evitó la muerte relacionada con complicaciones renales (12). Los hallazgos de otros estudios confirman efectos similares tanto en pacientes con diabetes mellitus como en aquellos con obesidad en el desarrollo de enfermedad renal crónica. En etapas iniciales de la diabetes, existe una tendencia al aumento de la filtración glomerular secundaria como respuesta al aumento de la presión capilar glomerular. Este fenómeno es conocido como hiperfiltración glomerular y está acompañado de aumento de la excreción urinaria de proteínas, que puede alcanzar 300 mg/24 horas, lo cual es considerado como microalbuminuria. Esta etapa suele ir precedida de alteración gradual de la filtración glomerular. La combinación de todas estas condiciones conduce a proteinuria evidente y enfermedad renal en etapa terminal (13). Otras investigaciones confirmaron el efecto de la pérdida de peso en la disminución de la excreción urinaria de proteínas en sujetos con nefropatía diabética y no diabética. La mayor reducción del peso corporal fue observada entre los sujetos con

aporte limitado de calorías, llevando a reducción de 31% de la proteinuria (14).

Obesidad, hormonas y nefropatía

Cada vez existe más evidencia que indica que la alteración de la función endocrina causada por el aumento de la grasa abdominal es la causa del desarrollo de nefropatía asociada a la obesidad. Las hormonas y factores de crecimiento causantes de estas alteraciones incluyen: leptina, factor de crecimiento transformante $\beta 1$ y factor de necrosis tumoral alfa (15).

La concentración sérica de leptina depende de la cantidad de tejido adiposo corporal, ya que es una hormona peptídica producida principalmente en este tejido. Se ha propuesto que el aumento de las concentraciones es una de las causas de la aparición de la enfermedad renal crónica en pacientes obesos, por el hecho que estimula la proliferación de células endoteliales glomerulares, producción de colágeno IV y síntesis del factor de crecimiento transformante beta 1. El papel de la leptina en el desarrollo de la enfermedad renal crónica fue confirmado en estudios animales, los cuales fueron perfundidos con leptina durante 3 semanas, desarrollando proteinuria y glomerulosclerosis. Otros estudios confirmaron su papel en la activación del sistema adrenérgico e inducción de hipertensión relacionada con la obesidad (15-18).

Los efectos de factor de crecimiento transformante beta 1 han sido estudiados en la nefropatía diabética. En un estudio con ratones diabéticos con hiperleptinemia y glomerulosclerosis difusa fueron tratados con anticuerpo contra el factor, observándose disminución en la expresión de fibronectina renal y colágeno tipo IV. Estos ratones también demostraron disminución de las concentraciones de factor de crecimiento transformante beta 1, sin cambios en las concentraciones de glucosa. Estos hallazgos pueden indicar algún papel en la inducción de la glomerulosclerosis (16).

Los sujetos obesos también pueden presentar concentraciones elevadas de proteína C reactiva, la cual es un indicador de inflamación sistémica. Algunos estudios han propuesto que las

concentraciones elevadas de este marcador inflamatorio, que está fuertemente asociado con los valores del índice de masa corporal, también pueden contribuir al desarrollo de trastornos de filtración glomerular (17).

El factor de necrosis tumoral alfa es una citocina pro-inflamatoria que también es expresada por el tejido adiposo. Su efecto pro-inflamatorio contribuye al desarrollo de la glomerulosclerosis focal segmentaria. Además, reduce la sensibilidad a la insulina al inactivar el sustrato de insulina 1. La inactivación del receptor impide que participe en la vía de señalización de insulina entre las células (18).

Opciones terapéuticas no farmacológica en la nefropatía asociada a la obesidad

La modificación del consumo de alimentos, patrones de comportamiento y aumento de la actividad física tienen un papel clave en las recomendaciones terapéuticas no farmacológicas de pérdida y control de peso en pacientes con nefropatía asociada a la obesidad. Un programa de tratamiento para sujetos obesos debe considerar edad, sexo, tipo y grado de obesidad. Es importante establecer metas realistas de pérdida de peso, ya que una disminución de 5% - 10% de los valores iniciales de peso dentro de un periodo de 3 - 6 meses mejorará significativamente el cuadro clínico (19,20).

El balance energético negativo es fundamental en el tratamiento no farmacológico de la obesidad. Esto es posible lograrlo al reducir la cantidad de calorías consumidas mientras aumenta el gasto energético (19). El déficit energético óptimo ocurre cuando la cantidad de alimentos consumidos disminuye a 1000 - 1500 kcal/día. El objetivo es generar un déficit energético de 500 - 1000 kcal/día (20). Los cambios pequeños y graduales que el sujeto puede hacer durante largo tiempo son los más efectivos para modificar su estilo de vida. Además, es importante conservar las proporciones correctas de los componentes alimenticios necesarios (21).

Los resultados de estudios epidemiológicos confirman el mayor riesgo de obesidad entre las personas que no realizan actividad física habitual. Además, las personas activas están menos expuestas al aumento de peso comparado con los sujetos sedentarios (22). Estudios de investigación a largo plazo han demostrado que períodos largos de actividad física están asociados con reducción simultánea del peso corporal a largo plazo, tanto en hombres como en mujeres. Además, los cambios en la intensidad del esfuerzo físico son inversamente proporcionales al aumento de peso (23).

El gasto energético diario total debe ser de 1700 – 2000 Kcal (8 – 10 MJ) y el gasto relacionado con la actividad física debe representar aproximadamente 15% - 30% del gasto energético total diario, lo que es relativamente pequeño. Una

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico según la federación internacional de diabetes.

Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico	
Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura)	Hombres igual o mayor a 94 centímetros. Mujeres igual o mayor a 80 centímetros.
Triglicéridos séricos	> 150 mg/dL (1,7 mmol/L) o tratamiento de la hipertrigliceridemia.
Lipoproteínas de alta densidad	Hombres = menor de 40 mg/dL (<1,0 mmol/L). Mujeres = menor de 50 mg/dL (<1,3 mmol / L). o en tratamiento para su alteración.
Presión arterial	Mayor de 130/80 mm Hg o tratamiento de hipertensión arterial.
Glucosa sanguínea en ayunas	Igual o mayor a 100 mg/dL (≥ 5,6 mmol/L) o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

persona que regularmente realiza actividad física 3 veces por semana puede aumentar el gasto de energía aproximadamente 1305 Kcal/semana, lo que representa 0,15 Kg de grasa. Durante un año, puede reducir el peso corporal en aproximadamente 8 Kg. Otro elemento importante para aumentar el efecto de la pérdida de peso es el aumento de la tasa metabólica durante varias horas luego del ejercicio, lo que resulta en un aumento adicional de gasto de energía promedio cercano a 225 Kcal por semana (24).

La actividad física, sistemática y rutinaria también tiene efectos positivos en la disminución de la cantidad de grasa corporal, al tiempo que aumenta el valor de la masa corporal magra. Las pautas para sujetos obesos indican la necesidad de realizar ejercicio físico de intensidad variable con una duración de 30 - 60 minutos/día, la mayor cantidad de días posibles de la semana, independientemente de la edad y sexo (25). La combinación de ejercicio regular y dieta tiene efectos significativos en la pérdida del exceso de peso.

La modificación de los patrones de comportamiento es un elemento integral del tratamiento no farmacológico de la obesidad. Los sujetos deben tomar la decisión de iniciar el proceso de pérdida de peso y desarrollar su propio plan de acción personalizado. Para las personas que desean mantener un peso corporal constante, la recomendación es actividad física regular, estilo de vida activo, modificaciones nutricionales,

reducción de azúcares refinados y grasas, consumo de frutas - verduras y limitar la cantidad total de alimentos consumidos. Las personas deben tener paciencia, consistencia a lo largo de los diferentes procesos y capacidad de establecer objetivos pequeños y alcanzables. El cambio en los patrones de comportamiento debe incluir autocontrol y la capacidad de aprender a manejar los problemas cotidianos. Un elemento importante es el apoyo, colaboración y ayuda de la familia y los seres queridos (26-28).

Conclusiones

La nefropatía asociada a la obesidad es un cambio patológico caracterizado por glomerulomegalia, glomerulosclerosis focal segmentaria o ambos, que ocurre en pacientes con índice de masa corporal igual o mayor a 30 Kg/m². Los sujetos con esta condición presentan manifestaciones clínicas de microalbuminuria en ausencia de otros síntomas de síndrome nefrótico. Los cambios hemodinámicos, alteración de la regulación del metabolismo lipídico y respuestas hormonales producidas por la obesidad son la etiología de esta condición. La pérdida de peso y la actividad física pueden ayudar a evitar la progresión de la nefropatía.

Conflicto de interés

Ninguno por declarar.

Referencias

1. Mendoza MF, Kachur SM, Lavie CJ. Hypertension in obesity. *Curr Opin Cardiol.* 2020;35: 389-96. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Ferreira ES, da Silva LS, da Costa GD, Moreira TR, Borges LD, Cotta RMM. Dietary intake, anthropometric measurements, biochemistry profile and their associations with chronic kidney disease and diabetes mellitus. *J Nutr Sci.* 2020; 9:e45. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Onyimadu O, Violato M, Astbury NM, Jebb SA, Petrou S. Health Economic Aspects of Childhood Excess Weight: A Structured Review. *Children (Basel).* 2022;9: 461. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Lumbers ER, Kandasamy Y, Delforce SJ, Boyce AC, Gibson KJ, Pringle KG. Programming of renal development and chronic disease in adult life. *Front Physiol.* 2020; 11:757. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Apovian CM, Riffenburt KM. Perspectives on the global obesity epidemic. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24: 307-9. [[PubMed](#)]
6. Li PK, Garcia-Garcia G, Lui SF, Andreoli S, Fung WW, Hradsky A, Kumaraswami L, Liakopoulos V, Rakhimova Z, Saadi G, Strani L, Ulasi I, Kalantar-Zadeh K. Kidney health for everyone everywhere - From prevention to detection and equitable access to care. *Kidney Dis (Basel).* 2020;6: 136-43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Martínez-Montoro JJ, Morales E, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ, Fernández-García JC. Obesity-related glomerulopathy: Current approaches and future perspectives. *Obes Rev.* 2022;23: e13450. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

8. Sun K, Xie Q, Hao CM. Mechanisms of scarring in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Dis (Basel)*. 2021; 7 : 350-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Lee DY, Yu GI, Kim YM, Kim MK, Shin MH, Lee MY. Association between Three Waist Circumference-Related Obesity Metrics and Estimated Glomerular Filtration Rates. *J Clin Med*. 2022;11: 2876. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020; 23: 189-230. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Lin L, Tan W, Pan X, Tian E, Wu Z, Yang J. Metabolic syndrome-related kidney injury: A review and update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 23;13:904001. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A, Yokoo T. The renal pathology of obesity. *Kidney Int Rep*. 2017;2: 251-260. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.007. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Qi W, Li Q, Gordin D, King GL. Preservation of renal function in chronic diabetes by enhancing glomerular glucose metabolism. *J Mol Med (Berl)*. 2018; 96: 373-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Apetrii M, Timofte D, Voroneanu L, Covic A. Nutrition in chronic kidney disease-The role of proteins and specific diets. *Nutrients*. 2021;13: 956. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Miricescu D, Balan DG, Tulin A, Stiru O, Vacaroiu IA, Mihai DA, Popa CC, Enyedi M, Nedelea AS, Nica AE, Stefani C. Impact of adipose tissue in chronic kidney disease development (Review). *Exp Ther Med*. 2021; 21: 539. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Chen J, Liu Q, He J, Li Y. Immune responses in diabetic nephropathy: Pathogenic mechanisms and therapeutic target. *Front Immunol*. 2022; 13: 958790. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Sauriasari R, Sakano N, Wang DH, Takaki J, Takemoto K, Wang B, Sugiyama H, Sato Y, Takigawa T, Takahashi N, Kanbara S, Hitomi Y, Nakamura H, Ogino K. C-reactive protein is associated with cigarette smoking-induced hyperfiltration and proteinuria in an apparently healthy population. *Hypertens Res*. 2010;33: 1129-36. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, Krämer DK, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114: 183-94. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Monnier L, Schlienger JL, Colette C, Bonnet F. The obesity treatment dilemma: Why dieting is both the answer and the problem? A mechanistic overview. *Diabetes Metab*. 2021;47: 101192. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Flack KD, Hays HM, Moreland J, Long DE. Exercise for weight loss: Further evaluating energy compensation with exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52: 2466-75. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Kearns K, Dee A, Fitzgerald AP, Doherty E, Perry IJ. Chronic disease burden associated with overweight and obesity in Ireland: the effects of a small BMI reduction at population level. *BMC Public Health*. 2014;14:143. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Pojednic R, D'Arpino E, Halliday I, Bantham A. The benefits of physical activity for people with obesity, independent of weight loss: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19: 4981. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Chen MQ, Shi WR, Wang HY, Sun YX. Sex differences of combined effects between hypertension and general or central obesity on ischemic stroke in a middle-aged and elderly population. *Clin Epidemiol*. 2021;13:197-206. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Giri Ravindran S, Saha D, Iqbal I, Jhaveri S, Avanthika C, Naagendran MS, Bethineedi LD, Santhosh T. The obesity paradox in chronic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Cureus*. 2022;14: e25674. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Lavie CJ, Carbone S, Kachur S, O'Keefe EL, Elagizi A. Effects of physical activity, exercise, and fitness on obesity-related morbidity and mortality. *Curr Sports Med Rep*. 2019;18: 292-298. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Ames GE, Koball AM, Clark MM. Behavioral interventions to attenuate driven overeating and weight regain after bariatric surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13: 934680. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Eyres SL, Turner AI, Nowson CA, Torres SJ. Does diet-induced weight change effect anxiety in overweight and obese adults? *Nutrition*. 2014;30: 10-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Yim SH, Schmidt U. Self-help treatment of eating disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2019;42: 231-41. [\[PubMed\]](#)

Como citar este artículo: Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Fernández-Ramírez A, Reyna-Villasmil E. Opciones terapéuticas no farmacológicas en pacientes con nefropatía asociada a la obesidad. *Avan Biomed* 2023; 12: 86-92.







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/xNM7yrnq>



Macronutrientes, micronutrientes y obesidad (Macronutrients, micronutrients, and obesity).

Jorly Mejia-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmil²✉

¹Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

²Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 16 de Noviembre de 2022

Aceptado: 17 de Septiembre de 2023

Publicado online: 31 de Diciembre de 2023

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(23)12012-R

Resumen(español)

El problema de salud del siglo XXI es la obesidad. Las causas son numerosas, pero suele ser el resultado de un balance energético favorable durante un periodo de tiempo prolongado (mayor ingesta de energía en comparación con el gasto energético). La cantidad y la distribución del tejido adiposo, así como la gravedad de la enfermedad, influyen en la probabilidad de sufrir problemas relacionados con la obesidad. La acumulación de demasiado tejido adiposo en la zona abdominal provoca alteraciones metabólicas adversas. Como consecuencia de la acumulación de lípidos, el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina, las alteraciones en la producción de adipocinas y los mediadores inflamatorios, se produce una disfunción del tejido adiposo. La actividad enzimática, el estrés oxidativo y el daño tisular están influidos por las cantidades de macronutrientes y micronutrientes (zinc, cobre, manganeso, selenio, hierro y yodo). Se ha demostrado que las concentraciones de micronutrientes disminuyen. Hay pruebas de que las personas con sobrepeso u obesidad tienen concentraciones más bajas de macronutrientes y micronutrientes. Conocer cómo contribuyen estos factores a la obesidad ayudará a comprender los posibles mecanismos subyacentes/correspondientes en las vías metabólicas de los problemas relacionados. El objetivo del estudio fue evaluar la asociación entre macronutrientes, micronutrientes y obesidad.

Palabras clave(español)

Macronutrientes; Micronutrientes; Obesidad; Complicaciones.

Abstract(english)

The health problem of the 21st century is obesity. The causes are numerous, but it is usually the result of a favorable energy balance over a prolonged period of time (higher energy intake compared to energy expenditure). The amount and distribution of adipose tissue, as well as the severity of the disease, influence the likelihood of obesity-related problems. The accumulation of too much adipose tissue in the abdominal area leads to adverse metabolic disturbances. As a consequence of lipid accumulation, oxidative stress, insulin resistance, alterations in adipokine production and inflammatory mediators, adipose tissue dysfunction occurs. Enzyme activity, oxidative stress and tissue damage are influenced by the amounts of macronutrients and micronutrients (zinc, copper, manganese, selenium, iodine and iron). Micronutrient concentrations have been shown to decrease. There is evidence that people who are overweight or obese have lower macronutrient and

micronutrient concentrations. Knowing how these factors contribute to obesity will help you understand possible underlying/corresponding mechanisms in the metabolic pathways of related problems. The objective of the study was to evaluate the association between macronutrients, micronutrients, and obesity.

Keywords(english)

Macronutrients, Micronutrients; Obesity; Complications.

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica y es uno de los principales problemas sanitarios del siglo XXI. La Organización Mundial de la Salud ha establecido que la obesidad afecta a más de 650 millones de personas en todo el mundo y reconoce que es la enfermedad crónica más peligrosa. El exceso de peso corporal es el quinto factor de riesgo de mortalidad más común y casi 2,8 millones de adultos mueren anualmente como consecuencia del sobrepeso / obesidad (1-3). Además, es preocupante que un grupo cada vez mayor de niños sea obeso (4).

Las necesidades alimentarias de nutrientes son esenciales para el bienestar inmediato y a largo plazo de los humanos. Tienen una función importante en todos los procesos inmunes, metabólicos y energéticos, regulan la expresión de genes del desarrollo y linajes específicos de diferentes tejidos / órganos. Todos tienen diversas funciones bioquímicas. La baja ingesta de calcio puede suponer mayor riesgo de osteoporosis (5). Concentraciones séricas bajas de hierro y cobre pueden llevar a la aparición de complicaciones metabólicas (6). Por ejemplo, el zinc tiene funciones en el crecimiento, desarrollo y reproducción. Su deficiencia tiene efectos adversos en funciones enzimáticas vitales (7). El magnesio, manganeso y cromo ejercen sus funciones en la síntesis, almacenamiento y secreción de la insulina. Así pues, varios macro y micronutrientes tienen diferentes papeles en las funciones corporales normales. La deficiencia de alguno de ellos provocar en sujetos con sobrepeso u obesidad puede afectar negativamente en las funciones fisiológicas y producir complicaciones.

El objetivo del estudio fue evaluar la asociación que existe entre macronutrientes, micronutrientes y la obesidad.

Fisiopatología y diagnóstico de la obesidad

Las causas de la epidemia de obesidad son complejas, pero la etiología subyacente principal para su desarrollo es la mala alimentación, que produce un balance energético positivo. La obesidad primaria está presente en el 80% - 90% de los casos, mientras que la obesidad secundaria es observada en condiciones clínicas como trastornos endocrinos, enfermedades genéticas, enfermedades orgánicas o condiciones iatrogénicas (8).

Las consecuencias de la obesidad sobre la salud incluyen: complicaciones cardiovasculares (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, dislipidemia), respiratorias (apnea del sueño), neurológicas (enfermedad cerebrovascular), endocrinológicas (diabetes mellitus y síndrome metabólico), reproductivas (trastornos de fertilidad y pubertad precoz), óseas (artrosis), así como consecuencias psico-sociales (baja autoestima, ansiedad, depresión, trastornos de la alimentación) y mayor riesgo de padecer determinadas neoplasias malignas (9).

El riesgo de complicaciones asociadas a la obesidad está relacionado con la cantidad de grasa corporal, localización (obesidad abdominal o glúteo-femoral) y duración de la enfermedad subyacente (10). En la práctica clínica, el estado nutricional es medido por el índice de masa corporal (IMC). Se considera que la obesidad es cuando el IMC es igual o superior a 30 kg/m². No obstante, el índice no considera otros factores relevantes como sexo, edad o masa muscular (11). Existen tres grados de obesidad que, además del IMC, tienen en cuenta las potenciales complicaciones: obesidad de grado 0 ≥ 30 Kg/m², sin complicaciones; obesidad de grado I ≥ 25 Kg/m² y ≥ 1 complicación leve o moderada; obesidad de grado II ≥ 25 Kg/m² y ≥ 1 complicación

severa que requiere reducción de peso significativa para tratarla de forma eficaz (12,13).

La obesidad abdominal es definida como perímetro de cintura superior a 94 centímetros para hombres y 80 centímetros para mujeres. En la práctica, sin embargo, es más útil medir la relación cintura-cadera, que se utiliza para diagnosticar la obesidad abdominal, también conocida como obesidad androide (relación cintura-cadera $\geq 0,8$ en hombres y $\geq 1,0$ en mujeres) u obesidad ginecoide (relación cintura-cadera $< 0,8$ en hombres y $< 1,0$ en mujeres) (14). Estas mediciones proporcionan información sobre la zona del cuerpo donde se produce la mayor acumulación de tejido graso. Otros métodos de evaluación del contenido de grasa corporal para el diagnóstico de obesidad es la bioelectroimpedancia (los criterios de diagnóstico son $>25\%$ de grasa corporal para los hombres y $>35\%$ para las mujeres). La tomografía computarizada es el mejor método para medir la cantidad de grasa visceral (área de grasa visceral $> 100 \text{ cm}^2$ indica obesidad visceral) (15).

La obesidad visceral es la acumulación de tejido adiposo abdominal desproporcionada con relación al contenido de grasa corporal total. El mecanismo de producción es a través del aumento del volumen de los adipocitos, seguido de hipertrofia, y cambios inflamatorios en la grasa visceral. El tejido adiposo no es únicamente un almacén de energía, ya que participa activamente en los cambios metabólicos, convirtiéndolo en el mayor órgano endocrino. Este tiene funciones inmunológicas, metabólicas y endocrinas relacionadas con la secreción de adipocinas, enzimas, factores de crecimiento y citoquinas (16). El aumento de la cantidad de tejido adiposo provoca disfunción endocrina, con aumento de la liberación de adipocinas (leptina, resistina, proteína de unión al retinol, lipocalina 2, proteína similar a la angiopoyetina 2 y visfatina) y de citoquinas proinflamatorias: factor de necrosis tumoral alfa, interleucina (IL)-6, IL-18, proteína quimiotáctica de monocitos CCL2, proteína quimioatrayente de monocitos 1 y ligando de quimioquinas 5 y menor liberación de adipocinas antiinflamatorias (adiponectina e IL-10) (17).

En consecuencia, la obesidad se asocia a un estado de inflamación crónica de bajo grado. En el tejido adiposo inflamado, aumentan la actividad de la lipoprotein lipasa y la tasa de lipólisis, lo que conduce a aumento de las concentraciones séricas de ácidos grasos libres. El exceso de estos ácidos grasos estimula la síntesis hepática y liberación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). El perfil lipídico es más aterogénico debido al aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La mayor proporción de LDL de menor tamaño y alta densidad, las denominadas lipoproteínas de baja densidad de pequeño tamaño, aumenta el riesgo de aterosclerosis debido a su mayor capacidad a oxidarse y menor afinidad por los receptores LDL, lo que prolonga su tiempo de circulación en la sangre y mayor capacidad para unirse a la pared de los vasos. Además, disminuye la concentración de la fracción protectora de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumenta la concentración de triglicéridos (TG). Estos se acumulan en tejidos sensibles a la insulina, como músculos e hígado. La producción hepática de glucosa aumenta e inhibe la captación / utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, facilitando la aparición de insulinoresistencia (18).

Existe evidencia de relación lineal entre las concentraciones de IL-6 e insulinoresistencia, lo que refleja el bloqueo de los receptores de insulina en los tejidos por las citocinas proinflamatorias (19). Una adipocina dependiente del zinc, la zinc- α -glicoproteína (ZAG) afecta al metabolismo de los lípidos, aumentando el catabolismo de los lípidos, mediante la actividad del factor movilizador de lípidos, provocando la activación directa de la lipólisis por estimulación de la adenilil ciclasa en los adipocitos (20). Las dietas altas en grasas, obesidad e inflamación inhiben la síntesis de ZAG y sugiere que este puede ser un tratamiento eficaz para la obesidad (21).

El balance energético positivo, causante de la obesidad, contribuye ampliamente al estrés celular. El estrés oxidativo es la alteración del equilibrio prooxidante – antioxidante, con cambio hacia reacciones oxidativas y producción de especies reactivas de oxígeno (22). Esto provoca peroxidación lipídica y daño al ADN. El sistema

antioxidante está formado por enzimas y numerosos compuestos endógenos y exógenos que reaccionan con las especies reactivas de oxígeno (23). Los antioxidantes primarios incluyen enzimas como catalasa, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa, cuya función es evitar la formación de radicales libres. Los antioxidantes no enzimáticos incluyen las vitaminas C y E, β -caroteno y otros compuestos menores.

Macronutrientes, micronutrientes y obesidad

Los minerales son un grupo de nutrientes exógenos que deben ser suministrados por los alimentos. Entre estos están el magnesio, potasio, sodio, calcio, fósforo, cloro y azufre (macronutrientes) junto al yodo, hierro, cobre, flúor, zinc, manganeso, molibdeno, selenio, cobalto y cromo (micronutrientes) (24).

Para contrarrestar los efectos del estrés oxidativo, se han desarrollado mecanismos de defensa para la eliminación de los radicales libres, inhibición de su formación y quelación de los iones de metales que catalizan las reacciones de los radicales libres. El manganeso, cobre y zinc son componentes de las enzimas del grupo de la enzima superóxido dismutasa (MnSOD y Cu/ZnSOD) que catalizan la reacción de dismutación del radical aniónico superóxido a peróxido de hidrógeno y oxígeno. El selenio es un elemento estructural del grupo de selenoproteínas y que son esenciales para su funcionamiento. Los iones de hierro forman parte de la catalasa, que tiene potencia oxidorreductora elevada. Las bajas concentraciones de micronutrientes asociadas al aumento del volumen del tejido adiposo pueden deberse a ingesta insuficiente y/o alteración del metabolismo y distribución. La deficiencia o el exceso de cualquiera de ellos puede dar lugar a trastornos de la homeostasis (25).

Zinc

Es un micronutriente cuyas necesidades diarias varían entre 10 y 15 mg/día. Las fuentes son carnes, huevos, semillas de girasol y calabaza,

brotos, salvado de trigo, pescado y ostras. La absorción ocurre en el duodeno y su biodisponibilidad varía entre 20% - 40%. El contenido corporal total en el cuerpo humano es 1,5 - 4 gramos. En el plasma, se une a albúmina y a α 2-macroglobulina. Sus funciones pueden dividirse en catalítica, estructural y reguladora. Este elemento actúa como catalizador de enzimas que intervienen en el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas (26).

El zinc está presente en más de 300 enzimas y 2000 factores de transcripción. Las enzimas lactato deshidrogenasa, alcohol deshidrogenasa, fosfatasa alcalina y anhidrasa carbónica son enzimas que contienen zinc. Sus iones están comprometidos en la modificación, transcripción y reparación del ADN, además de la inducción o inhibición de la apoptosis. Tiene un papel clave en la regulación de la inflamación crónica, al reducir las concentraciones de citoquinas y reducción del estrés oxidativo, al participar en la síntesis de enzimas antioxidantes. La enzima superóxido dismutasa intracelular de zinc-cobre regula indirectamente la función de enzimas como NADPH oxidasa y óxido nítrico sintasa, por su capacidad de inhibir los receptores N-metil-D-aspartato. Otro mecanismo indirecto de regulación es la inhibición de la peroxidación lipídica dependiente del hierro o cobre. Además, participa en la regulación de la respuesta al estrés oxidativo a través del factor de transcripción Ntf2, así como en el aumento de la síntesis de metalotioneínas, proteínas ricas en residuos de tiol cisteína que actúan como captadores de radicales libres (27).

Otro grupo de enzimas dependientes del zinc son las metaloproteínas de la matriz extracelular (MMP). Estas contienen un átomo de zinc dentro de su estructura que funciona como catalizador. Son sintetizadas en las células del tejido conectivo como enzimas proteolíticas que participan en la remodelación de la matriz extracelular y pueden participar en la adipogénesis y desarrollo de la obesidad. Varios estudios han encontrado concentraciones elevadas de MMP-2 y MMP-9 en obesos comparado con sujetos que tienen IMC normal (28, 29).

El zinc desempeña un papel importante en el mantenimiento de valores de glucemia normales, regulando la secreción de insulina y glucagón, actuando como factor de señalización. Inhibe la secreción de glucagón en respuesta a concentraciones elevadas de glicemia y estimula su producción cuando las concentraciones de glucosa descienden. En cambio, la secreción de insulina de las células β pancreáticas sigue un círculo de retroalimentación negativa, en el cual la liberación inicial de zinc (estimulada por la glucosa) estimula la secreción de insulina y luego inhibe la secreción de la hormona (30,31).

Existe evidencia que demuestra los efectos benéficos del zinc sobre el perfil metabólico y la pérdida de peso. Un estudio en obesos demostró disminución significativa de los valores de peso corporal e IMC luego de la suplementación con 30 mg de gluconato de zinc por un mes. También fue evidente la mejora del perfil lipoproteico (reducción de la relación ApoB/ApoA1, CT, TG y LDL) (32). Otro estudio comprobó que la concentración de zinc era significativamente inferior en los pacientes obesos. Esta estaba acompañada de aumento de las concentraciones urinarias (33).

Calcio

Es un macronutriente con necesidades de 1.000 mg/día. Su tasa de absorción oscila entre 30% - 40%. Los alimentos ricos en calcio son la leche y productos lácteos. El mayor aporte de calcio en la dieta favorece la pérdida de peso y tiene efectos benéficos en la reducción de la grasa corporal, mediante inhibición de la lipogénesis, potenciación de la lipólisis y disminución de la absorción intestinal de ácidos grasos (formación de sales difícilmente solubles) (34).

Asociado al metabolismo del calcio está la vitamina D, la cual desempeña funciones claves en la patogénesis y prevención de las enfermedades metabólicas. Es estimulante del transporte activo intestinal de calcio y aumenta su absorción de calcio hasta en 40% - 50%. El tejido adiposo es un almacén de vitamina D y la obesidad es un factor de riesgo para su deficiencia, ya que la 25(OH)D liposoluble es secuestrada por el tejido adiposo,

disminuyendo su biodisponibilidad. Este hecho está respaldado por resultados de estudios epidemiológicos y clínicos, que demuestran mayor prevalencia de la deficiencia de vitamina D en los individuos obesos comparada con sujetos con peso normal (35). Es necesario elaborar regímenes alimenticios que incluyan suministros adecuados de productos lácteos bajos en grasas y la administración de suplementos de vitamina D en sujetos obesos.

Cobre

Es un componente de proteínas enzimáticas y no enzimáticas como citocromo c oxidasa (proteína de la respiración celular mitocondrial), ceruloplasmina (enzima antioxidante) hefaestina (hierro oxidasa), β -dopamina hidroxilasa (neurotransmisores), superóxido dismutasa, tirosinasa (melaninogénesis) o lisil oxidasa (producción de colágeno y elastina). La absorción tiene lugar en el duodeno, con una tasa de absorción de 35% - 50%. Las necesidades diarias son de 1 - 2 mg/día. Las fuentes son principalmente cereales (36). El metabolismo del cobre está estrechamente ligado al metabolismo del hierro. Es necesario para la correcta absorción del hierro y posee funciones en el metabolismo de los lípidos. La evidencia muestra que su deficiencia puede favorecer el desarrollo del hígado graso no alcohólico (36).

Magnesio

Es el catión intracelular más importante, junto al potasio, que participa en más de 300 enzimas, incluidas aquellas que intervienen en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y en la mayoría de las reacciones hormonales. El cuerpo contiene entre 25 - 35 g de magnesio, de los cuales 53% está almacenados en huesos, 46% en músculos y tejidos blandos y 1% en sangre. Interviene en biosíntesis de proteínas, conducción nerviosa, contractilidad muscular, procesos de termorregulación y tiene funciones vitales en la homeostasis mineral tanto corporal como ósea (37).

Las necesidades de magnesio varían según sexo, edad y estado fisiológico. Durante el embarazo y la lactancia, así como el ejercicio físico intenso, la demanda de magnesio aumenta. El aporte dietético recomendado en mujeres es de 320 mg/día y en los hombres de 420 mg/día. La asimilación a partir de los alimentos es aproximadamente del 50%. La absorción ocurre principalmente en yeyuno e íleo. Las fuentes de magnesio son el cacao, semillas de girasol, almendras, trigo sarraceno y agua altamente mineralizadas. El alto contenido en grasa en alimentos reduce la absorción. Su absorción también es alterada por la presencia de calcio, fósforo, fibra y fitatos (38).

Cromo

Interviene en el metabolismo de ácidos nucleicos, lípidos y carbohidratos. El cromo en tercer estado de oxidación es un micronutriente esencial para las funciones corporales. Las fuentes en alimentos son levaduras, granos de cereales e hígado. Las necesidades son de 0,05 - 0,2 mg/día. La absorción es de 0,4% - 2,5% y es alterada por los fitatos, mientras que aminoácidos, oxalatos, vitamina C y ácido nicotínico pueden aumentar la absorción por su acción quelante. Su papel en los tratamientos de pérdida de peso es objeto de investigación con resultados controversiales (39).

El cromo forma parte del factor de tolerancia a la glucosa y sus efectos incluyen el aumento del número de receptores para insulina y activación de estos receptores mediante fosforilación, lo que mejora el metabolismo de los carbohidratos. Los estudios sobre los efectos de la suplementación sobre el peso corporal no son concluyentes sobre los efectos en la reducción de peso. La administración en pacientes con diabetes tipo 2 dio lugar a disminución de la glucemia en ayunas y posprandial acompañado de aumento de la sensibilidad de los tejidos a la insulina. A pesar de los resultados de estos estudios, no se recomienda el uso de suplementos en diabéticos. Por otra parte, es necesario considerar los efectos tóxicos y cancerígenos de la ingesta excesiva, ya que puede acentuar la oxidación y afectar al equilibrio de oxidación - antioxidación (40).

Selenio

Es un componente importante de enzimas oxidorreductoras y forma parte de la selenometionina y selenocisteína, que forman de las enzimas glutatión peroxidasa, tioredoxina reductasa, yodotironina deionidasa y selenoproteínas. Es esencial para la síntesis, activación y metabolismo de las hormonas tiroideas. Además, tiene efectos profilácticos en la intoxicación por metales pesados (cadmio, plomo, arsénico, mercurio y oxígeno) al formar complejos inactivos y no tóxicos y previene de enfermedades inflamatorias, malignas, cardiovasculares y neurológicas. Los compuestos se absorben bien y las formas orgánicas son absorbidas mejor que las inorgánicas (selenito, selenato). La biodisponibilidad en la dieta varía entre 55% y 65%. Los factores que facilitan la absorción son proteínas y vitaminas A, E y C. Las fuentes de selenio son mariscos, carnes rojas y magras, salvado, gérmenes de cereales, productos de cereales integrales y pescados marinos. Las necesidades son de aproximadamente 45 µg/día (41).

Yodo

Es esencial para la producción de tiroxina y triyodotironina, que intervienen en el desarrollo y funcionamiento normal del sistema nervioso central y óseo al regular los procesos de crecimiento y maduración celular. También participa en el metabolismo de proteínas, grasas, carbohidratos y vitaminas. Además, tiene efectos antioxidantes. El pescado, mejillones, ostras, gambas y sal de mesa son las principales fuentes (42).

Hierro

Está en la hemoglobina, mioglobina, enzimas de los tejidos y en una forma de reserva (ferritina). La absorción ocurre en el duodeno y es de 10% - 15%, alrededor de 1 - 2 mg/día. Se absorbe mejor en combinaciones hemáticas que

no hemáticas como productos cárnicos y ricos en vitamina C que mejoran su absorción. Forma parte de la catalasa y cada sub-unidad de esta enzima tiene un sistema de hemo con un átomo de hierro en el centro. La deficiencia de hierro observada en individuos obesos puede ser secundaria, los efectos de las citoquinas proinflamatorias IL-1 e IL-6, que son inductores potentes de la producción de hepcidina hepática. Esta inhibe la ferroportina presente en la membrana de los macrófagos y enterocitos, disminuyendo la concentración sérica de hierro y la disponibilidad de este para el proceso de eritropoyesis (43).

Manganeso

El manganeso es un activador de muchas enzimas (hidrolasas, transferasas, descarboxilasas) y está implicado en la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos, lípidos, en el metabolismo de los mucopolisacáridos y bicarbonatos y en los procesos antioxidantes, siendo un componente de la enzima antioxidante superóxido dismutasa de manganeso (Mn-SOD). En el cuerpo humano, las concentraciones de manganeso son más altas en el hígado. Las necesidades diarias de manganeso son de 2 a 5 mg/día. Las buenas fuentes dietéticas de manganeso son las legumbres secas, productos

de cereales integrales, trigo sarraceno y frutos secos (44).

Consideraciones finales

Los macro y micronutrientes participan en numerosos procesos metabólicos. Su aporte inadecuado puede llevar al desarrollo de obesidad y enfermedades metabólicas. El exceso de tejido adiposo en sujetos obesos provoca inflamación sistémica, disfunción endocrina y desequilibrio del balance prooxidante - antioxidante. Las personas obesas tienen más probabilidades de sufrir deficiencias de micronutrientes comparadas con las personas de peso normal, debido a ingesta inadecuada, malabsorción o mayor excreción. Por lo tanto, puede ser el origen de complicaciones metabólicas de la obesidad, como dislipidemia, hiperglucemia e insulinoresistencia. El tratamiento de una persona obesa implica que los minerales esenciales deben suministrarse en cantidades y proporciones adecuadas.

Conflicto de interés

Ninguno por declarar.

Referencias

1. Ríos-Reyna C, Díaz-Ramírez G, Castillo-Ruiz O, Pardo-Buitimea NY, Alemán-Castillo SE. Policies and strategies to combat obesity in Latin America. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2022; 60: 666-74. [\[PubMed\]](#)
2. Gribsholt SB, Bruun JM. Epidemiological aspects of obesity and the metabolic syndrome. *Ugeskr Laeger.* 2022; 184: V03220216. [\[PubMed\]](#)
3. Bednarek AM, Owczarek AJ, Chudek A, Almgren-Rachtan A, Wieczorowska-Tobis K, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. The prevalence of diabetes among hypertensive polish in relation to sex-difference in body mass index, waist circumference, body fat percentage and age. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19: 9458. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Kuang M, Sheng G, Hu C, Lu S, Peng N, Zou Y. The value of combining the simple anthropometric obesity parameters, Body Mass Index (BMI) and a Body Shape Index (ABSI), to assess the risk of non-alcoholic fatty liver disease *Lipids Health Dis.* 2022; 21: 104. [\[PubMed\]](#)
5. Vrech M, Ferruzzi A, Pietrobelli A. Effects of micronutrient and phytochemical supplementation on cardiovascular health in obese and overweight children: a narrative review. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2022; 25: 430-5. [\[PubMed\]](#)
6. Chu BA, Surampudi V, Li Z, Harris C, Seeman T, Norris KC, Vijayan T. Micronutrient Deficiency as a Confounder in Ascertaining the Role of Obesity in Severe COVID-19 Infection. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19:1125. [\[PubMed\]](#)
7. Al-Dorzi HM, Stapleton RD, Arabi YM. Nutrition priorities in obese critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2022; 25: 99-109. [\[PubMed\]](#)
8. Aymes E, Lisembard G, Dallongeville J, Rousseaux J, Dumont MP, Amouyel P, Romon M, Meirhaeghe A. Identification of several eating habits that mediate the association between eating behaviors and the risk of obesity. *Obes Sci Pract.* 2022; 8: 585-594. [\[PubMed\]](#)
9. Jeong HG, Park H. Metabolic Disorders in Menopause. *Metabolites.* 2022; 12: 954. [\[PubMed\]](#)
10. Kwon H, Kim D, Kim JS. Body fat distribution and the risk of incident

- metabolic syndrome: A longitudinal cohort study. *Sci Rep.* 2017; 7: 10955. [\[PubMed\]](#)
11. Quinn RC, Campisi SC, McCrindle BW, Korczak DJ. Adolescent cardiometabolic risk scores: A scoping review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022; S0939-4753: 00367-2. [\[PubMed\]](#)
 12. Nie H, Zhang K, Xu J, Liao K, Zhou W, Fu Z. Combining Bioinformatics Techniques to Study Diabetes Biomarkers and Related Molecular Mechanisms. *Front Genet.* 2020; 11: 367. [\[PubMed\]](#)
 13. Manoharan MP, Raja R, Jamil A, Csendes D, Gutlapalli SD, Prakash K, Swarnakari KM, Bai M, Desai DM, Desai A, Penumetcha SS. Obesity and coronary artery disease: An updated systematic review 2022. *Cureus.* 2022; 14: e29480. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 14. Qin Z, Jiang L, Sun J, Geng J, Chen S, Yang Q, Su B, Liao R. Higher visceral adiposity index is associated with increased likelihood of abdominal aortic calcification. *Clinics (Sao Paulo).* 2022; 77: 100114. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 15. Zhang L, Hames KC, Jensen MD. Regulation of direct adipose tissue free fatty acid storage during mixed meal ingestion and high free fatty acid concentration conditions. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021; 320: E208-E18. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 16. Cai R, Zhou J, Bai L, Dong Y, Ding W. Hypertriglyceridemic-waist phenotype is strongly associated with cardiovascular risk factor clustering in Chinese adolescents. *Sci Rep.* 2022; 12: 15464. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 17. Khudiakova AD, Polonskaya YV, Shramko VS, Shcherbakova LV, Striukova EV, Kashtanova EV, Ragino YI. Blood adipokines/cytokines in young people with chronic bronchitis and abdominal obesity. *Biomolecules.* 2022; 12: 1502. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 18. Lee HC, Akhmedov A, Chen CH. Spotlight on very-low-density lipoprotein as a driver of cardiometabolic disorders: Implications for disease progression and mechanistic insights. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 993633. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 19. Chait A. Hypertriglyceridemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2022; 51: 539-55. [\[PubMed\]](#)
 20. Martínez-Montoro JI, Ocaña-Wilhelmi L, Soler-Humanes R, Motahari-Rad H, González-Jiménez A, Rivas-Becerra J, Rodríguez-Muñoz A, Moreno-Ruiz FJ, Tomé M, Rodríguez-Capitán J, García-Fuentes E, Tinahones FJ, Garrido-Sánchez L, Murri M. Evaluation of adipose tissue zinc-alpha 2-glycoprotein gene expression and its relationship with metabolic status and bariatric surgery outcomes in patients with class III obesity. *Biomedicines.* 2022; 10: 1502. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 21. Banaszak M, Górna I, Przyślawski J. Zinc and the Innovative zinc- α 2-glycoprotein adipokine play an important role in lipid metabolism: A critical review. *Nutrients.* 2021; 13: 2023. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 22. Hassan SSU, Samanta S, Dash R, Karpiński TM, Habibi E, Sadiq A, Ahmadi A, Bunagu S. The neuroprotective effects of fisetin, a natural flavonoid in neurodegenerative diseases: Focus on the role of oxidative stress. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 1015835. [\[PubMed\]](#)
 23. Lamin V, Jaghoori A, Jakobczak R, Stafford I, Heresztyn T, Worthington M, Edwards J, Viana F, Stuklis R, Wilson DP, Beltrame JF. Mechanisms responsible for serotonin vascular reactivity sex differences in the internal mammary artery. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7: e007126. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 24. Jørgensen NB, Dirksen C. Systematic weight loss treatment. *Ugeskr Laeger.* 2022; 184: V04220243. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 25. Li MC. Associations between adherence to the Taiwan dietary reference intakes of micronutrients and the risk of type 2 diabetes. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19: 12242. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 26. Cheng Y, Chen H. Aberrance of zinc metalloenzymes-induced human diseases and its potential mechanisms. *Nutrients.* 2021; 13: 4456. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 27. MacKenzie S, Bergdahl A. Zinc Homeostasis in diabetes mellitus and vascular complications. *Biomedicines.* 2022; 10: 139. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 28. Deaver JW, Schrems ER, Brown LA, Haynie WA, Perry RA Jr, Rosa-Caldwell ME, Tedrowe MA, Greene NP, Washington TA. The effect of diet-induced obesity on extracellular matrix remodeling during skeletal muscle regeneration. *Sports Med Health Sci.* 2021; 3: 212-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 29. Lecoutre S, Lambert M, Drygalski K, Dugail I, Maqdasy S, Hautefeuille M, Clément K. Importance of the microenvironment and mechanosensing in adipose tissue biology. *Cells.* 2022; 11: 2310. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 30. Kambe T, Taylor KM, Fu D. Zinc transporters and their functional integration in mammalian cells. *J Biol Chem.* 2021; 296: 100320. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 31. Singh B, Khattab F, Chae H, Desmet L, Herrera PL, Gilon P. KATP channel blockers control glucagon secretion by distinct mechanisms: A direct stimulation of α -cells involving a $(Ca^{2+})_i$ rise and an indirect inhibition mediated by somatostatin. *Mol Metab.* 2021; 53: 101268. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 32. Barbara M, Mindikoglu AL. The role of zinc in the prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabol Open.* 2021; 11: 100105. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 33. Barragán-Álvarez CP, Padilla-Camberos E, Díaz NF, Cota-Coronado A, Hernández-Jiménez C, Bravo-Reyna CC, Díaz-Martínez NE. Loss of Znt8 function in diabetes mellitus: risk or benefit? *Mol Cell Biochem.* 2021; 476: 2703-18. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 34. Dos Reis Araujo T, Lubaczeuski C, Carneiro EM. Effects of double burden malnutrition on energetic metabolism and glycemic homeostasis: A narrative review. *Life Sci.* 2022; 307: 120883. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 35. Hernigou P, Sitbon J, Dubory A, Auregan JC. Vitamin D history part III: the "modern times"-new questions for orthopaedic practice: deficiency, cell therapy, osteomalacia, fractures, supplementation, infections. *Int Orthop.* 2019; 43: 1755-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 36. Grattagliano I, Di Ciaula A, Baj J, Molina-Molina E, Shanmugam H, Garruti G, Wang DQ, Portincasa P. Protocols for mitochondria as the target of pharmacological therapy in the context of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

- Methods Mol Biol. 2021; 2310: 201-246. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Sung M, He J, Zhou Q, Chen Y, Ji JS, Chen H, Li Z. Using an integrated framework to investigate the facilitators and barriers of health information technology implementation in noncommunicable disease management: Systematic review. *J Med Internet Res.* 2022; 24: e37338. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Rondanelli M, Faliva MA, Tartara A, Gasparri C, Perna S, Infantino V, Riva A, Petrangolini G, Peroni G. An update on magnesium and bone health. *Biometals.* 2021; 34: 715-36. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Sawicka E, Jurkowska K, Piwowar A. Chromium (III) and chromium (VI) as important players in the induction of genotoxicity - current view. *Ann Agric Environ Med.* 2021; 28: 1-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
40. Konieczynski P, Gappa M, Wesolowski M, Pinto E, Almeida A. Trace elements in medicinal plants traditionally used in the treatment of diabetes-do they have a role in the claimed therapeutic effect? *Foods.* 2022;11: 667. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
41. Kieliszek M, Bano I. Selenium as an important factor in various disease states - a review. *EXCLI J.* 2022; 21: 948-966. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
42. Andersson M, Braegger CP. The role of iodine for thyroid function in lactating women and infants. *Endocr Rev.* 2022; 43: 469-506. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
43. Mörwald K, Aigner E, Bergsten P, Brunner SM, Forslund A, Kullberg J, Ahlström H, Manell H, Roomp K, Schütz S, Zsoldos F, Renner W, Furthner D, Maruszczak K, Zandanell S, Weghuber D, Mangge H. Serum ferritin correlates with liver fat in male adolescents with obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 340. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
44. Martins AC, Krum BN, Queirós L, Tinkov AA, Skalny AV, Bowman AB, Aschner M. Manganese in the diet: bioaccessibility, adequate intake, and neurotoxicological effects. *J Agric Food Chem.* 2020; 68: 12893-903. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo:

Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Fernández-Ramírez A, Reyna-Villasmil E. Macronutrientes, micronutrientes y obesidad *Avan Biomed* 2023; 12: 93-101



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/eYBhwjTj>



Limitantes de los estudiantes de odontología para la obtención de pacientes (*Dental students' limitations in obtaining patients*)

Angélica Jacinto Hernández ¹✉ , Leopoldo Javier Díaz Arizmendi ¹  Julio César Bermúdez Barajas ¹ 

¹ Universidad de Ixtlahuaca UICUI, Estado de México, México.

Recibido: 17 de Septiembre de 2023.

Aceptado: 7 de Enero de 2024.

Publicado online: 19 de Enero de 2024.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(23)12013-O

Resumen(español)

La ausencia de pacientes es una de las mayores dificultades de los odontólogos en formación. Objetivo: determinar las limitantes de los estudiantes de odontología en la obtención de pacientes. Se realizó un estudio exploratorio en una universidad privada del Estado de México. Los criterios de inclusión fueron estudiantes que cursaban materias clínicas. La investigación se desarrolló en dos fases: (1) Fase indagatoria, a partir de una pregunta abierta se cuestionó a los estudiantes sobre los factores que dificultaban obtener pacientes. Se obtuvieron un total de 14 factores y se diseñó un cuestionario compuesto por 74 ítems. (2) Fase de obtención de datos, el cuestionario diseñado en la fase anterior fue aplicado en la población de estudio. Se realizó el análisis factorial exploratorio, método de extracción por componentes principales, rotación varimax, determinando que siete factores explican las limitantes de los estudiantes de odontología en la obtención de pacientes.

Palabras clave(español)

Estudiantes de odontología, educación en odontología, aceptación de la atención de salud, ansiedad, estrés psicológico (DeCS).

Abstract(english)

The absence of patients is one of the most significant difficulties for Latino dental students. Objective: To determine the limitations of dental students in obtaining patients. An exploratory study was carried out in a private university in the State of Mexico. The inclusion criteria were students studying clinical subjects. The research was carried out in two phases: (1) Exploratory phase, based on an open question, the students were asked about the factors that made it difficult to obtain patients. A total of 14 factors were obtained, and a questionnaire composed of 74 items was designed. (2) Confirmatory phase, the questionnaire designed in the previous phase was applied to the study population. An exploratory factor analysis was performed using the principal component extraction method, varimax rotation, determining that seven factors explain the limitations of dental students in obtaining patients.

Keywords(english)

Dental students, dental education, patient acceptance of health care, anxiety, psychological stress (MeSH).

Introducción

El entorno estudiantil de odontólogos en formación es considerado exigente y estresante (1). Los estresores reportados son problemas administrativos, ambiente de aprendizaje exigente, demanda económica, relaciones interpersonales y dificultades relacionadas con los pacientes; dificultades para obtenerlos, imposibilidad de trabajar ante su ausencia e inseguridad al interactuar con ellos para lograr su participación (1,2). De acuerdo con Jain et al. (2012) la dificultad para obtener pacientes con las características necesarias para la materia, la no asistencia y el retraso de estos a consulta son los principales factores que generan ansiedad (3).

El estudiante de odontología debe desarrollar competencias para mantener relaciones humanas de calidad con sus pacientes (4); estas habilidades permitirán obtenerlos para el desarrollo de las materias clínicas y vida profesional (2,4). No obtener pacientes trae como consecuencia la pérdida de la materia y el rezago escolar (5). Durante la carrera el estudiante puede experimentar diferentes niveles de ansiedad y estrés; los alumnos de primer año se encuentran sumergidos en aspectos teóricos y preclínicos; segundo y tercer año presentan niveles más altos por el incremento de materias teóricas, preclínicas y clínicas; alumnos de cuarto y quinto año son los que presentan el nivel más alto debido al incremento en materias clínicas en la que la participación de pacientes es necesaria (6,7).

De acuerdo con Aragón et al. (2014) los estudiantes de odontología de la Facultad de Estudios Superiores de Iztacala de la Universidad Nacional Autónoma de México reportaron poco autocontrol y autosuficiencia al momento de establecer un vínculo con una persona para obtener su participación en clínica, en este estudio el nivel de estrés y ansiedad en los estudiantes fueron elevados (8). En contraste, Presta et al. (2006) reportó que el cansancio emocional, baja realización personal, la interacción alumno-paciente-docente y la ausencia de pacientes son estresores predominantes durante el trayecto académico (1). Estos hallazgos son similares a lo reportado por Macías et al. (2019) en una universidad privada de Monterrey; los factores asociados al estrés y ansiedad en estudiantes de odontología fueron la sobrecarga de tareas, evaluación docente, tiempo limitado para hacer los trabajos académicos, tiempo reducido entre clínicas dentales, seminarios, atención dental a pacientes y tiempo invertido para buscarlos (4).

Ha sido ampliamente estudiado que la ausencia de pacientes es uno de los principales factores relacionados al estrés y la ansiedad en estudiantes de odontología, sin embargo, las variables asociadas a la dificultad que presentan para obtenerlos han sido poco estudiadas. Lo anterior podría deberse a la complejidad para determinar estas variables. El objetivo de este estudio es identificar las limitantes de los estudiantes de odontología de una universidad privada de México en la obtención de pacientes.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio exploratorio en una universidad privada del Estado de México, México. El estudio se dividió en dos fases: (I) Fase indagatoria, con una muestra de 73 alumnos, muestreo no probabilístico, periodo de recolección de datos durante el mes de abril del 2022; (II) fase de obtención de factores, muestreo probabilístico aleatorio simple con una muestra 265 estudiantes, periodo de recolección durante el mes de mayo del 2022. Para la obtención de los datos en ambas fases de diseñaron cuestionarios a través de la plataforma Google surveys y se diseminaron por el sistema de tutoría académica. Los criterios de selección de muestra fueron alumnos de la licenciatura de cirujano dentista de tercer, cuarto y quinto año, que desearán participar y se encontrarán cursando materias clínicas en el periodo de la aplicación.

Primera fase. Se trabajó con una muestra no probabilística conformada por 73 estudiantes que cursaban materias clínicas de tercer, cuarto y quinto año. Se les solicitó responder la siguiente pregunta abierta “¿Cuáles son las limitantes que presentas para conseguir pacientes?” Las respuestas obtenidas fueron clasificadas en 14 factores, este proceso se realizó por dos expertos, proceso a doble ciego. Las discrepancias encontradas fueron analizadas por un tercer experto. Los factores clasificados fueron: Ubicación de la universidad; conveniencia del paciente; perspectiva del paciente hacia el estudiante; economía del paciente; comunicación odontólogo-paciente; inversión del estudiante; disponibilidad del paciente; residencia del estudiante y del paciente; banco de pacientes; trato del personal de la universidad; habilidad del estudiante para obtener pacientes; traslado hacia la universidad; expectativas previas del paciente; y prestigio de la universidad.

Se realizó la definición conceptual de cada factor y se diseñó un cuestionario compuesto por 74 ítems. Se diseñaron dos tipos de preguntas: las primeras se presentaron en forma de afirmaciones o aserверaciones con opciones de respuesta tipo likert; completamente en desacuerdo= 0, completamente de acuerdo= 5. Las segundas indagaban la frecuencia de situaciones que experimenta el estudiante previo, durante y posterior a la atención odontológica, con opciones de respuesta tipo likert; nunca=0, siempre= 5. Los reactivos se distribuyeron en los factores de la siguiente forma: Ubicación de la universidad (4 ítems); conveniencia del paciente (4 ítems); perspectiva del paciente hacia el estudiante (6 ítems); economía del paciente (3 ítems); comunicación-odontólogo-paciente (14 ítems); inversión del estudiante (6 ítems); disponibilidad del paciente (5 ítems); residencia del estudiante y el paciente (7 ítems); banco de pacientes (3 ítems); trato del personal de la universidad (3 ítems); habilidad del estudiante para obtener pacientes (5 ítems); traslado hacia la universidad (6 ítems); experiencias previas del paciente (3 ítems); y prestigio de la universidad (6 ítems). La validación de contenido del cuestionario se realizó por ocho expertos con experiencia en

investigación: un doctor en ciencias de la salud, dos maestros en ciencias de la salud, tres profesores de licenciatura en cirujano dentista, un licenciado en derecho y una licenciada en ingeniería química.

Segunda fase. Para la aplicación del cuestionario conformado en la primera fase se trabajó con una muestra probabilística, el método de selección de participantes fue aleatorio simple. Se determinó un tamaño muestral de 265 participantes a partir de una población de 440 estudiantes en tercer, cuarto y quinto año; considerando un nivel de confianza del 99% y un margen de error del 5%, se hizo uso del software Win Epi, 2006 (9). La selección de participantes fue realizada al azar y el cuestionario fue diseminado entre los estudiantes a partir del sistema de tutoría académica. Se realizó un análisis factorial exploratorio (AFE) para la reducción de factores y obtención de variables latentes (figura 1).

Análisis estadísticos. Los datos fueron analizados a partir del software SPSS (Social Package for Social Sciences) versión 23. Se realizó la prueba estadística Kolgomorov-Smirnov para determinar el tipo de distribución de la muestra. Se realizó un análisis factorial exploratorio (AFE), método de extracción de componentes principales, tipo de rotación ortogonal de

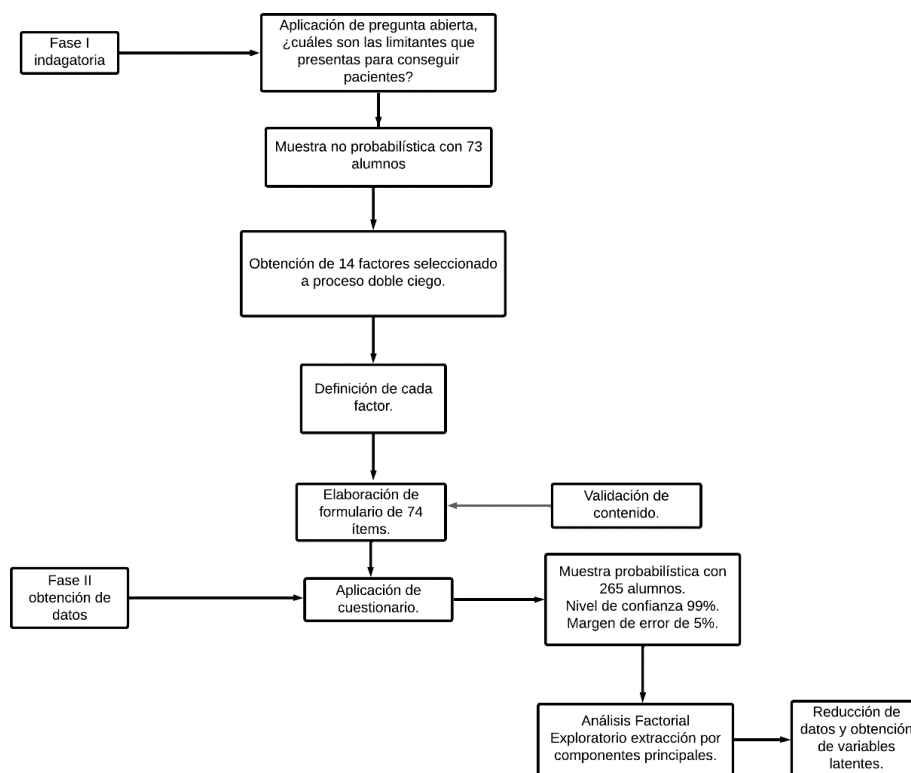


Figura 1. Proceso de desarrollo de la investigación.

tipo varimax, se consideró un peso factorial de 0.5. Se realizó la prueba estadística alfa de Cronbach para determinar el grado de consistencia de los datos en los factores obtenidos.

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de la Investigación para la Salud en su artículo 17 señala a esta investigación sin riesgo, debido a que las variables exploradas no indagan factores psicológicos que modifiquen la conducta (10). El formulario no solicitó datos de identificación y fue respondido en anonimato; esta investigación cuenta con aprobación por parte del grupo académico de la Licenciatura de Cirujano Dentista de la Universidad de Ixtlahuaca.

Resultados

La distribución de la muestra estuvo conformada por 182 mujeres y 83 hombres ($n=265$), promedio de edad fue de 20.7, $SD=1.5$. Se realizó la prueba estadística Kolmogorov-Smirnov para determinar el tipo de distribución de la muestra ($p=0.001$). A pesar de no cumplir con los criterios de normalidad se decidió realizar el AFE, método de extracción por componentes principales, tipo de rotación ortogonal de tipo varimax. Se consideró un peso factorial de .50 como criterio de permanencia de reactivo. El resultado de la prueba estadística Kaiser Meyer Olkin (KMO) mostró un valor de 0.88; el resultado de la prueba de esfericidad de Bartlett mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0.001$), por lo que la muestra es pertinente para el análisis y no existe similitud de la matriz.

El resultado del AFE arrojó siete factores; se codificó al factor número uno como "Ansiedad del estudiante al comunicarse con el paciente", compuesto por diez reactivos; factor número dos, "Perspectiva del paciente hacia el estudiante", siete reactivos; factor número tres, "Ubicación de la universidad", seis reactivos; factor número cuatro, "Inversión del estudiante", cinco reactivos; factor número cinco, "Disponibilidad del paciente", cuatro reactivos; factor número seis; "Experiencias del paciente respecto a la consulta dental", 3 reactivos; y factor número siete, "Nivel socioeconómicos del paciente", tres reactivos (tabla 1).

El factor "Ansiedad del estudiante al comunicarse con el paciente" es el componente con mayor varianza total explicada ($S=24.64\%$). Los siete factores explicaron el 65.76% de la varianza. El resultado del AFE redujo el número de reactivos de 74 a 38. El resultado de la prueba estadística alfa de

Cronbach mostró valores ≥ 0.799 por factor y de la matriz general, por lo que el grado de confiabilidad del cuestionario es aceptable (Tabla 2). El instrumento final se muestra en la sección anexos de este documento ([ver material suplementario](#)).

Discusión

El objetivo de esta investigación fue identificar los factores que determinan la obtención de pacientes por parte de los estudiantes de odontología. Los factores que se determinaron fueron los siguientes: Ansiedad del estudiante al comunicarse con el paciente; Perspectiva del paciente hacia el estudiante; Ubicación de la universidad; Inversión del estudiante; Disponibilidad del paciente; Experiencias del paciente respecto a la consulta dental y Nivel socioeconómico del paciente.

Debido a la escasez de estudios con objetivos similares para determinar factores en la obtención de pacientes por parte de los estudiantes, se realizó una pregunta abierta en la cual se identificaron todos los elementos percibidos por los universitarios, de acuerdo con lo recomendado por Hernández-Sampieri (2018) estas respuestas fueron codificadas en factores, a partir de las cuales se realizó un cuestionario para su aplicación (11). Para la obtención de las variables latentes y reducción de factores, se aplicó un AFE extracción por componentes principales, rotación ortogonal de tipo varimax, de acuerdo con lo recomendado (12). Se consideró un peso factorial mínimo de .50 (13). Los componentes extraídos explican el 65.76% de la varianza, por lo que la pérdida de información es aceptable en la factorización.

Los reactivos que componen el primer factor describen el nerviosismo que experimenta el estudiante al comunicarse con el paciente: dificultades para brindar un diagnóstico, plan de tratamiento, proporcionar indicaciones y realizar un expediente clínico. Estudios previos han descrito que los estudiantes de odontología experimentan ansiedad debido a la falta de confianza en sí mismos para solicitar la participación de los pacientes en procedimientos clínicos, necesidad de encontrar a personas con los diagnósticos bucales específicos para la materia y la dificultad o negatividad de los pacientes para pagar los tratamientos dentales (1–3,7,14). De acuerdo con Clark & Beck (2010) la ansiedad es una respuesta conductual, fisiológica, afectiva y cognitiva que se presenta al anticipar sucesos que se perciben aversivos, incontrolables y que amenazan los intereses del individuo (6). Ante una situación amenazante, el sujeto

Tabla 1. Estructura factorial de las variables que determinan la obtención de pacientes.

Reactivo	Factores							Comunalidades
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	
R18	.750							.623
R19	.784							.661
R20	.793							.653
R21	.813							.674
R22	.868							.782
R23	.887							.806
R24	.631							.566
R25	.847							.742
R28	.679							.578
R31	.682							.555
R8		.635						.446
R9		.668						.562
R10		.747						.636
R11		.655						.566
R12		.806						.722
R13		.842						.785
R14		.840						.775
R1			.746					.614
R2			.755					.615
R3			.721					.613
R4			.650					.591
R43			.615					.604
R46			.729					.477
R32				.645				.544
R33				.807				.752
R34				.654				.602
R35				.803				.759
R36				.738				.707
R39					.688			.593
R40					.790			.717
R41					.708			.712
R42					.755			.694
R66						.744		.666
R67						.840		.751
R68						.791		.702
R15							.733	.717

realizará una evaluación, la cual podría modificar su conducta, interferir en la toma de decisiones y su funcionamiento diario (15,16), por lo que los estudiantes de odontología podrían anticipar una respuesta negativa al solicitar a una persona sea su paciente, esto desencadenaría nerviosismo y dificultades para lograr su objetivo. En esta investigación los estudiantes de odontología reportaron que el nerviosismo que experimentan al comunicarse es un factor asociado a la imposibilidad de obtener pacientes. Por lo antes descrito, al primer factor se le denominó: Ansiedad del estudiante al comunicarse con el paciente.

La ansiedad se clasifica en ansiedad por estado y ansiedad por rasgo. La primera es una fase emocional transitoria de variable intensidad y duración. Mientras que la segunda es un patrón persistente de la personalidad en la que se experimentan emociones negativas a través del tiempo (15). Ambos tipos de ansiedad presentan manifestaciones físicas: dificultad para respirar, dolor en el pecho, taquicardia, vértigo, tensión muscular, mareos, hiperhidrosis y náuseas. Una limitante en esta investigación es que el instrumento utilizado no es capaz de diferenciar todas las manifestaciones tanto físicas, cognitivas, emocionales y afectivas de la ansiedad (15,17,18). Tampoco es capaz de identificar entre ansiedad por rasgo o estado, por lo que se sugiere que los resultados de este estudio sean corroborados y futuras investigaciones identifiquen el tipo de ansiedad que presentan los estudiantes y se empleen estrategias para el desarrollo de competencias en la obtención de pacientes. Este factor fue el que presentó mayor porcentaje de varianza explicada y por lo tanto es el elemento que resume la matriz factorial.

La percepción del paciente hacia el estudiante se encuentra influenciada por la experiencia que tiene el alumno y el año escolar que cursa (8). Los pacientes tienen opiniones más positivas en estudiantes de los últimos años que en aquellos que comienzan su práctica clínica (6). Los usuarios de los servicios de salud que acuden a la universidad tienen la creencia de que son tratados como sujetos de experimentación, que los tratamientos podrían ser de mala calidad al igual que los materiales. Existe un miedo y desconfianza a ser tratados por un estudiante y buscan activamente la atención por parte del docente (4). En esta investigación el factor: Perspectiva del paciente hacia el estudiante, describe las características anteriores y demostró ser uno de los factores asociados a las dificultades que presentan los estudiantes para conseguir pacientes.

Carrasco et al. (2015) refiere que el acceso a servicios de salud está asociado a factores como: educación, ocupación, nivel socioeconómico, disponibilidad de servicios, ubicación geográfica, aspectos culturales, estilos de vida, experiencias previas de atención y presencia o ausencia de dolor (8). En los resultados de esta investigación la Ubicación de la universidad fue un factor que determina la factibilidad de los estudiantes para conseguir pacientes. Universidades que se encuentran alejadas de los principales centros urbanos suponen dificultades en el traslado (19). Familiares, amigos y personas conocidas por el estudiante constituyen un porcentaje considerable de pacientes durante la carrera. Sin embargo, para estudiantes que no tienen su residencia en la misma localidad esto puede suponer una dificultad. En la actualidad los jóvenes de 18 a 24 años presentan mayores dificultades para relacionarse y

Tabla 2. Varianza total explicada y confiabilidad del instrumento.

Escala	Reactivos	Varianza total explicada	Alfa de Cronbach
F1. Ansiedad del estudiante al comunicarse con el paciente	10	24.64%	0.932
F2. Perspectiva del paciente hacia el estudiante	7	15.01%	0.893
F3. Ubicación de la universidad	6	8%	0.819
F4. Inversión del estudiante	5	5.99%	0.928
F5. Disponibilidad del paciente	4	4.82%	0.852
F6. Experiencias del paciente respecto a la consulta dental	3	4.02%	0.799
F7. Inversión del paciente	3	3.24%	0.808
Total	38	65.76%	0.821

crear vínculos; el auge del internet y las redes sociales pueden tergiversar, manipular o frivolar al individuo afectando sus relaciones humanas (20). Estas características se relacionan también con la seguridad percibida de los estudiantes para comunicar un diagnóstico, tratamiento o emitir recomendaciones a sus pacientes.

Los estudiantes de odontología en ocasiones están en la necesidad de pagar tratamientos a sus pacientes. De acuerdo con una petición social a través del portal Chance.org en el año 2014 los estudiantes chilenos solicitaron que las escuelas de odontología se responsabilicen de captar y financiar tratamientos (21). Además, destacan las notas periodísticas en las que los estudiantes hacen referencia a la situación que viven durante su formación académica (22). En México, la carrera en odontología es considerada como una en las que se debe realizar mayor inversión debido al costo de los insumos, material y necesidad de acreditar pago a tratamientos debido a la ausencia de pacientes (7,23,24). Aquellos estudiantes imposibilitados de costear la carrera terminan desertando. En esta investigación la Inversión del estudiante fue un factor para conseguir pacientes, aquellos con mayor disponibilidad para pagar tratamientos es probable que los consigan con mayor frecuencia, sin embargo, esto supone un punto negativo; los estudiantes presentan menores habilidades para remunerar tratamientos una vez que presentan egreso y deben ingresar al mundo laboral.

En la sociedad mexicana la solicitud de servicios dentales se presenta cuando existe dolor intenso o incapacitante (25). De acuerdo con Carrasco et al. (2015) las personas que cumplen con un horario laboral posponen la atención odontológica por la disponibilidad de tiempo (8). La salud dental no se percibe como una necesidad si no se presenta dolor (26). En esta investigación la Disponibilidad con la que cuenta el paciente para asistir a consulta dental fue uno de los factores identificados. Este factor involucra el tiempo que el paciente destina a asistir a consulta dental de acuerdo con otras ocupaciones académicas y laborales. Las materias clínicas requieren la participación de los pacientes, su asistencia depende de la habilidad del estudiante para convencer y negociar con ellos. Una comunicación efectiva entre médico-paciente mejora los resultados en términos de satisfacción y reduce la incertidumbre (27).

La consulta dental por parte de los estudiantes de odontología puede generar diversos grados de aprensiones y ansiedades en los pacientes, generando experiencias negativas (28). La creencia de haber

recibido un tratamiento inapropiado, la percepción de “brusquedad” por parte del profesional, contribuyen a que el individuo decida no solicitar una consulta dental (29). En esta investigación los estudiantes reportaron que los pacientes con estas condiciones son más difíciles de convencer para asistir a la universidad.

El último factor corresponde al Inversión del paciente, esta variable se refiere a la solvencia económica disponible por el paciente para el pago de sus tratamientos y traslado a la universidad (28). Se relaciona teóricamente con el factor “Inversión del estudiante”, sin embargo, esta se enfoca exclusivamente en el paciente; debido a que no todos los estudiantes cuentan con los recursos para solventar gastos o se niegan a realizarlo. El nivel socioeconómico representa la capacidad para poder acceder a un servicio médico y dental (7). Una de las limitantes de esta investigación es que no indago el nivel socioeconómico de los pacientes.

López & Lara (2002) realizaron un estudio en 23 facultades y escuelas públicas de México para determinar la situación actual de la enseñanza odontológica en el país. Se consideró los planes de estudio, métodos educativos, ubicación de las clínicas para la atención odontológica, personal docente y el alumnado (18). Los resultados mostraron que la enseñanza es poco flexible, métodos educativos tradicionales los cuales no responden a la situación epidemiológica actual, cambios en el mercado laboral, atención humanista de la salud y falta de formación psicosocial (19). El desarrollo de habilidades sociales favorece la interacción de los estudiantes, logrando una comunicación asertiva con sus pacientes. El estudiante asume la asertividad como un acto que no genera ansiedad. En las principales universidades públicas de México no existen materias que desarrollen y fortalezcan las habilidades sociales de los estudiantes de odontología; en comparación, las principales universidades privadas de México si cuentan con programas de estudio que las desarrollen (28,30,31). Futuros estudios podrían comparar las dificultades que presentan los estudiantes de universidades privadas y públicas (27,30,31).

Agradecimiento

A Marisol Montecillo Hernández y Raúl Galván Delgadillo por su apoyo en el desarrollo de esta investigación

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Presta AA, Garbin JI, Dossi AP. El estrés en la práctica odontológica. *Revista ADM*. 2006;LXIII(5):185–8. [\[Google Scholar\]](#)
2. Madero AG. El estrés académico en alumnos de odontología. 2019;6(1):12–26. [\[Google Scholar\]](#)
3. Jain A, Bansal R. Stress among Medical and Dental Students: A Global Issue. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (JDMS)*. 2012;1(5):1–3.
4. Barraza A, González LA, Garza A, Cázares F. El estrés académico en alumnos de odontología. *Revista Mexicana de Estomatología*. 2019;6: 12–26. [\[Google Scholar\]](#)
5. Pérez F, Cartes R. Estrés y burnout en estudiantes de Odontología: una situación preocupante en la formación profesional. *EduMeCentro*. 2015; 7: 179–90. [PubMed] [\[Google Scholar\]](#)
6. Flores M de los Á, Chávez M, Aragón LE. Situaciones que generan ansiedad en estudiantes de Odontología. *Journal of Behavior, Health & Social Issues*. 2017; 8: 35–41. [\[Google Scholar\]](#)
7. Ahmad MS, Md Yusoff MM, Abdul Razak I. Stress and its relief among undergraduate dental students in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011; 42: 996-1004. [PubMed] [\[Google Scholar\]](#)
8. Aragón LE, Flores M de los Á. Características de personalidad del estudiante de la carrera de Cirujano Dentista de la FES Iztacala, UNAM. *Revista Odontológica Mexicana*. 2014; 18: 19–26. [\[Google Scholar\]](#)
9. WinEpi: Working in Epidemiology [Internet]. 2006. [\[Google\]](#)
10. Camara de diputados del H Congreso de la Unión. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigaciones para la Salud. *Ley General de Salud*. 1987;DOF 02-04-:1–31. [\[Google\]](#)
11. Hernández Sampieri R, Mendoza Torres C. Research methodology: quantitative, qualitative and mixed routes. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A.; 2018. [\[Google\]](#)
12. Osborne JW. Best Practices in Exploratory Factor Analysis. CreateSpace Independent Publishing Platform; 2014.
13. Hair JF, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. Análisis multivariante. México: Pearson Educación; 2000.
14. Antoniuk A, Saliba A, Isper AJ, Saliba O, Dossi AP. El estrés en la práctica odontológica. *Revista ADM*. 2006 Sep;LXIII(5): 185–8.
15. Clark DA, Beck AT. Terapia Cognitiva para Trastornos de Ansiedad. Vol. I. Desclée de Brouwer; 2010. 19–185 p. [\[Google Scholar\]](#)
16. Díaz I, De la Iglesia G. Ansiedad: conceptualizaciones actuales. *Summa Psicológica*. 2019;16. [\[Google Scholar\]](#)
17. Sierra JC, Ortega V. Ansiedad, angustia y estrés: tres conceptos a diferenciar. *Revista Malestar E Subjetividad*. 2003; 1: 10–59. [\[Google Scholar\]](#)
18. Montelongo RV, Cecilia A, Zaragoza L, Bonilla GM, Villaseñor Bayardo SJ. Los trastornos de ansiedad. *Revista Digital Universitaria*. 2005; 11: 2–11. [\[Google Scholar\]](#)
19. Fortich-Mesa N, Díaz-Narváez VP. Actitud empática en estudiantes de odontología de la Corporación Universitaria Rafael Núñez en la ciudad de Cartagena. *Revista Ciencias de la Salud*. 2018;16: 129–43. [\[Google Scholar\]](#)
20. Gómez L, España EE, Jesús J. La tecnología en la sociedad del siglo XXI: albores de una nueva revolución industrial. *Rev Cienc Soc*. 2007;32: 1–28. [\[Google Scholar\]](#)
21. Lara S. Change.org. 2014 [cited 2023 Apr 21]. Que las Escuelas de Odontología dejen de traspasar la responsabilidad de captar y financiar tratamientos a estudiantes. [\[Google\]](#)
22. Cisterna J. biobiochile.cl. 2014 [cited 2023 Apr 21]. El costo oculto que deben pagar los estudiantes de Odontología en Chile. [\[Google\]](#)
23. YouTube. ¿Cuánto cuesta estudiar odontología? Tips para ahorrar/UNAM, IPN, UNITEC, TEC de Monterrey. Katy la de odontología. [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 21]. [\[Google\]](#)
24. YouTube. Odontología: ¿Cuánto se gasta en la carrera? Los Ferts [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 10]. [\[Google\]](#)
25. Mattos MA, Moromi H. Salud bucal en América Latina. *Odontología Sanmarquina*. 2020;23: 3–4. [\[Google Scholar\]](#)
26. Aguilar-Díaz FC, Arcos-Velasco MR, Ramírez-Trujillo MA. Cuestionario sobre conocimientos y prácticas de la prevención en odontólogos: diseño y validación. *Entre ciencias: Diálogos en la Sociedad del Conocimiento*. 2019;7(19). [\[Google Scholar\]](#)
27. Moore P, Gómez G, Kurtz S, Vargas A. La comunicación médico-paciente: ¿Cuáles son las habilidades efectivas? *Rev Med Chil*. 2010;138: 1047–54. [\[Google Scholar\]](#)
28. Carrasco M, Landauro A, Orejuela F. Factores asociados a la utilización de servicios en una clínica odontológica universitaria peruana. *Revista Estomatológica Herediana*. 2015;25: 27–35. [\[Google Scholar\]](#)
29. Díaz S, Rojano A, Hernández A, Galarza M, Ardila A. Percepción de pacientes frente a la atención odontológica ofrecida por estudiantes en una universidad pública colombiana. *Duazary*. 2021;18: 163–74. [\[Google Scholar\]](#)
30. Palomares T, Arteagoitia I, García de la Fuente A, Herrero de la Parte B, Bircu D, Ruiz de Azúa S, Mínguez, N. Desarrollo de un plan integral para la adquisición de la competencia de comunicación en el grado en Odontología de la Universidad del País Vasco: un reto

institucional. FEM: Revista de la Fundación Educación Médica. 2021; 24: 42-7. [[Google Scholar](#)]

31. Rodríguez FJ, Cacheiro ML, Hil JA. Desarrollo de habilidades sociales en contextos universitarios. Horizonte de la Ciencia. 2018;8: 123. [PubMed] [[Google Scholar](#)]

How to cite this article. Jacinto Hernández AJ, Díaz Arizmendi LJ, Bermúdez Barajas JC. Limitantes de los estudiantes de odontología para la obtención de pacientes. *Avan Biomed* 2023; 12: 102-10.



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/4DvRJZK>



Interleukin 6 in breast cancer: From metabolism to genomic profile (*Interleukina 6 en el cáncer de mama: Desde el metabolismo hacia el perfil genético*)

Shiza Unab ¹✉ , Kifayat Ullah ² ✉ ,

¹ Department of Zoology, University of Mianwali, Pakistan

² Department of chemistry, Shaheed Benazir Bhutto University Shiringle, Dir, Pakistan.

Recibido: 22 de Octubre de 2023.

Aceptado: 13 de Enero de 2024.

Publicado online: 13 de Febrero de 2024.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(23)12014-O

Abstract(english)

The overexpression of the proinflammatory cytokine IL-6 has been reported in breast cancer. Aim. To investigate the role of IL-6 in metabolism and breast cancer using public databases. We analyzed these data for the biological function of IL-6, expression, somatic mutation, and correlation in normal and breast cancer using bioinformatics skills. Within the Oncomine database, IL-6 represented reduced expression and showed no significant difference in the expression between breast cancer and normal controls. The mRNA upregulation frequencies of IL-6 in patients with breast invasive lobular carcinoma were higher (5.41%) than those in invasive breast carcinoma (1.82%). Our results revealed that in 1,084 breast cancer patients in the cBioPortal, IL-6 gene alteration frequencies showed that IL6 exhibited lower alteration frequency (1.1%), and gene amplification accounted for most changes. The rate of point mutations in IL6 in breast cancer was 0.42 in the COSMIC database. In conclusion the observed mRNA and mutation rate of IL6 may correlate with tumor burden, controlling breast cancer metastasis and impaired metabolism.

Keywords(english)

Interleukin 6, metabolism, cancer, genetics, breast cancer.

Resumen(español)

Se ha reportado sobre la sobreexpresión de la citocina proinflamatoria IL-6 en el cáncer de mama. Apuntar. Investigar el papel de la IL-6 en el metabolismo y el cáncer de mama utilizando bases de datos públicas. Analizamos estos datos para la función biológica de IL-6, expresión, mutación somática y correlación en cáncer normal y de mama utilizando habilidades bioinformáticas. Dentro de la base de datos de Oncomine, la IL-6 representó una expresión reducida y no mostró diferencias significativas en la expresión entre el cáncer de mama y los controles normales. Las frecuencias de regulación positiva del ARNm de IL-6 en pacientes con carcinoma lobulillar invasivo de mama fueron mayores (5,41%) que en el carcinoma de mama invasivo (1,82%). Nuestros resultados revelaron que en 1.084 pacientes con cáncer de mama en cBioPortal, las frecuencias de alteración del gen IL-6 mostraron que la IL6 exhibió una frecuencia de alteración más baja (1,1%) y la amplificación del gen representó la mayoría de los cambios. La tasa de mutaciones puntuales en IL6 en cáncer de mama fue de 0,42 en la base

de datos COSMIC. En conclusión, el ARNm observado y la tasa de mutación de IL6 pueden correlacionarse con la carga tumoral, controlando la metástasis del cáncer de mama y el metabolismo alterado.

Palabras clave(español)

Interleukina 6, metabolismo, cancer, genetica, cancer de mama.

Introduction

Breast cancer has been the primary cause of cancer globally for many years (1). Despite remarkable improvements in cancer treatment approaches, breast cancer is still the leading cause of cancer-related death in women (2). Research indicates that IL-1beta, IL-6, and IL-10 were associated with breast cancer risk (3), and the expression of IL-6 was positively correlated with tumor growth or ER in breast cancer (4) and leads to chemotherapy resistance (5). IL-6 shows a variety of biological functions in the tissue regeneration process, immune system, and metabolism (6). Several names, such as interferon- β 2, BCDF, and HSF, were allocated to this novel protein of 27- kDa (7). Coulie et al. called this cytokine IL-6, which was accepted by the majority of the community (8). It has been established that IL-6 plays a role in breast cancer via different routes. The following studies highlight the role of IL-6 in breast cancer. In a study conducted by Hefler et al. (9), the IL-6 polymorphism was significantly associated with breast cancer. In another study, the high levels of IL-6 were associated with hormone-refractory metastatic breast cancer (10). The IL6 secreted from adipose stromal cells promotes migration and invasion of breast cancer cells (11). Autocrine production of IL-6 causes multidrug resistance in breast cancer cells (12). IL-6 binds to IL-6R and forms a complex associated with the signaling subunit gp130 to induce the intracellular IL6 signaling cascade and thus promotes breast cancer cell proliferation (13). Ahmed et al. (14) demonstrated that the serum level of IL-6 is a valuable prognostic factor in metastatic breast cancer patients. IL-6 is an inducer of an EMT phenotype in breast cancer cells and may promote breast cancer metastasis (15); invasion and staging in breast cancer are generally increasing because of their association with increases in preoperative serum IL-6 levels (16). Furthermore, IL-6 could distinguish between women with breast cancer and healthy controls (17).

In summary, IL-6 has been identified to play a critical role in cancer, focusing on the therapeutic approach and the immune cells that secrete IL-6 in the tumor microenvironment. Since IL-6 in breast cancer

show its role in tumor growth, metastasis, and therapeutic resistance. Therefore, targeting IL-6 with other potent anticancer therapies may be one of the promising therapeutic approaches for breast cancer treatment (18). Furthermore, the IL-6 plays a unique role in the differentiation and expansion of tumor cells. Although this gene is still in its infancy, its role in breast cancer thus needs further molecular investigation. In this study, the expression and genetic alterations in the IL-6 gene were investigated by utilizing different bioinformatics-based databases such as HPA, GEPIA, cBioPortal for cancer genomics, COSMIC, and STRING.

Materials y methods

BioRender. Biorender is a tool for producing high-quality figures with pre-designed motifs. The entry version is free for educational and academic use (BioR 2021). We used BioRender for IL-6 figure 1, metabolism and its role in cancer. Login is required and is freely available at BioRender.com. Analysis of the IL-6 gene using cBioPortal

This portal is an open web-based source for exploring cancer data visualization and analysis (19). It contains 10,000 samples from mostly TCGA, ICGC, and 40,000 curated study samples in hundreds of studies from other publically available datasets. cBioPortal lowers the barriers to cancer researchers accessing complex genomic data, promoting rapid, intuitive, and high-quality access to molecular profiles and clinical prognostic correlations from large-scale cancer genomics projects and allowing researchers to translate these rich data sets into biological insights and clinical applications.

The Human Protein Atlas (HPA) database. We used this platform to analyze the breast cancer tissue histology, mutation types, frequencies, and expression of IL-6. IL-6 gene analysis using Human Protein Atlas (HPA) This database (<http://www.proteinatlas.org>) maps all the human body proteins by applying various omics technologies (20). It consists of ten individual sections, including tissue, brain, single cell type, tissue cell type, pathology, immune cell, blood protein, subcellular, cell line, and a metabolic section showing

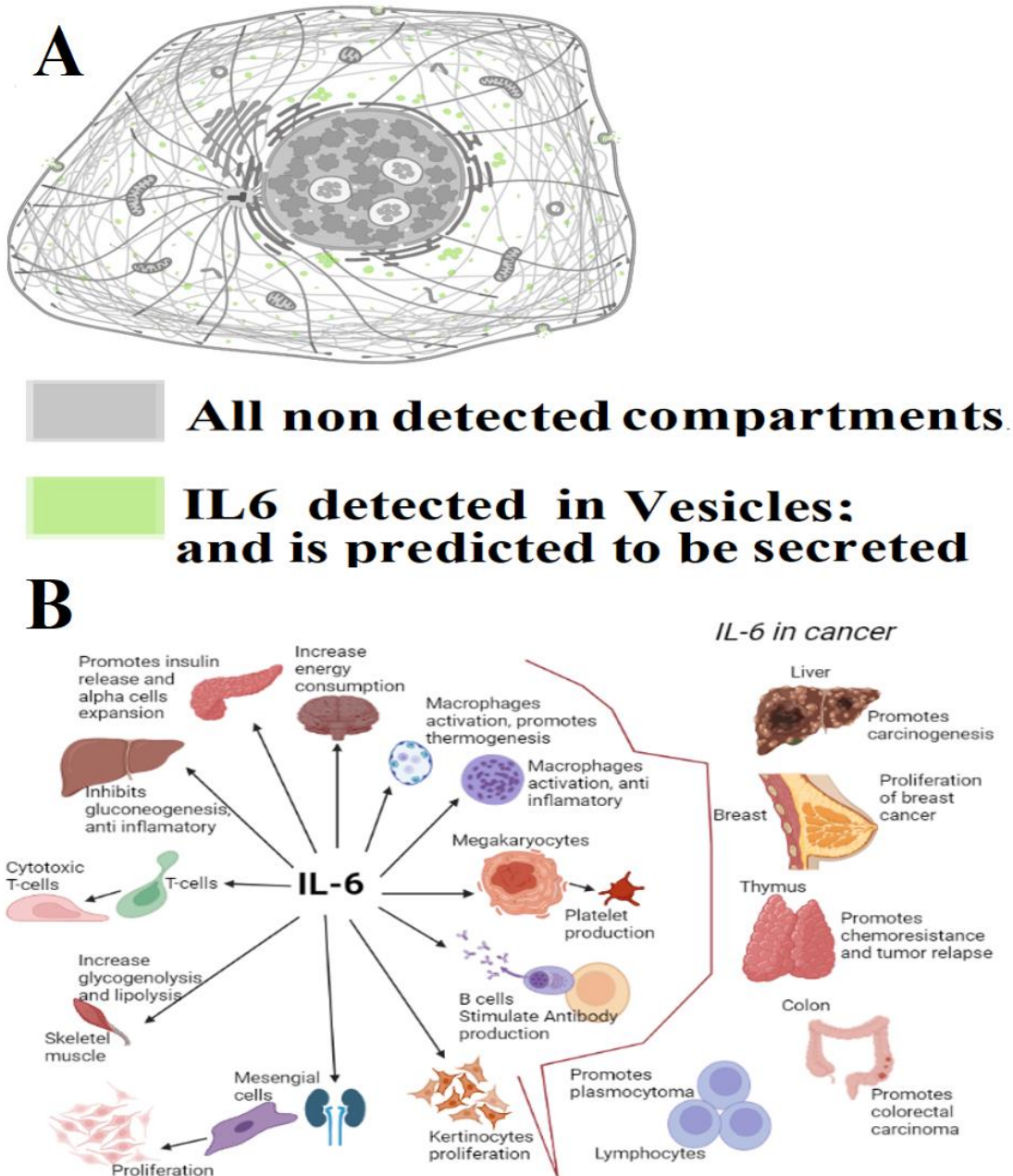


Figure 1. A) Subcellular localization of IL-6. B) IL-6 in metabolism and cancer.

the specific material upon selection. All the data is freely available to allow researchers in academia and industry to access the data to explore the human proteome freely. We used this platform to analyze the subcellular localization.

Analysis of IL-6 gene using ONCOMINE. It is the world's most extensive collection of curated cancer genomics data storing information on 1800 genes (21). These data come from different resources like microarray technologies, targeted assays, and next-

generation sequencing analysis. We used this database to analyze the expression of the IL-6 gene in breast cancer. As the primary filter, we have chosen 'Cancer vs. Normal Analysis' and the type of cancer as breast cancer. The top 10% gene was set as the threshold with a 2.0-fold change and 0.05 p-value. COSMIC database is the world's largest source of expert manually curated somatic mutation information relating to human cancers (22). It stores information on over 37,000 genomes, including peer-reviewed large-scale genome

screening data and other databases such as ICGC and TCGA.

COSMIC analysis. We used the COSMIC database for mutation information related to our gene of interest. The database is publically available at <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>. LinkedOmics analysis is the latest portal for analyzing clinical and multi-omics data from The Cancer Genome Atlas (TCGA) (23). We utilized LinkedOmics to analyze the specific genes via heat map and volcano plot correlating negative and positive IL-6. The Spearman test was applied for statistical analysis. LinkedOmics is freely

Results

Subcellular localization and role of IL6 in metabolism

Gene function assumes a key model of how specific gene products act to attain biological aims. The subcellular localization of the protein is important for profiling the protein expression data. Localization of IL6 is displayed in (Fig 1A). IL6 comprises a wide variety of biological functions in immunity, tissue regeneration, and metabolism (Fig. 1B).

The expression profile of the IL-6 gene in normal and breast cancer

We next focused on the expression level of this pleiotropic cytokine, which was analyzed using the ONCOMINE and cBioPortal. We first obtained the expression levels of IL-6 in 21 different types of cancers and compared the expression levels to those in standard samples. In cancers such as brain, colorectal, head/neck, and prostate, IL-6 showed significantly increased expression (Figure 2a). However, according to Nikolsky and TCGA, the mRNA expression of the IL-6 gene in breast cancer was not significant (Table 1). Therefore, we also assessed whether alterations in IL-6 gene mRNA are associated with a specific invasive type of breast cancer (Figure 2b). To address this possibility, we utilized the cBioPortal in the TCGA PanCancer Atlas (Liu J et al., 2018), with 51 samples of breast mixed ductal and lobular carcinoma, 37 samples of breast invasive lobular carcinoma, 278 cases of breast invasive ductal carcinoma and 55 cases invasive breast carcinoma with the mRNA expression z-score ± 2.0 as the threshold. Our analysis revealed that the IL-6 mRNA upregulation frequencies in breast mixed ductal and lobular carcinoma was 5.88%, which was lower than breast invasive lobular carcinoma recorded at 5.41%.

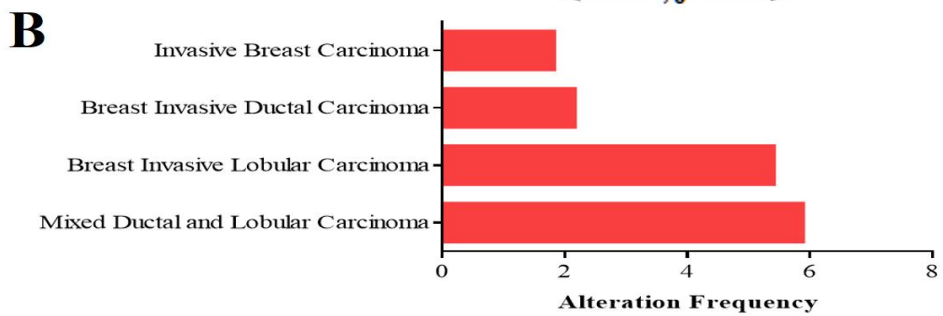
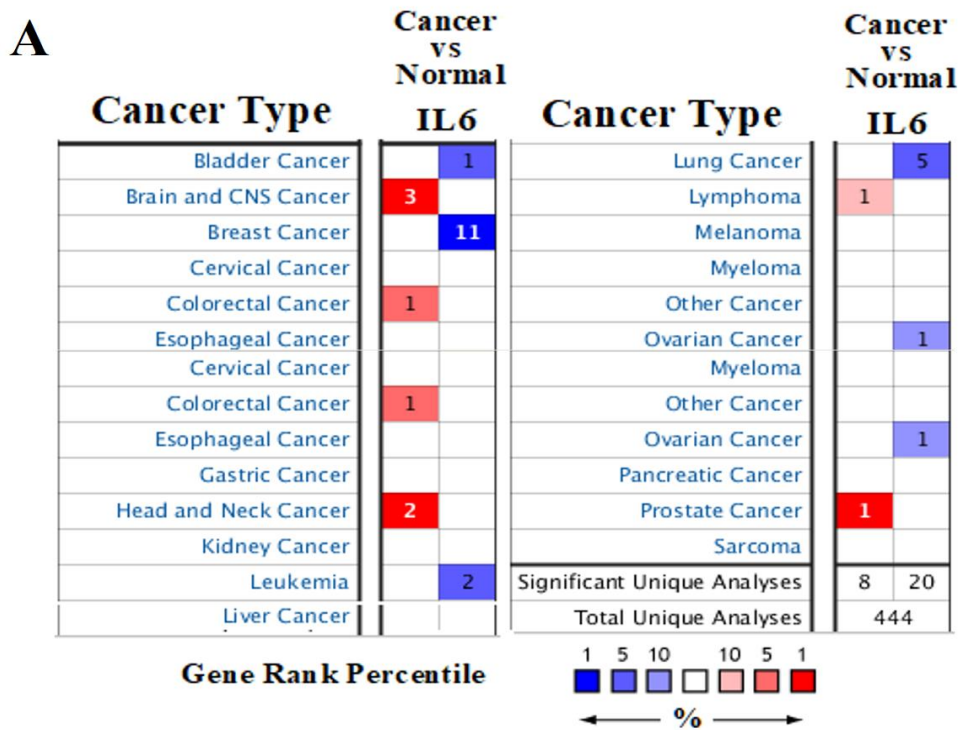
Moreover, the mRNA expression for normal and cancer tissue and cell lines was assessed by GEPIA. The non-invasive Hs 742. T breast cancer cells were

observed with the highest expression of IL-6. The mRNA expression score of BRCA was lower than LUSC (9.01 TPM). The regular breast tissue expression of IL-6 was higher (11.68 TPM) than the breast tumor (1.39 TPM) (Supplementary figure 1).

IL6 gene mutations in breast cancer

The IL-6 gene mutations in breast cancer were assessed by cBioPortal (29). In our analysis, we found that IL-6 genetic mutations in breast invasive (TCGA; <https://tcga-data.nci.nih.gov>) were not higher compared with those in esophageal adenocarcinoma, urothelial bladder carcinoma, uterine corpus endometrial carcinoma, lung adenocarcinoma, lung squamous cell carcinoma, sarcoma, cutaneous skin melanoma, prostate adenocarcinoma, and ovarian serous cystadenocarcinoma TCGA, PanCancer Atlas studies (34) but were present in 1.11% of the 1084 cases. This analysis was done across 32 cancer studies of genetic mutations (Figure 3a). Herein, we have analyzed the IL-6 gene mutation frequencies and types in 6786 samples from 20 breast cancer studies (Figure 3b). The gene amplification accounted for most changes for the IL-6 gene and exhibited higher mutation frequencies (2%). Concerning invasive breast cancer, we here show the correlation between mRNA expression and CNVs of IL-6. IL-6 mRNA was increased in the breast cancer tissues in which IL-6 was amplified. In Pan-Cancer Atlas, the somatic mutations for BRCA analysis show that it has only two mutations (Figure 3c). These mutations were also derived with the IL-6 3D structure using the cBioPortal (Figure 3d). The PPI network of the IL6 gene appeared with a number of nodes: 11, a number of edges: 51, average node degree: 9.27, avg. local clustering coefficient: 0.941 expected number of edges: 22 and PPI enrichment p-value: 1.09×10^{-7} (Figure 3e). We also assessed the mutation rates of the IL-6 gene from the COSMIC database, a comprehensive resource for exploring somatic mutations in human cancer (25). The genetic point mutations of IL-6 in breast cancer was 0.42% exhibited 2.06% (CNV) (Table 2). The prognostic information on the IL-6 gene in breast cancer is freely available at KM Plotter (<http://kmplot.com/analysis>) (Gayorrry et al., 2013). However, there were no significant associations between IL-6 (HR 0.92 (0.75– 1.15); $P=0.48$) and expression levels with the OS, DSF, and PPS of breast cancer patients (Supplementary fig 2).

Enrichment of co-expressed genes related to IL-6 in breast cancer



Summary for Breast Mixed Ductal and Lobular Carcinoma
 Gene altered in 5.88% of 51 cases

Alteration	Alteration
mRNA High	5.88% (3 cases)

Summary for Breast Invasive Ductal Carcinoma
 Gene altered in 2.16% of 278

Alteration	Alteration
mRNA High	2.16% (6 cases)

Summary for Breast Invasive Lobular Carcinoma
 Gene altered in 5.41% of 37 cases

Alteration	Alteration
mRNA High	5.41% (2 cases)

Summary for Invasive Breast Carcinoma
 Gene altered in 1.82% of 55 cases

Alteration	Alteration
mRNA High	1.82% (1 case)

Figure 2. continued..

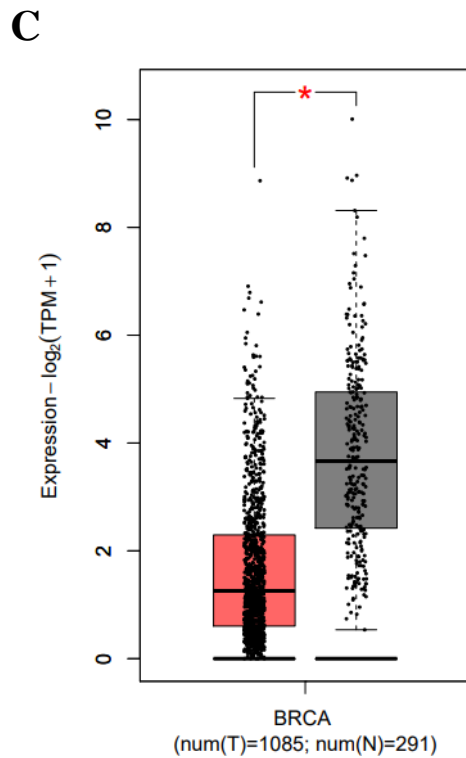


Figure 2. mRNA expression of IL6 in cancer. (A) IL-6 gene expression status in different types of cancers with the threshold of $P \leq 0.05$, fold change ≥ 2 , and gene rank \geq top 10%, by ONCOMINE database. The numbers in the cells represent the number of datasets that met the threshold settings. The colour indicates the gene expression trend: red represents significant overexpression and blue represents reduced expression. The depth of the color indicates the degree of overexpression or under expression. (B) IL-6 gene mRNA alterations in 04 type of breast cancer and. Dysregulation of IL-6 gene mRNA levels in 51 cases with breast mixed ductal and lobular carcinoma, 37 cases with breast invasive lobular carcinoma, 278 with breast invasive ductal carcinoma and 55 with invasive breast carcinoma. mRNA upregulation indicated with red bars and while gray bars indicates no alterations were excluded. (C) The mRNA expression of IL6 gene in breast tumors and normal tissues in GEPIA. mRNA expression profile; red: tumor and green color represents normal tissue; * $P < 0.05$ and $|\text{Log}_2(\text{fold-change})|$ cutoff=1. level.

to IL-6 in breast cancer, we utilized LinkedOmics to analyze the mRNA sequencing data. For instance, the volcano plot (Figure 4a) shows that 7550 genes (dark red dots) are significantly positively correlated with IL-6, whereas 12605 genes (dark green dots) show significant negative correlations (false discovery rate [FDR] < 0.01). The top 50 genes significantly negatively and positively correlated with IL-6 are shown in the heat map (Figure 4b, c). We also show the cancer type enrichment analysis on the IL-6 gene by utilizing ToppGene (Supplementary Table 1). The analysis yielded enrichment on IL-6 in Node-positive breast cancer was at the top compared with the other BRCA (p-value; $2.07E-03$, q-value Bonferroni; $1.00E+00$). In Premenopausal breast cancer p-value; $2.63E-03$, q-value Bonferroni; $1.00E+00$, Advanced breast cancer p-

value; $7.80E-03$, q-value Bonferroni; $1.00E+00$, HER2-negative breast cancer p-value; $8.26E-03$, q-value Bonferroni; $1.00E+00$, Estrogen receptor-negative breast cancer p-value; $1.84E-02$, q-value Bonferroni; $1.00E+00$. The enrichment analysis output can display a selected amount of diseases which can then be filtered, sorted, and navigated by pages. Chosen diseases are associated with the corresponding Medical Subject Headings thesaurus entries.

Discussion

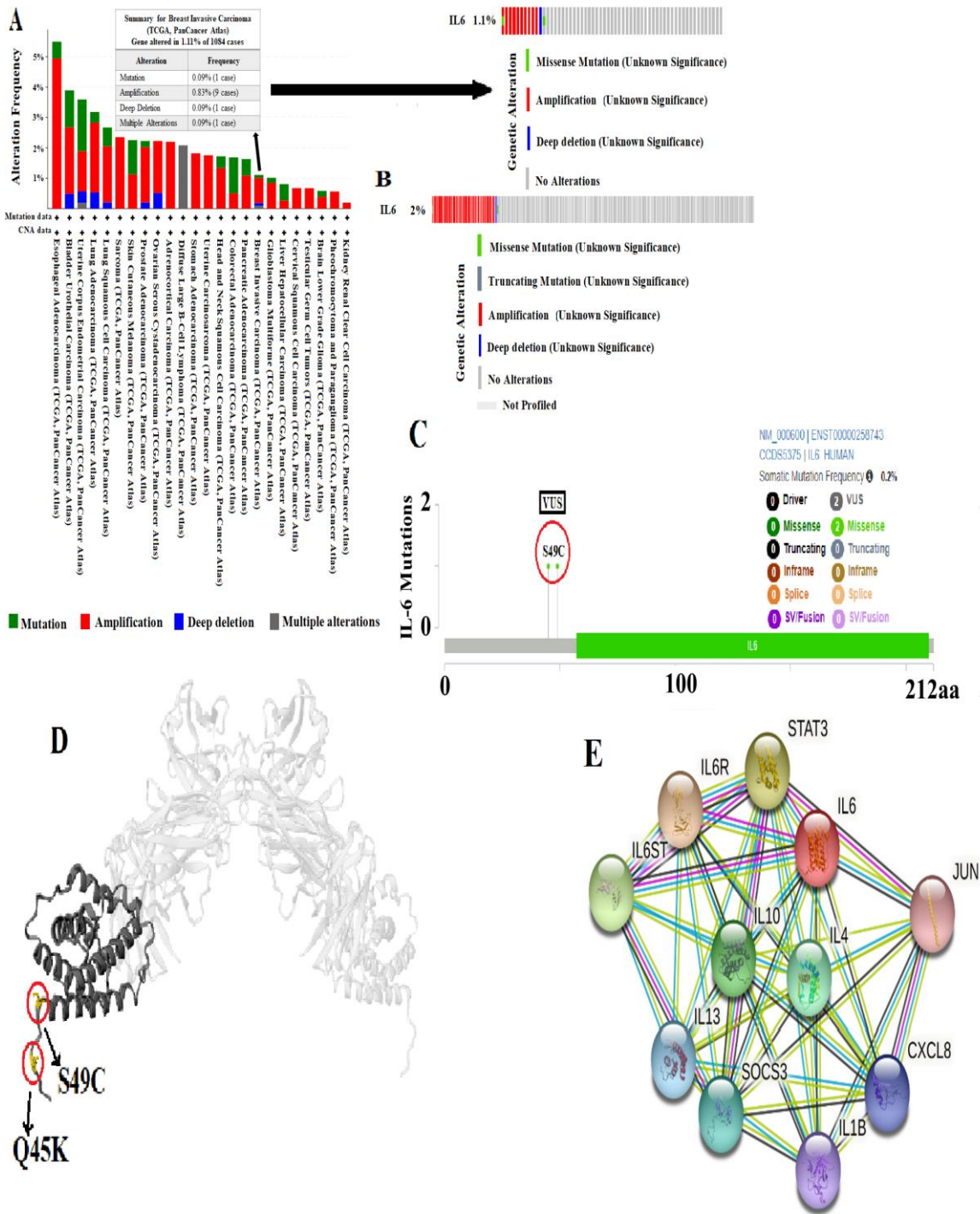


Figure 3. Analysis of IL-6 gene mutations and PPI network. (A) Gene mutation frequencies of IL-6 gene in different cancer types. The red color represent gene amplifications, blue (homozygous deletions), green (non synonymous mutations) and gray (multiple alterations). **(B)** The IL-6 mutation frequencies and types in 6,786 breast cancer samples. Red color represent gene amplifications, blue (deep deletions), green (missense mutations) and gray color (truncating mutations). **(C)** The protein level mutation of IL-6 in invasive breast carcinoma with 994 samples showing 02 missense mutations. **(D)** 3D Structure for IL-6 alongside with the observed amino acid mutations. **(E)** Network analysis of IL-6 gene derived from STRING. In a biological network, the node is any molecule (biological), and an edge specifies the interaction between 02 nodes.

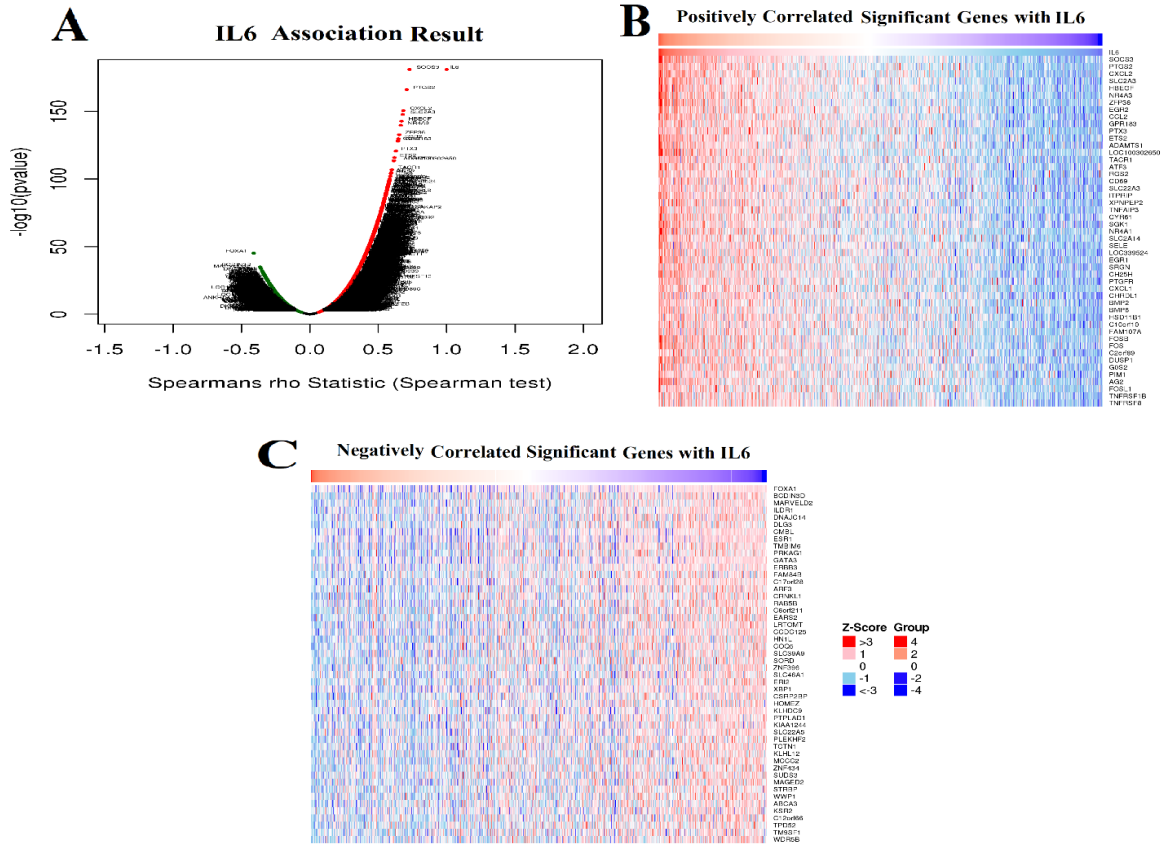


Figure 4. Genes differentially expressed in correlation with IL-6 in breast cancer (LinkedOmics). (A) Spearman test was used to analyze correlations between IL-6 and genes differentially expressed in breast cancer. (B, C) Heat maps showing the top 50 genes significantly negatively and positively correlated with IL-6 in breast cancer. Blue represents negatively associated genes with IL-6 and Red represents positively associated genes with IL-6.

databases is a novel platform that can be used to analyze tissue-specific histology, protein localization, expression, gene mutations, and correlation profiles in a high throughput fashion. The last review to describe the biological role of IL-6 in metabolism and cancer was published by Mauer et al. (26). We update this status by including some new data from the literature (Fig 1). The subcellular protein localization of a protein is important for profiling PTM patterns and protein expression.

Further, its importance cannot be ignored for a better understanding of the biological function, network, interaction, and activation state of the specific protein (27). In our study, we made possible this approach by utilizing the HPA platform. The IL-6 was detected in vesicles and was predicted to be secreted; these sentences are in line with an earlier published article (28), in which they demonstrated the amount of IL-6 molecules released per secretory vesicle. Over the past

Table 1. Expression status of IL-6 gene at the transcriptional levels in different breast cancer by Oncomine database.

Gene	Types of breast cancer	Fold change	P-value	Sample	t-test	(Refs.)
IL-6	Ductal Breast Carcinoma in Situ	1.029	0.010	191	2.525	Nikolsky et al., 2008
	Ductal Breast Carcinoma	1.045	0.217	138	0.807	Nikolsky et al., 2008
	Invasive Ductal and Lobular Carcinoma	1.116	0.000	14	3.924	Nikolsky et al., 2008

Table 2. Genetic alterations from COSMIC database.

Genetic alteration	Mutated (%)	Tested
Point Mutations	0.42	1440
Copy Number gain	0.97	1136
Copy number loss	1.09	1104

The genetic point mutations of IL6 gene were accessed in 1440 breast cancer patients. The CNV of IL6 gene was accessed in 1136 and CNL in 1104 breast cancer patients.

few years, with the expansion of the biochemical approach and bandwidth sequencing technology, identifying the various functions of IL-6 RNA modification has become possible. However, the complete genetic profile and expression of IL-6 in breast cancer are still unknown. In this study, we therefore thoroughly analyzed the molecular alterations and biological networks of IL-6 in breast cancer. These Cancers are associated with local peak or abnormal systemic IL-6 involving different organs, including lungs, pancreas, prostate, kidney, colon, and breast (29). Among cytokines, the expression and biological function of IL-6 has been studied in breast cancer (Figure 1). Initial studies have shown that increased expression of IL-6 in cancer tissue and serum was associated with poor outcomes in patients with breast cancer (30). Increased levels of IL-6 can promote tumor growth, angiogenesis (31), and metastasis (32). Other studies have observed that high levels of IL6 expression may indicate a good prognosis in hepatocellular carcinoma (33), and similar results have been obtained in colorectal carcinoma (34). These earlier reports with small cohorts had limited clinical and statistical approaches. The available online sources such as Oncomine and TCGA platforms provide large samples and datasets. Through the combination and analysis of enormous bioinformatics data, we can increase the credibility of the research results by avoiding the errors associated with small sample experimental research. In the present study, mRNA expression levels, gene mutations, network analysis, correlation, and prognostic values of the IL-6 gene were investigated, aiming to pave the way for further investigation and potential therapeutic targets in breast cancer. A number of studies have reported that the IL-6 gene is associated with an increased risk of cancer. It was demonstrated that the IL-6 gene was associated with an increased risk of breast cancer (15), gastric cancer (35), and colorectal cancer (Turano et al., 2021). The relationships between the massive-based genetic studies of the IL-6 gene and breast cancer susceptibility

are not fully understood. In our study, the types of alterations and frequencies of the IL-6 gene were analyzed through the cBioPortal and COSMIC databases. The present results revealed that IL-6 family gene mutation rates were, in general, low, and amplification and deep deletion were the main mutation type. In the ONCOMINE database, our results revealed that eleven datasets showed significantly decreased IL-6 expression in breast cancer. On the basis of invasive type, the current analysis revealed that IL-6 gene mRNA expression was high in breast invasive lobular carcinoma (5.41%) compared to breast invasive and invasive ductal carcinoma. The incidence of CNG was found to be higher than that of point mutations and CNL. IL-6, which had the highest CNV in breast cancer, represents a promising potential oncogene in breast cancer that warrants further experimental and clinical research studies in the future. Analysis of the mRNA expression in 03 types of breast cancer revealed that the breast invasive ductal carcinoma has accounted for more alteration (1.64%) in which IL-6 was amplified. The earlier data have shown that the IL-6 signaling cascade plays a crucial role in endothelial cell dysfunction (36). In our study, the normal breast tissue accounted for high IL-6 mRNA expression than breast cancer tissue (Supplementary figure 1). Breast histological studies have demonstrated that, as compared to normal tissue, expression of IL-6 in human breast tissue is significantly reduced in invasive ductal carcinoma (37). These findings were also supported by In vitro studies, which demonstrated that the IL-6 expression was significantly reduced in cultures derived from ductal carcinoma. The idea comes from these reports suggesting that genetic alterations in IL-6 pathways are a frequent event in breast cancer (38). In regard to the different breast invasive and non-invasive cancer cell lines, the Hs 742. T non-invasive breast cancer cells were observed with the highest expression of IL-6 (Supplementary figure 1). The observation in the current study that the mRNA expression score of IL-6 in BRCA was lower than LUSC was recently reported by Antczak lab (39). However, the prognostic information indicated that IL-6 showed no effect on the OS, DFS, and PPS of patients with breast cancer (Supplementary fig 2). Our study also revealed significant enrichment of six breast cancer studies on IL-6 (Supplementary Table 1). A study from the Coppola lab shows that IL-6 has been proposed as profiling markers for HER2 negative breast cancer, especially triple-negative breast cancer (TNBC), while having no significant correlation with HER2 positive breast cancer (40). We found that differentially expressed genes with IL-6 in the same functional

category had highly correlated expression patterns. Moreover, the expression of some genes had a highly positive correlation. There were some exceptions to this observation between LinkedOmics and the cBioportal. Further, we found a very low expression of IL-6 in these breast cancer cells, which may be in the negligible range. In this regard, the results from a specific type of cells could change the IL-6 value in breast cancer. There is a need for further molecular and cellular investigation of other breast cancer cells and normal breast cells to clarify the expression and impact of IL-6 on the signaling pathway. The aforementioned information suggests that the relationship between the IL-6 gene and the breast cancer immune microenvironment should be studied in-depth by conducting more molecular-based studies. Based on our results, we can conclude that IL-6 gene mutation rates were, in general, low and that amplification and deep deletion were the key mutation type. These findings can provide a reference for further experimental studies to identify the molecular mechanism of IL-6 in breast cancer progression.

In conclusion, the current study has systematically analyzed the biological function, expression, and molecular alterations of IL-6 in breast cancer. We ultimately determined that the IL-6 gene had, in general, low genetic alterations, and the expression levels of these alterations may be associated with the invasiveness of breast cancer. Instead, we found a rich biological network in breast cancer, which would lead to dysregulation of gene expression and significant dysfunction. Moreover, IL-6 was not associated with the prognosis of breast cancer patients. We believe that our results contribute to guiding further studies of IL-6 RNA modification in breast cancer and will provide new therapeutic strategies for breast cancer.

Conflict of interest

None to declare.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68: 7-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363: 1938-48. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Pooja S, Chaudhary P, Nayak LV, Rajender S, Saini KS, Deol D, Kumar S, Bid HK, Konwar R. Polymorphic variations in IL-1 β , IL-6 and IL-10 genes, their circulating serum levels and breast cancer risk in Indian women. *Cytokine.* 2012;60: 122-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Fontanini G, Campani D, Roncella M, Cecchetti D, Calvo S, Toniolo A, Basolo F. Expression of interleukin 6 (IL-6) correlates with oestrogen receptor in human breast carcinoma. *Br J Cancer.* 1999;80(3-4):579-84. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Browning L, Patel MR, Horvath EB, Tawara K, Jorczyk CL. IL-6 and ovarian cancer: inflammatory cytokines in promotion of metastasis. *Cancer Manag Res.* 2018;10: 6685-93. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Schett G. Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(suppl_2):ii43-ii50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood.* 1989;74:1-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Coulie PG, Vanhecke A, Van Damme J, Cayphas S, Poupart P, De Wit L, Content J. High-affinity binding sites for human 26-kDa protein (interleukin 6, B cell stimulatory factor-2, human hybridoma plasmacytoma growth factor, interferon-beta 2), different from those of type I interferon (alpha, beta), on lymphoblastoid cells. *Eur J Immunol.* 1987;17: 1435-40. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Hefler LA, Grimm C, Lantzsch T, Lampe D, Leodolter S, Koelbl H, Heinze G, Reinhaller A, Tong-Cacsire D, Tempfer C, Zeillinger R. Interleukin-1 and interleukin-6 gene polymorphisms and the risk of breast cancer in caucasian women. *Clin Cancer Res.* 2005;11: 5718-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Bachelot T, Ray-Coquard I, Menetrier-Caux C, Rastkha M, Duc A, Blay JY. Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormone-refractory metastatic breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2003;88: 1721-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Walter M, Liang S, Ghosh S, Hornsby PJ, Li R. Interleukin 6 secreted from adipose stromal cells promotes migration and invasion of breast cancer cells. *Oncogene.* 2009; 28: 2745-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Conze D, Weiss L, Regen PS, Bhushan A, Weaver D, Johnson P, Rincón M. Autocrine production of interleukin 6 causes multidrug resistance in breast cancer cells. *Cancer Res.* 2001;61: 8851-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Sasser AK, Sullivan NJ, Studebaker AW, Hendey LF, Axel AE, Hall BM. Interleukin-6 is a potent growth factor for ER-alpha-positive human breast cancer. *FASEB J.* 2007;21: 3763-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Berishaj M, Gao SP, Ahmed S, Leslie K, Al-Ahmadie H, Gerald WL, Bornmann W,

- Bromberg JF. Stat3 is tyrosine-phosphorylated through the interleukin-6/glycoprotein 130/Janus kinase pathway in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2007;9: R32. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Sullivan NJ, Sasser AK, Axel AE, Vesuna F, Raman V, Ramirez N, Oberyzyz TM, Hall BM. Interleukin-6 induces an epithelial-mesenchymal transition phenotype in human breast cancer cells. *Oncogene.* 2009; 28: 2940-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Ravishankaran P, Karunanithi R. Clinical significance of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in breast cancer patients. *World J Surg Oncol.* 2011;9: 18. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Nariřa D, Seclaman E, Ursoniu S, Ilină R, Cireap N, Anghel A. Expression of CCL18 and interleukin-6 in the plasma of breast cancer patients as compared with benign tumor patients and healthy controls. *Rom J Morphol Embryol.* 2011; 52: 1261-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Masjedi A, Hashemi V, Hojjat-Farsangi M, Ghalamfarsa G, Azizi G, Yousefi M, Jadidi-Niaragh F. The significant role of interleukin-6 and its signaling pathway in the immunopathogenesis and treatment of breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 2018; 108:1415-24 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, Sun Y, Jacobsen A, Sinha R, Larsson E, Cerami E, Sander C, Schultz N. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal.* 2013; 6 (269):pl1. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Karlsson M, Zhang C, Méar L, Zhong W, Digre A, Katona B, Sjöstedt E, Butler L, Odeberg J, Dusart P, Edfors F, Oksvold P, von Feilitzen K, Zwahlen M, Arif M, Altay O, Li X, Ozcan M, Mardinoglu A, Fagerberg L, Mulder J, Luo Y, Ponten F, Uhlén M, Lindskog C. A single-cell type transcriptomics map of human tissues. *Sci Adv.* 2021;7: eabh2169. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Rhodes DR, Kalyana-Sundaram S, Mahavisno V, Varambally R, Yu J, Briggs BB, Barrette TR, Anstet MJ, Kincaid-Beal C, Kulkarni P, Varambally S, Ghosh D, Chinnaiyan AM. OncoPrint 3.0: genes, pathways, and networks in a collection of 18,000 cancer gene expression profiles. *Neoplasia.* 2007;9: 166-80. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Forbes SA, Beare D, Gunasekaran P, et al. COSMIC: exploring the world's knowledge of somatic mutations in human cancer. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(Database issue): D805-D811. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Vasaikar SV, Straub P, Wang J, Zhang B. LinkedOmics: analyzing multiomics data within and across 32 cancer types. *Nucleic Acids Res.* 2018;46: D956-d963. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, Junge A, Wyder S, Huerta-Cepas J, Simonovic M, Doncheva NT, Morris JH, Bork P, Jensen LJ, Mering CV. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(D1):D607-D13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Tang Z, Li C, Kang B, Gao G, Li C, Zhang Z. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. *Nucleic Acids Res.* 2017;45:W98-w102. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Mauer J, Denson JL, Brüning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol.* 2015;36: 92-101. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Fu G, Song XC, Yang X, Peng T, Wang Y, Zhou GW. Protein subcellular localization profiling of breast cancer cells by dissociable antibody microarray staining. *Proteomics.* 2010;10: 1536-44. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Verboogen DRJ, Ter Beest M, Honigsmann A, van den Bogaart G.. Secretory vesicles of immune cells contain only a limited number of interleukin 6 molecules. *FEBS Lett.* 2018; 592: 1535-44. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Mesquida M, Leszczynska A, Llorenç V, Adán A. Interleukin-6 blockade in ocular inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol.* 2014;176: 301-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Sansone P, Ceccarelli C, Berishaj M, et al. Self-renewal of CD133(hi) cells by IL6/Notch3 signalling regulates endocrine resistance in metastatic breast cancer. *Nat Commun.* 2016;7: 10442. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Gopinathan G, Milagre C, Pearce OM, et al. Interleukin-6 Stimulates Defective Angiogenesis. *Cancer Res.* 2015;75: 3098-107. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Marotta LL, Almendro V, Marusyk A, Shipitsin M, Schemme J, Walker SR, Bloushtain-Qimron N, Kim JJ, Choudhury SA, Maruyama R, Wu Z, Gönen M, Mulvey LA, Bessarabova MO, Huh SJ, Silver SJ, Kim SY, Park SY, Lee HE, Anderson KS, Richardson AL, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Liu XS, Root DE, Hahn WC, Frank DA, Polyak K. The JAK2/STAT3 signaling pathway is required for growth of CD44⁺CD24⁻ stem cell-like breast cancer cells in human tumors. *J Clin Invest.* 2011;121: 2723-35. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Porta C, De Amici M, Quaglini S, Paglino C, Tagliani F, Boncimino A, Moratti R, Corazza GR. Circulating interleukin-6 as a tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol.* 2008;19: 353-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Turano M, Cammarota F, Duraturo F, Izzo P, De Rosa M. A Potential Role of IL-6/IL-6R in the Development and Management of Colon Cancer. *Membranes (Basel).* 2021;11: 312. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Ikeguchi M, Hatada T, Yamamoto M, Miyake T, Matsunaga T, Fukumoto Y, Yamada Y, Fukuda K, Saito H, Tatebe S. Serum interleukin-6 and -10 levels in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2009;12: 95-100. [[PubMed](#)]
36. Kang S, Tanaka T, Inoue H, Ono C, Hashimoto S, Kioi Y, Matsumoto H, Matsuura H, Matsubara T, Shimizu K, Ogura H, Matsuura Y, Kishimoto T. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117: 22351-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Basolo F, Calvo S, Fiore L, Conaldi PG, Falcone V, Toniolo A. Growth-stimulating activity of interleukin 6 on

- human mammary epithelial cells transfected with the int-2 gene. *Cancer Res.* 1993; 53: 2957-60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Fontanini G, Campani D, Roncella M, Cecchetti D, Calvo S, Toniolo A, Basolo F.. Expression of interleukin 6 (IL-6) correlates with oestrogen receptor in human breast carcinoma. *Br J Cancer.* 1999; 80 (3-4): 579-584. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Dutkowska A, Szmyd B, Kaszkowiak M, Domańska-Senderowska D, Pastuszek-Lewandoska D, Brzezińska-Lasota E, Kordiak J, Antczak A. Expression of inflammatory interleukins and selected miRNAs in non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2021; 11: 5092. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Niu G, Wright KL, Huang M, Song L, Haura E, Turkson J, Zhang S, Wang T, Sinibaldi D, Coppola D, Heller R, Ellis LM, Karras J, Bromberg J, Pardoll D, Jove R, Yu H. Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis. *Oncogene.* 2002; 21: 2000-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

How to cite this article. Unab S, Ullah K. Interleukin 6 in breast cancer: From metabolism to genomic profile *Avan Biomed* 2023; 12: 111-22.



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/YIxRcbPd>



Fibrinolisis intrapleural con instilación de estreptoquinasa en el tratamiento de pacientes pediátricos con empiema paraneumónico complicado

(Intrapleural fibrinolysis with streptokinase instillation in the treatment of pediatric patients with complicated parapneumonic empyema)

Araujo-Cuauro Juan Carlos ¹✉, González-Hidalgo Karline²

¹ Cirujano de Tórax. Hospital General Regional Dr. Adolfo Pons IVSS. 2. Cirujana de Tórax. Hospital Universitario. Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 16 de Julio de 2023.
Aceptado: 10 de Marzo de 2024.
Publicado online: 20 de Marzo de 2024.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(23)12015-O

Resumen(español)

El derrame pleural paraneumónico complicado es la colección de líquido que aparece en el espacio pleural en relación con una neumonía (lo más frecuente), abscesos pulmonares o bronquiectasias, macroscópicamente turbio, con presencia de bacterias en la tinción de Gram o aislamiento de bacterias al cultivarlo. El objetivo de esta investigación es describir la evolución clínica e imagenológica del efecto de la instilación intrapleural de estreptoquinasa precoz en pacientes pediátricos hospitalizados con neumonía con derrame pleural paraneumónico complicado complejo y empiema, sobre la necesidad de cirugía. En esta investigación es prospectiva descriptiva, cuantitativa, longitudinal, observacional, no experimental. La población estuvo representada por 40 pacientes pediátricos. a la instilación de estreptoquinasa a través del tubo torácico de drenaje pleural a dosis de 100.000 Uds en los pacientes < de 1 año y 100.000 a 200.000 Uds en pacientes > de 1 año diluido en 100 cc de solución fisiológica al 0,9%. Los resultados mostraron que con dos semanas fase fibrinopurulento 67.5% con alta médica y 0 pacientes amerito cirugía; con tres semanas de evolución clínica fase fibrinopurulento 15.0% con alta médica y en fase organizativa 17.5% su resolución fue quirúrgica. Por lo que se puede concluir que la administración intrapleural de la estreptoquinasa como agente fibrinolítico en paciente pediátricos con derrame pleural paraneumónico complicado complejo y empiema, resulta un método eficaz y seguro en la evacuación del foco séptico pleural, lo que favorece el control de la infección, sin aparición de complicaciones.

Palabras clave(español)

Empiema, paraneumónico, pacientes pediátricos, estreptoquinasa fibrinolisis intrapleural.

Abstract(english)

Complicated parapneumonic pleural effusion is the collection of fluid that appears in the pleural space in relation to pneumonia (most frequently), lung abscesses or bronchiectasis, macroscopically turbid, with presence of bacteria in Gram stain or bacterial isolation on culture. The aim of this research is to describe the clinical and imaging evolution of the effect of early intrapleural instillation of streptokinase in hospitalized pediatric patients with pneumonia with complex complicated

✉ **Autor de correspondencia:** Doctor en Ciencias Médicas, docente titular tiempo completo de la cátedra de Anatomía Humana. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina Universidad del Zulia (LUZ). Maracaibo, Venezuela. Email: jcaraujoc_65@hotmail.com. Email institucional: j.araujo@sed.luz.edu.ve. Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6559-5370>.

parapneumonic pleural effusion and empyema, on the need for surgery. Material and Method. This is a prospective, descriptive, quantitative, quantitative, longitudinal, observational, non-experimental study. The population was represented by 40 pediatric patients. to the instillation of streptokinase through the pleural drainage chest tube at a dose of 100,000 units in patients < 1 year and 100,000 to 200,000 units in patients > 1 year diluted in 100 cc of 0.9% physiological solution. Result: with two weeks fibrinopurulent phase 67.5% with medical discharge and 0 patient merited surgery; with three weeks of clinical evolution fibrinopurulent phase 15.0% with medical discharge and in organizational phase 17.5% its resolution was surgical. Conclusion: it can be concluded that intrapleural administration of streptokinase as a fibrinolytic agent in pediatric patients with complex complicated parapneumonic pleural effusion and empyema, is an effective and safe method in the evacuation of the pleural septic focus, which favors infection control, without complications

Keywords(english)

Empyema, parapneumonic, pediatric patients, intrapleural streptokinase fibrinolysis.

Introducción

Los procesos infecciones en el tracto pulmonar con afección pleural secundaria siguen representando y tiene una gran morbilidad y, probablemente, una mayor mortalidad. La infección de la cavidad pleural puede ocurrir como consecuencia de una extensión de la infección pulmonar, tras cirugía torácica o abdominal, traumatismo torácico, sobreinfección de hemotórax o hidrotórax o por contigüidad de un foco infeccioso infra-diafragmático.

Cuando un derrame pleural paraneumónico evoluciona, este produce la formación de depósitos de fibrina con secuestro y loculación de líquido infectado (empiema). Es la enfermedad pleural más frecuente durante la infancia, el 40-60 % de los casos con neumonía adquirida en la comunidad. puede aparecer un derrame pleural como complicación) (1).

El derrame pleural paraneumónico complicado es la colección de líquido que aparece en el espacio pleural en relación con una neumonía (lo más frecuente), abscesos pulmonares o bronquiectasias, macroscópicamente turbio, con presencia de bacterias en la tinción de Gram o aislamiento de bacterias al cultivarlo, se aceptan criterios bioquímicos: pH < 7,2; DHL > 1 000 UI/L, glucosa < 60 mg/dl.

Clásicamente pasa 4 fases pleuritis seca, fase exudativa, fibrinopurulenta, organizativa por tres estadios: fase exudativa, fase fibrinopurulenta y fase organizativa. La mayoría de estos derrames o colecciones están en la fase exudativa y se solucionan con tratamiento bien sea a base de antibiótico con o sin avenamiento pleural simple. Sin embargo, cuando la infección progresa, se deposita material fibrinopurulento formando tabiques (fase fibrinopurulenta) y puede aparecer una capa gruesa de fibrina sobre la pleura tanto visceral como parietal que

dificulta la expansión del pulmón (fase III u organizado) (1).

El empiema pleural es una complicación muy frecuente de la neumonía bacteriana en los pacientes pediátricos. Su causa o naturaleza es multifactorial, en su progreso intervienen o contribuyen tanto las características del propio huésped como de la del agente etiológico. Cuando hay retraso en el diagnóstico de la neumonía se eleva 2.9 veces el riesgo de desarrollar empiema en niños menores de 5 años (3).

Expresa por otra parte Light, quien clasificó al derrame pleural paraneumónico y el empiema en siete clases, en función de la bioquímica, la microbiología del líquido pleural y la ecografía torácica. De acuerdo con criterios citoquímicos y bacteriológicos del derrame pleural paraneumónico complicado, la presencia de derrame con septos, tabiques o loculaciones en la ecografía de tórax, define el derrame pleural paraneumónico complicado complejo y el empiema, presencia de pus en cavidad pleural. Se define como derrame paraneumónico, aquellos con pH menor de 7, 10 o glucopleura menor de 0,40 g/L, y EM ante la presencia de pus macroscópico, o bien, cultivo o Gram positivos en el líquido pleural (4).

El tratamiento de los empiemas y derrames pleurales complicados de origen infeccioso se basa en la administración de antibióticos y drenaje adecuado de cavidad pleural bien sea mediante avenamiento o drenaje del espacio pleural de la cavidad torácica con una sonda o tubo torácico conectado a un sistema de recolección subacuático o trampa de agua que puede o no funcional debido a la aparición de loculaciones y al aumento de la viscosidad del fluido en el líquido pleural. La existencia de loculaciones no comunicadas con el tubo o las obstrucciones frecuentes del mismo por fibrina o detritus celulares hace que la tasa de fracasos de este tipo de procedimiento como los es el drenaje

plural, aunque es variable, no sea despreciable y pueda llegar a ser elevada, oscilando de un 9% a 65% (5).

Esto es debido a que se demostró que en los derrames pleurales tipo exudativos como consecuencia del aumento de los factores procoagulantes que favorecen la formación y depósito de fibrina junto con el descenso de la actividad fibrinolítica y la presencia de múltiples tabiques separados por adherencias del espacio pleural en la cavidad pleural, la distribución del líquido en varias cámaras haría ineficaces los sistemas de drenajes clásicos, como los tubos torácicos, precisando la utilización de otros procedimientos como la colocación de varios tubos intercostales, decorticación o drenajes torácicos abiertos.

Pero existen otras modalidades en este caso las quirúrgicas disponibles como lo son la cirugía toracoscópica asistida por video (VATS) y toracotomía abierta con decorticación. Pero, no obstante, existe en nuestros medios esta alternativa como opción terapéutica de la fibrinólisis intrapleural con estreptoquinasa o uroquinasa para la resolución del derrame pleural paraneumónico complicado complejo y el empiema (6).

Ante la aparición de líquido pleural viscoso, con fibrina o tabiques, el uso de la fibrinólisis intrapleural (FIP) con agentes como la estreptoquinasa o uroquinasa aporta beneficios en la resolución de esta grave afección. Pueden evitar la cirugía en pacientes con derrames pleurales paraneumónicos localizados. Son escasos los ensayos clínicos y las series publicadas sobre su utilización en empiemas y derrames pleurales complicados. Describimos nuestra experiencia con la fibrinólisis intrapleural como terapéutica conservadora de tratamiento de empiemas.

Su uso fue implementado al final de las décadas de los años cincuenta del siglo XX donde se describió por primera vez su empleo como instilación intrapleural como agente fibrinolítico para el tratamiento de los derrames pleurales por Trillett y Sherry en 1949. con el propósito de disolver los trombos de fibrina y mejorar el drenaje del líquido intrapleural. Desde entonces se han realizado varias comunicaciones describiendo y comparando la eficacia de esta técnica con la cirugía convencional y la videotoracoscopia en el tratamiento del empiema con resultados controvertidos.

Pero también hay que tener presente que la instilación intrapleural de estreptoquinasa en empiemas o hematomas no produce efectos sobre la fibrinólisis sistémica, aunque sí puede producir la formación de anticuerpos en sangre. La estreptoquinasa se utilizó primero para drenar

empiemas y eliminar loculaciones, también se ha utilizado como ayuda para limpiar hematomas, pus y material fibrinoso de la cavidad torácica (7,8).

Se destacan como ventajas adicionales del procedimiento su sencillez, que permite su realización en sala general por un equipo previamente entrenado, no requiere cuidados especiales y no interfiere con la actividad del niño ni con su alimentación. En nuestra experiencia no se observaron reacciones adversas graves. El procedimiento fue bien tolerado por todos los pacientes, sin aumento de la morbilidad. Asimismo, se asocia con una mejoría en algunas variables clínicas o radiológicas. Finalmente representa más que una alternativa terapéutica, también lo es un beneficio adicional, resultante de los anteriores, es la disminución en los costos médicos asistenciales directos (9,10).

El objetivo de esta investigación es describir la evolución clínica e imagenológica del efecto de la instilación intrapleural de estreptoquinasa precoz en pacientes pediátricos hospitalizados con neumonía con derrame pleural paraneumónico complicado complejo y empiema, sobre la necesidad de cirugía.

Materiales y métodos

Tipo de investigación. En esta investigación es prospectiva descriptiva, cuantitativa, longitudinal, observacional, no experimental. La población estuvo representada por 40 pacientes pediátricos atendidos en el Servicio de Pediatría y Cirugía de Tórax del Hospital Universitario de Maracaibo. Entre los años 2020 y 2022.

Recolección de los datos. Se utilizó una ficha recolectora de datos, que se aplicó en el momento de la admisión de los pacientes que ingresaron con diagnóstico de derrame pleural paraneumónico. A través de las historias clínicas, se vació la información en el formato de recolección de datos. El instrumento fue validado por tres expertos en el cual dos en área de la temática y uno en el área metodológica y se aplicó una prueba de confiabilidad. Los pacientes ingresaron en los Servicios de Pediatría y Cirugía de Tórax del Hospital Universitario de Maracaibo.

Se aplicaron para la selección de los pacientes criterios de inclusión y exclusión. Fueron criterios de inclusión: Pacientes con derrame pleural paraneumónico complicado. Mientras que fueron criterios de exclusión: Pacientes con diagnóstico clínico, imagenológico, bacteriológico confirmado de Tuberculosis (TBC).

Para realizar los procedimientos diagnósticos invasivos, previamente fue descartada una diátesis hemorrágica a través de un estudio de laboratorio de

tiempos de coagulación. Se procedió a la administración de 1 mg de atropina vía intramuscular como premedicación, media hora antes del procedimiento, para evitar el reflejo vaso vagal al realizar la toracocentesis diagnóstica más toracotomía mínima con avenamiento pleural. Con el paciente en posición decúbito supino, bajo sedación con Propofol y Midazolam tras realizar asepsia del campo quirúrgico, se eligió un espacio intercostal posterior basado en los hallazgos radiográficos a nivel del 5to o 6to espacio intercostal línea axilar posterior se infiltró lidocaína al 1%. Se practica toracocentesis para toma de muestra 40 cc de líquido pleural para estudio citoquímico y bacteriológico.

Posteriormente, se hace una pequeña incisión en la piel con bisturí, a través de la incisión se introduce tubo torácico con trocar 18 Fr, llevándose a cabo avenamiento del espacio pleural, para evacuar el derrame pleural a nivel de la línea axilar posterior, conectado a un sistema de drenaje torácico seco de cuatro cámaras Pleure-evac A 6000 Teleflex Medical™.

Posteriormente se procedió a la instilación de estreptoquinasa a través del tubo torácico de drenaje pleural a dosis de 100.000 Uds en los pacientes < de 1 año y 100.000 a 200.000 Uds en pacientes > de 1 año diluido en 100 cc de solución fisiológica al 0,9%, tras la administración se procede al lavado del drenaje torácico con 20 cc de solución fisiológica al 0,9% y se mantiene clampado durante 4 horas. La administración se realizó una vez al día hasta que el débito por el drenaje pleural fuese menor de 100 ml/día o hasta un máximo de 5 días.

Consideraciones éticas-bioéticas.

Considerando que es una investigación que involucra a seres humanos, se les explicó a los padres o representantes legales, la técnica a ejecutar y las implicaciones de estas, obteniendo por escrito el asentimiento médico legítimamente declarado o

informado de todos los pacientes que intervinieron en la investigación, apegado al protocolo de procedimientos intervencionistas pleuro-pulmonares y se les garantizó el total anonimato de su participación.

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). El comité de bioética del hospital aprobó dicha investigación ya que está enmarcada dentro de los principios bioéticos que rigen este tipo de investigación.

Delimitación de la investigación. La investigación se ejecutó en el período comprendido entre enero 2020 a octubre 2022 en los Servicios de Pediatría y Cirugía de Tórax, del hospital Universitario Maracaibo-Venezuela.

Análisis estadístico. Los datos de la encuesta se expresaron como valores absolutos del análisis de las variables cuantitativas se describe en porcentajes y se presentaron en tablas.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 40 pacientes en edades pediátricas hospitalizados con neumonía complicada con empiema paraneumónico. La mayoría fueron menores o igual a cinco años de edad, previamente sanos, relativamente con buen estado nutricional al ingreso. El agente causal se identificó en 71 % de los pacientes; *S. pneumoniae* complicados con empiema paraneumónico.

De los 40 pacientes, a quienes se les instilo estreptoquinasa intrapleural y validar su efecto sobre la necesidad de cirugía en pacientes con derrame pleural

Tabla 1. Distribución según grupo etario y sexo.

Edades	Masculino		Femenino	
	No	%	No	%
0 a 11 meses	6	15.0	2	5.0
1 a 5 años	16	40.0	7	17.5
6 a 10 años	4	10.5	0	0
11 a 15 años	5	12.5	0	0
Total	31	78.0	9	22.5

FI. Archivo historias médicas

Tabla 2. Distribución según diagnósticos clínico-radiológico.

Diagnóstico clínico-radiológico	No	%
Neumonía complicada con derrame pleural derecho	25	62.5
Neumonía complicada con derrame pleural izquierdo	15	37.5
Total	40	10

FI. Archivo historias médicas

paraneumónico complicado. En cuanto al grupo etario y el sexo en la tabla 1, se muestra una incidencia en las edades comprendidas 1 a 5 años 16 (40.0%) los casos. Con respecto al sexo hubo predominio en el sexo masculino de 31 (78.0%) pacientes.

En la tabla 2 con respecto a la distribución de los pacientes según el diagnóstico clínico-radiológico, donde se observa la prevalencia de la Neumonía complicada con derrame pleural derecho con un total de 25 (62.5%) y 15 (37.5%) pacientes, con derrame pleural izquierdo.

En la tabla 3 en cuanto a la evolución con dos semanas las características macroscópicas del líquido pleural del derrame pleural en fase fibrinopurulenta 27 (67.5%) casos, en la fase organizativa 0%. En la tercera semana de evolución clínica con líquido pleural en fase fibrinopurulenta 6 (15.0%) casos y en fase Organizativa 5 (12.5%) y con características de pus franco en fase organizativa 1 (2.5%).

Se observa aprecia en la tabla 4, en cuanto a los efectos adversos observado después de la instilación intrapleural de la estreptoquinasa, 23 (57.5%) casos no presentaron complicaciones; mientras que, el 10 (25.0%) presentó dolor, fiebre 6 (15.0%) y rash cutáneo 1 (2.5%).

En la tabla 5, se muestra la resolución radiológica que presentan los pacientes durante el proceso de instilación intrapleural de estreptoquinasa, en la 3era Dosis de fibrinólisis pacientes con 2 semanas

de evolución clínica en fase fibrinopurulento con resolución radiológica casi completa 21 (52.5%) pacientes y parcial 7 (17.5%); así mismo con 3 semanas de evolución fase fibrinopurulento resolución radiológica casi completa 4 (10.0%), parcial 2 (5.1%) y en fase organizativa con resolución radiológica casi completa 2 (5.0%) y parcial 4 (10.0%). Durante la 5ta dosis de fibrinólisis con 2 semanas de evolución clínica fase fibrinopurulento resolución radiológica completa 25 (62.5%), casi completa 2 (5.0%); con 3 semanas de evolución clínica fase fibrinopurulento resolución radiológica completa 5 (12.5%), casi completa 1 (2.5%), y fase organizativa resolución parcial radiológica 6 (15.0%).

Igualmente, en la tabla 6 se expone en cuanto a los resultados de la instilación intrapleural de estreptoquinasa, en relación a las semanas de evolución del cuadro clínico observándose que en la a la segunda semana de evolución clínica en fase fibrinopurulento 27 (67,5%) con alta médica y 0 pactes amerito cirugía; con tres semanas de evolución clínica fase fibrinopurulento 6 (15.0%) con alta médica y en fase organizativa 7 (17.5%) su resolución fue quirúrgica.

Discusión

El derrame pleural paraneumónico con complejos y empiema producto como complicación de

Tabla 3. Distribución según características macroscópicas del líquido pleural.

Evolución Clínica	Características Macroscópicas del Líquido Pleural	Fibrinopurulento		Organizativa	
		No	%	No	%
2 semanas (6 - 10 días)	Seropurulento	28	70.0	0	0
	Pus Franco	0	0	1	2.5
3 Semanas (11 - 21 días)	Seropurulento	6	15.0	5	12.5
	Pus Franco	0	0	1	2.5
Total		34	85.0	6	15.0

FI. Archivo historias médicas

una neumonía adquirida en la comunidad, es la enfermedad pleural más frecuente de la infancia, en el 40-60 % de los casos. Los agentes etiológicos bacterianos más frecuentes de la neumonía son el *Streptococcus pneumoniae*: la causa más común de neumonía bacteriana en niños; aunque el *Staphylococcus aureus* es frecuente en los países en vías de desarrollo como Venezuela, pero también es común en los países asiáticos.

El derrame pleural paraneumónico complicado se define como la presencia y colección de líquido pleural viscoso, con fibrina o tabiques que aparece en el espacio pleural en relación con una neumonía, macroscópicamente turbio, con presencia de bacterias en la tinción de Gram o aislamiento de bacterias al cultivarlo, se aceptan criterios bioquímicos: pH < 7,2; DHL > 1 000 UI/L, glucosa < 60 mg/dl (11).

Este clásicamente pasa por tres fases: fase exudativa, fase fibrinopurulenta y fase organizativa. La mayoría de dichos derrames están en la fase exudativa y terapéuticamente se resuelven con tratamiento a base de antibióticos de amplio espectro con o sin drenaje o avenamiento pleural simple. Sin embargo, cuando el proceso infeccioso progresa, se deposita material fibrino-purulento con secuestro y loculación de líquido infectado (empiema) formando tabiques (fase fibrino-purulenta) y puede aparecer una capa gruesa de fibrina sobre la pleura tanto visceral como parietal que dificulta la expansión del pulmón (fase organizada) (12).

Como se presume el tratamiento principal de los derrames paraneumónicos es la antibioticoterapia sistémica de amplio espectro, el avenamiento pleural con colocación de tubo o sonda torácica transparietal está indicada en los derrames pleurales macroscópicamente purulentos por toracocentesis (empiema) o que cumplan los criterios citoquímicos y

bacteriológicos. El drenaje del derrame por tubos pleurales puede fallar debido al fluido viscoso y la presencia de múltiples tabiques del espacio pleural. Es por ello que, ante la presencia de líquido pleural viscoso, con fibrina o tabiques, la fibrinólisis intrapleural con estreptoquinasa es una alternativa o una opción terapéutica que aporta beneficios en la resolución de esta grave afección como lo es el derrame pleural paraneumónico complicado y el empiema (13).

Con la implementación de esta técnica de fibrinólisis intrapleural con estreptoquinasa o uroquinasa por un lado, se aprecia una disminución de las cirugías en 30-40 % a 10-7 % en el mundo, con una resolución más rápida de la enfermedad, que se demuestra por una disminución en la duración del avenamiento pleural torácico y de la estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricas (UCIP) y la estadía hospitalaria en general, con la supeditada restricción de los costos médico asistenciales directos.

Y, por otro lado, se destacan como ventajas adicionales del procedimiento su sencillez, que permite que este pueda ser ejecutado en sala general por un equipo con entrenamiento previo, no amerita de cuidados especiales y no interfiere con la actividad del niño ni con su régimen alimenticio, asimismo no hay antecedentes ni se ha informado acontecimientos adversos graves con la administración intrapleural de fibrinolíticos como la estreptoquinasa. Es por esto que con ningún agente fibrinolítico se ha visto ningún efecto sobre el mecanismo de la coagulación sanguínea en los pacientes, tras la instilación de fibrinolíticos intrapleural no se ha desarrollado activación sistémica. Pero, sin embargo, su administración puede generar o producir anafilaxia, fiebre, sangrado transitorio y dolor torácico con su administración, por lo que se recomienda administrarlos con un anestésico local (15,16).

Tabla 3. Distribución según características macroscópicas del líquido pleural.

Evolución Clínica	Características Macroscópicas del Líquido Pleural	Fibrinopurulento		Organizativa	
		No	%	No	%
2 semanas (6 - 10 días)	Seropurulento	28	70.0	0	0
	3 Semanas (11 - 21 días)	6	15.0	5	12.5
	Pus Franco	0	0	1	2.5
		34	85.0	6	15.0
Total					

FI. Archivo historias médicas

La presente investigación tiene por finalidad evaluar el efecto de la administración intrapleural de estreptoquinasa en pacientes pediátricos con derrame pleural paraneumónico complicado y el empiema atendido por el Servicio de Cirugía de Tórax del Hospital Universitario de Maracaibo, la muestra estuvo conformada por 40 pacientes, con prevalencia de edades comprendidas 1 a 5 años 40.0% de los casos, con predominio en el sexo masculino de 78.0% pacientes. Lo cual coincide con la investigación de Loret, 2020 (11), en donde la población pediátrica comprendida de 1 a 5 años es la más afectados, esto se puede corresponder debido a que la inmadurez inmunológica en estas edades, el pobre desarrollo de mecanismos de defensa del aparato respiratorio y las frecuentes infecciones virales. El predominó del sexo masculino, debido a la susceptibilidad a las infecciones, mientras que en el sexo femenino influye el cromosoma XX (con mayor apoyo inmunológico en el primer período de la vida. En necesario resaltar que el Hospital Universitario de Maracaibo la distribución de atención que consultan por la emergencia pediátrica esta tiene un rango de atención de 0 meses hasta 15 años ya que así lo establece el reglamento para hospitales del ministerio con competencia en salud

En nuestra investigación en cuanto a la distribución de los casos según el diagnóstico clínico-radiológico, se evidencio la prevalencia de neumonía complicada con derrame paraneumónico y/o empiema pleural derecho con un total de 62.5% casos. Mientras que la neumonía complicada con derrame pleural paraneumónico y/o empiema izquierdo fue en un 37.5%.

En los últimos años se ha observado un incremento de la incidencia de derrame pleural paraneumónico, con mayor afección de grupos etarios en edades extremas. La localización más frecuente de derrame pleural fue del lado derecho, y la causa predominante fue secundario a neumonía, lo que coincide con lo descrito por Páez 2019 (17), en donde

se establece que la principal causa de derrame pleural paraneumónico complicado son las neumonías, pudiendo coexistir hasta en un 57% de los casos.

Los pacientes con dos semanas evolución del cuadro clínico las características macroscópicas del líquido pleural del derrame pleural en fase fibrinopurulenta 67.5% casos, en la fase organizativa 0% En la tercera semana de la evolución clínica con líquido pleural en fase fibrinopurulenta 15.0% casos y en fase Organizativa 12.5% y con características de pus franco en fase organizativa 2.5%. Lo que concuerda con la investigación llevada a cabo por Loret y col, 2020, donde los procesos infecciosos neumónico con afectación de la cavidad y/o espacio pleural son una causa importante de morbi-mortalidad entre 10% a 20%; donde la complicación más frecuente son los derrame paraneumónico y empiema. Ambas son entidades clínicas asociadas a procesos inflamatorios pulmonares, su incidencia está aumentando en países desarrollados y subdesarrollados, tanto en niños como en adultos. El derrame pleural paraneumónico como complicación de neumonías adquiridas en la comunidad en la población pediátrica constituye un problema de salud mundial (11).

La instilación de estreptoquinasa como fibrinolíticos intrapleurales para la fibrinólisis es recomendada por la British Thoracic Society (BTS), ya estos mejoran la evolución clínica radiológica y podrían ser más beneficiosos en pacientes con alto riesgo quirúrgico. Los fármacos fibrinolíticos intrapleurales (estreptoquinasa 250.000 UI/12 horas o uroquinasa 100.000 UI/24h durante 3 días) mejoran el resultado radiológico y la evidencia actual recomienda su uso. Los derrames paraneumónicos complicados y los empiemas se caracterizan por un estado procoagulante dentro del espacio pleural, que resulta en el desarrollo progresivo de múltiples loculaciones y fibrina. Ello hace que parezca bastante plausible que la administración de fibrinolíticos intrapleurales tempranamente en la fase fibrinopurulenta pudiese prevenir las loculaciones,

Tabla 4. Distribución según los efectos adversos de la estreptoquinasa.

Efectos adversos	No	%
Dolor	10	25.0
Fiebre	6	15.0
Rash cutáneo	1	2.5
Sin Complicaciones	23	57.5
Total	40	100

FI. Archivo historias médicas

favorecer el drenaje pleural y reducir la intervención quirúrgica (18, 19).

La instilación de estreptoquinasa para la fibrinólisis en pacientes con neumonía complicada con derrame pleural paraneumónico y empiema a través del tubo torácico de drenaje pleural en pacientes pediátricos se ha estandarizado a dosis de 100.000 Uds. en los pacientes < de 1 año; y 100.000 a 200.000 Uds., en pacientes > de 1 año diluido en 100 cc de solución fisiológica al 0.9%, tras la administración se procede al lavado del drenaje torácico con 20 cc de solución fisiológica al 0.9% y se mantiene clampado durante 4 horas. La administración se realizó una vez al día hasta que el débito por el drenaje pleural fuese menor de 100 ml/día o hasta un máximo de 7 u 8 días. Pauta que se siguió en nuestra investigación fue hasta 5 días (20,21).

En cuanto a los efectos adversos observado después de la instilación intrapleural de la estreptoquinasa, 57.5% casos no presentaron complicaciones; mientras que, el 25.0% presentó dolor, fiebre 15.0% y rash cutáneo 2.5%.

Según la investigación llevada a cabo por Saxena 2022 y col (20), Se encuentran gran eficacia y mínimos efectos secundarios en la utilización de agentes fibrinolíticos en determinados derrames pleurales. La instilación de estos agentes dentro del espacio pleural está indicada en situaciones en que hay un derrame multiloculado, sea de origen hemático, purulento o paraneumónico complicado. La mayoría de los efectos adversos descritos de los agentes fibrinolíticos intrapleurales son de causa inmunológica y ocurren con más frecuencia con la instilación intrapleural de estreptoquinasa. La fiebre es uno de los efectos más observado, aunque es difícil cuantificar la

frecuencia de forma fidedigna, ya que es también un síntoma relacionado con la propia enfermedad de base.

En relación a la resolución radiológica que presentan los pacientes pediátricos durante el proceso de instilación intrapleural de estreptoquinasa, resolución radiológica que presentan los pacientes durante el proceso de instilación intrapleural de estreptoquinasa, en la 3era Dosis de fibrinólisis pacientes con 2 semanas de evolución clínica en fase fibrinopurulento con resolución radiológica casi completa 52.5% pacientes y parcial 17.5%; así mismo con 3 semanas de evolución fase fibrinopurulento resolución radiológica casi completa 10.0%, parcial 5.1% y en fase organizativa con resolución radiológica casi completa 5.0% y parcial 10.0%. Durante la 5ta dosis de fibrinólisis con 2 semanas de evolución clínica fase fibrinopurulento resolución radiológica completa 62.5%, casi completa 5.0%); con 3 semanas de evolución clínica fase fibrinopurulento resolución radiológica completa 12.5%, casi completa 2.5%, y fase organizativa resolución parcial radiológica 15.0%.

Con respecto a los resultados de la instilación intrapleural de estreptoquinasa en relación a las semanas de evolución del cuadro clínico observándose que en la a la segunda semana de evolución clínica en fase fibrinopurulento 67,5% con alta médica y 0 pactes amerito cirugía; con tres semanas de evolución clínica fase fibrinopurulento 15.0% con alta médica y en fase organizativa 17.5% su resolución fue quirúrgica.

De acuerdo a la investigación de Saxena 2022 y col afirman que, tras la instilación de fibrinolíticos, hay que tener en cuenta la respuesta radiológica y esta suele estar relacionada con la demora en iniciar el tratamiento. La causa radica en que los enlaces que

Tabla 5. Distribución según la resolución radiológica después de la administración de estreptoquinasa intrapleural.

Evolución Clínica	Fases del Derrame Pleural	3 ^{era} dosis de Fibrinólisis						5 ^{ta} dosis de Fibrinólisis					
		Resolución Radiológica											
		Completo		Casi Completo		Parcial		Completo		Casi Completo		Parcial	
No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
2 semanas (6 - 10 días)	Fibrinopurulenta	0	0	21	52.5	7	17.5	25	62.5	2	5.0	0	0
3 Semanas (11 - 21 días)	Fibrinopurulenta	0	0	4	10.0	2	5.0	5	12.5	1	2.5	0	0
	Organizativa	0	0	2	5.0	4	10.0	0	0	0	0	6	15.0

FI. Archivo historias médicas

constituyen la molécula de fibrina se van haciendo más consistentes (y por tanto más resistentes a cualquier acción enzimática) a medida que transcurren los días.

Así como demostraron en su estudio la radiografía de tórax se realizó después de cada tres dosis o si la salida del drenaje se redujo a menos de 50 ml después de dos dosis consecutivas; La resolución radiológica del derrame en la radiografía de tórax fue evaluada por un radiólogo y un neumólogo de forma independiente. La resolución se clasificó de la siguiente manera: (a) respuesta completa (> 90% de resolución del derrame en la; (b) respuesta casi completa (75-90% de resolución del derrame en la radiografía de tórax); (c) respuesta parcial (25-75% de resolución del derrame en la radiografía de tórax); (d) sin respuesta (menos del 25% de resolución del derrame en la radiografía de tórax).

Con respecto a los resultados de la instilación intrapleurar de estreptoquinasa, en relación a las semanas de evolución del cuadro clínico observándose que en la a la segunda semana de evolución clínica en fase fibrinopurulento 27 (67,5%) con alta médica y 0 pactes amerito cirugía; con tres semanas de evolución clínica fase fibrinopurulento 6 (15.0%) con alta médica y en fase organizativa 7 (17.5%) su resolución fue quirúrgica.

En este sentido la investigación de Loret 2021(21), en el tratamiento fibrinolítico con estreptoquinasa, intenta contrarrestar la tendencia a la tabicación de todo derrame paraneumónico complicado al realizar un desbridamiento enzimático de los septos de fibrina y facilitar el drenaje por el tubo de toracotomía, con el propósito de evitar procedimientos más invasivos y potencialmente peligrosos para el paciente.

El tratamiento de los derrames pleurales complicados y el empiema mediante toracotomía con sonda con fibrinólisis intrapleurar versus drenaje

quirúrgico se ha debatido durante décadas. Sin embargo, sigue existiendo una variación considerable en el manejo con estos enfoques en la población pediátrica En la investigación llevada a cabo por Theodore Huerta col 2023(22), Se identificaron pacientes <18 años con diagnóstico de derrame pleural o empiema asociado con neumonía y las complicaciones entre los pacientes sometidos a drenaje percutáneo aislado, drenaje percutáneo con fibrinólisis intrapleurar o drenaje quirúrgico. Se identificaron 5.424 pacientes (edad 4 [RIC 1-11] años) con derrame pleural o empiema que fueron sometidos a intervención percutánea o quirúrgica. Drenaje percutáneo aislado 22% y drenaje quirúrgico 24%, se utilizaron con más frecuencia que drenaje percutáneo con fibrinólisis intrapleurar 3%. En cuanto a las complicaciones del índice, incluido el sangrado y la fuga de aire posterior al procedimiento, fueron similares entre los grupos. Aquellos que recibieron drenaje percutáneo con fibrinólisis intrapleurar tuvieron un índice más bajo de duración de la estadía y costos de admisión. Las tasas de readmisión a los 30 días y en general fueron más altas en los pacientes que recibieron drenaje percutáneo aislado 15 % y 24 % y drenaje quirúrgico 12 % y 23 % drenaje percutáneo con fibrinólisis intrapleurar, todos p<0,001. Aquellos que recibieron drenaje quirúrgico tuvieron menos complicaciones de reingreso, incluyendo derrame recurrente o empiema, neumonía y sangrado. El costo general de readmisión fue más alto en aquellos que recibieron drenaje percutáneo aislado, (p = 0,005). En nuestra investigación no hubieron complicaciones después del drenaje percutáneo con fibrinólisis intrapleurar.

En los últimos años en Venezuela ha tenido un aumento en el número de casos de neumonías de origen bacteriano, paralelo a ello existe un incremento de las complicaciones asociadas; como el derrame pleural paraneumónico y empiema. El derrame pleural

Tabla 6. Distribución según los resultados de la instilación intrapleurar precoz de estreptoquinasa.

Evolución Clínica	Fases del Derrame Pleural	Alta Medica		Pcte QX	
		No	%	No	%
2 semanas (6-10 días)	Fibrinopurulento	27	67.5	0	0
	Organizativa	0	0	7	17.5

FI. Archivo historias médicas

paraneumónico complicado es la colección de líquido que aparece en el espacio pleural una de las manifestaciones más frecuentes de las enfermedades pleurales en niños; es una complicación de la neumonía bacteriana y se encuentra en un 40-60 % de los casos.

El manejo terapéutico de los pacientes pediátricos con esta complicación se basa en dos pilares básicos: la administración de antibióticos por vía sistémica y el drenaje de la cavidad pleural. Pero cuando fracasa el drenaje de la cavidad pleural producto del aumento de la viscosidad del líquido y su tabicación, debido al aumento de la actividad procoagulante y la inhibición de la fibrinólisis. Se impone solución quirúrgica como la toracotomía con decorticación o en su defecto la cirugía toracoscópica asistida por video.

Sin embargo, existe una técnica alternativa como lo es el uso de agentes fibrinolíticos intrapleurales a través del tubo de toracotomía contribuye a equilibrar la homeostasis fibrinolítica. El tratamiento fibrinolítico con estreptoquinasa, intenta contrarrestar la tendencia a la tabicación de todo derrame paraneumónico complicado al realizar un desbridamiento enzimático de los septos de fibrina y facilitar el drenaje por el tubo de toracotomía, con el propósito de evitar procedimientos más invasivos y potencialmente peligrosos para el paciente.

Con el implemento de esta técnica se apreció una disminución de las cirugías; así como se demostró en esta investigación con reducción del procedimiento quirúrgico en un 69,2%, en los pacientes. Igualmente se destacan como ventajas adicionales la sencillez del procedimiento, no requiere cuidados especiales y no interfiere con la actividad del paciente, ni tampoco se

ha informado eventos adversos graves con la administración intrapleural de fibrinolíticos.

Los agentes fibrinolíticos como la estreptoquinasa son un complemento útil en el manejo de los derrames paraneumónicos complicados. Los fibrinolíticos intrapleurales, si se emplean en la etapa temprana, es decir en la fase fibrinopurulenta del derrame paraneumónico, pueden ayudar a disminuir la tasa de intervenciones quirúrgicas (descortezamiento abierto o video toracoscopia asistida), incluso es eficaz para acortar la duración de las estancias hospitalarias sin aumentar la incidencia de efectos secundarios graves con una morbilidad menor asociada.

La estreptoquinasa en instilación intrapleural es un complemento eficaz y seguro para facilitar el drenaje en los empiemas en etapa II temprana y tardía, ayuda a la disminución de la tasa de drenaje, asimismo los síntomas respiratorios y la fiebre persistente, a pesar del tratamiento fibrinolítico, la aplicación de esta técnica puede ser una pista para un procedimiento quirúrgico temprano.

Por lo que se puede concluir que la administración intrapleural de la estreptoquinasa como agente fibrinolítico en paciente pediátricos con derrame pleural paraneumónico complicado complejo y empiema, resulta un método eficaz y seguro en la evacuación del foco séptico pleural, lo que favorece el control de la infección, sin aparición de complicaciones.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Gutiérrez S, Stewart J, De Olivera N, Gándaro P, García C, Pírez MC, Rubio I, Montano A. Factores de riesgo de empiema pleural en niños uruguayos menores de 5 años. *Rev. Chil Pediatr.* 2004; 75: 536-42. [\[Google scholar\]](#)
2. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, Kaplan S, Carroll KC, Daly JA, Christenson JC, Samore MH. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 434-40 [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
3. Fernández Fernández A, Giachetto Larraz G, Giannini Fernández G, Garat Gómez MC, Vero Acevedo MA, Pastorini Correa J, Castillo Casati C, Pírez García MC, Servente Luquetti L, Ferrari Castilla AM. Instilación intrapleural de estreptoquinasa en el tratamiento del empiema paraneumónico complicado [Intrapleural streptokinase in the treatment of complicated parapneumonic empyema]. *An Pediatr (Barc).* 2007; 66: 585-90. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
4. Ho MY, Chen HY, Y en YH, Yang YS, Lien SH. Intrapleural streptokinase for the treatment of childhood empyema. *Acta Paediatr Taiwan.* 2007; 48: 251-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
5. Bousquet JR, Bousquet JA, Granado A, Salazar A, Rodríguez B, Caballero R. Eficacia y Seguridad de la Estreptoquinasa Intrapleural en Derrame Pleural Complicado y Empiema Pleural. *Estudio Multicéntrico. Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de León.* 2007;38(Suppl 1):1-7 [\[Google scholar\]](#)
6. Montero Ruiz, Eduardo. Daguerre Talou, Martín. López Álvarez, Joaquín. Concepción Hernández, Ahijado. Tratamiento con fibrinólisis intrapleural del empiema y el derrame

- pleuralcomplicado. Medicina clínica, 2003; 121: 98-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
7. Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of parapneumonic effusions and empyema. Cochrane Database Syst Rev 2004; [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 8. Giachetto, Gustavo. Arana, Maite. Andruskeviciu, Martín. Garat, María Cecilia. Pinchak, María Catalina. Giannini, Gabriel. Castillo, César. Pérez, María Catalina. Eficacia y seguridad de la instilación precoz de estreptoquinasa intrapleural en el tratamiento del empiema paraneumónico complicado en niños. Rev. Med Urug. 2009; 25: 149-56. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 9. Ekingen G, Güvenç BH, Sözübir S, Tuzlaci A, Senel U. Fibrinolytic treatment of complicated pediatric thoracic empyemas with intrapleural streptokinase. Eur J Cardiothorac Surg. 2004; 26: 503-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 10. Misthos P, Sepsas E, Konstantinou M, Athanassiadi K, Skottis I, Lioulias A. Early use of intrapleural fibrinolytics in the management of postpneumonic empyema. A prospective study. Eur J Cardiothorac Surg. 2005; 28: 599-603. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 11. Loret de Mola BY, Muzio GV, Hernández-Bernal F. Eficacia y seguridad de la estreptoquinasa recombinante en niños con derrame pleural paraneumónico. Rev. cubana Pediatr. 2020 92. [\[Google scholar\]](#)
 12. Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of parapneumonic effusions and empyema. Cochrane Database Syst Rev. 2004: CD002312. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 13. Nie W, Liu Y, Ye J, Shi L, Shao F, Ying K, Zhang R. Efficacy of intrapleural instillation of fibrinolytics for treating pleural empyema and parapneumonic effusion: a meta-analysis of randomized control trials. Clin Respir J. 2014; 8: 281-91. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 14. Hernández L, Marrero, MA. Estreptoquinasa: a propósito de un agente trombolítico. Biotecnología Aplicada 2005; 22: 182-90. [\[Google scholar\]](#)
 15. Altmann ES, Crossingham I, Wilson S, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus placebo, or a different fibrinolytic agent, in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 2019: CD002312. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 16. Cochran JB, Tecklenburg FW, Turner RB. Intrapleural instillation of fibrinolytic agents for treatment of pleural empyema. Pediatr Crit Care Med 2003; 4: 39-43. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 17. Páez Serrano S. Fibrinólisis Intrapleural en pacientes con derrame pleural paraneumónico complicado tratados en el Hospital Roberto Calderón en el período de enero del 2017 a diciembre del 2018. [\[Google scholar\]](#)
 18. Faber DL, Best LA, Orlovsky M, Lapidot M, Nir RR, Kremer R. Streptokinase fibrinolysis protocol: The advantages of a non-operative treatment for stage II pediatric empyema patients. Isr Med Assoc J. 2012;14: 157-61. 24. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 19. Zampoli M, Kappos A, Verwey C, Mamathuba R, Zar HJ. Impact of fibrinolytics on the outcome of empyema in South African children. S Afr Med J. 2015 ; 105: 549-53 [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 20. Saxena K, Maturu V., Un estudio comparativo de la seguridad y eficacia de la fibrinólisis intrapleural con estreptoquinasa y uroquinasa en el manejo de derrames pleurales loculados. Cureus 14: e26271. [\[Google scholar\]](#)
 21. Loret de Mola BYÁ, Quiros VO, Muzio GVL, Hernandez B. Administración intrapleural de estreptoquinasa recombinante en tres niños graves con derrame pleural paraneumónico complicado. Rev. cubana Pediatr. 2021;93:1-14.[\[Google scholar\]](#)
 22. Huerta CT, Kodja K, Ramsey WA, Espinel A, Gilna GP, Saberi RA, Parreco J, Thorson CM, Sola JE, Perez EA. Operative versus percutaneous drainage with fibrinolysis for complicated pediatric pleural effusions: A nationwide analysis. J Pediatr Surg. 2023; 58: 814-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)

How to cite this article. Araujo-Cuauro JC, González-Hidalgo K. Fibrinólisis intrapleural con instilación de estreptoquinasa en el tratamiento de pacientes pediátricos con empiema paraneumónico complicado. *Avan Biomed* 2023; 12: 123-33.





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/GYNexMmG>

Leiomioma de vulva (*Vulvar leiomyosarcoma*)

Eduardo Reyna-Villasmil¹  

¹Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 31 de Diciembre de 2022.
Aceptado: 17 de Septiembre de 2023.
Publicado online: 08 de Enero de 2024.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(23)12016-CC

Resumen (español)

Los sarcomas representan solo del 1% al 3% de las neoplasias malignas vulvares. El leiomioma es un tumor maligno poco común de la vulva. Se presenta un caso de leiomioma de vulva en paciente de 42 años que fue referida por presentar aumento de volumen indoloro en la región vulvar derecha con rápido crecimiento. Al examen físico se observó tumoración sólida, dura, fluctuante, indolora, con bordes bien definidos de aproximadamente 7 centímetros de diámetros en la zona posterior del labio mayor, en cercana proximidad de la glándula de Bartolino derecho. Durante la cirugía se encontró tumor sólido de apariencia fibrosa que medía 6 x 5 centímetros en la zona del labio mayor derecho. La glándula de Bartolino y el tumor fueron extirpados completamente del lecho con márgenes amplios. El examen anatomopatológico reveló tumor de forma ovoide y color marrón-parda con superficie lisa, estructura nodular ligeramente lobulada y áreas hemorrágicas locales, características consistentes con leiomioma de vulva. El leiomioma vulvar debe considerarse ante cualquier lesión con características inusuales o evolución insidiosa en labios mayores o en el área de la glándula de Bartolino. La resección local amplia con márgenes de resección claros podría considerarse el tratamiento de elección en aquellos casos sin factores pronósticos negativos. Es fundamental el seguimiento de las pacientes para poder establecer y tratar rápidamente las recidivas locales.

Palabras clave (español)

Leiomioma vulvar; Vulva; Neoplasia; Enfermedades de la vulva.

Abstract (english)

Sarcomas account for only 1% to 3% of vulvar malignancies. Leiomyosarcoma is an uncommon malignant tumor of the vulva. We present a case of vulvar leiomyosarcoma in a 42-year-old woman who was referred for painless enlargement of the right vulvar region with rapid growth. On physical examination, a solid, hard, fluctuating, painless tumor with well-defined borders and an approximately 7-centimeter diameter was observed in the posterior area of the labium majus in close proximity to the right Bartholin's gland. During surgery, a solid tumor of fibrous appearance measuring 6 by 5 centimeters was found in the area of the right labium majus. The Bartholin's gland and the tumor were completely excised from the bed with wide margins. Pathologic examination revealed an ovoid-shaped, brownish-brown tumor with a smooth surface, slightly lobulated nodular structure, and local hemorrhagic areas, features consistent with leiomyosarcoma of the vulva. Vulvar leiomyosarcoma should be considered for any lesion with unusual features or insidious evolution in the labia majora or Bartholin's gland area. Wide local resection with clear resection margins could be considered the treatment of choice in those

cases without negative prognostic factors. Follow-up with patients is essential in order to establish and treat local recurrences promptly.

Keywords(english)

Vulvar leiomyosarcoma; Vulva; Neoplasia; Vulvar diseases.

Introducción

Los tumores malignos del tejido blando vulvar son poco frecuentes. Los sarcomas de la vulva son bastante raros y representan 1% - 3% de todas las neoplasias malignas (1). El leiomioma de vulva es el tipo de sarcoma más frecuente en esta localización anatómica y representan el 1% de las neoplasias malignas (2). Es una lesión insidiosa, que suele presentarse como nódulos de crecimiento lento y puede presentar recidivas, tanto a escala local como a distancia, durante un período prolongado. Cuando ocurre en el área de la glándula de Bartolino lleva a retraso diagnóstico (2,3). Dado que solo existen informes de pequeñas series de casos o informes de casos, no existe acuerdo ni algoritmos de tratamiento basados en evidencia con relación al tratamiento, que va desde la resección local hasta vulvectomía radical con o sin linfadenectomía inguinal (1,2). Se presenta un caso de leiomioma de vulva.

Caso clínico

Se trata de paciente de 42 años, III gestas, III paras, quien fue referida a la consulta por presentar

aumento de volumen indoloro en la región vulvar derecha con rápido crecimiento en los últimos 3 meses, la cual le causaba molestia durante las relaciones sexuales desde hacía aproximadamente 6 meses. La paciente refería ciclos menstruales regulares, negaba hábito tabáquico, consumo de alcohol o tratamiento hormonal. También negaba antecedentes personales o familiares de neoplasias.

Al examen físico se observó tumoración sólida, dura, fluctuante, indolora, con bordes bien definidos de aproximadamente 7 centímetros de diámetros en la zona posterior del labio mayor, en cercana proximidad de la glándula de Bartolino derecho. No se palparon adenopatías inguinales bilaterales. Tampoco se encontró evidencia de infiltración de tejidos profundos. El resto del examen físico fue normal. La ecografía pélvica estaba normal con útero y ambos anexos normales. La resonancia magnética mostró tumor de alta intensidad en las imágenes ponderadas en T2 y de intensidad ligeramente alta en las imágenes ponderadas en T1 en el lado derecho de la vulva. Para excluir la posibilidad de que la tumoración fuese metastásica se solicitaron marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario, alfafetoproteína, CA 19-9, CA-125 y CA-15.3) cuyos valores fueron normales. La biopsia incisional reveló fragmentos de neoplasia

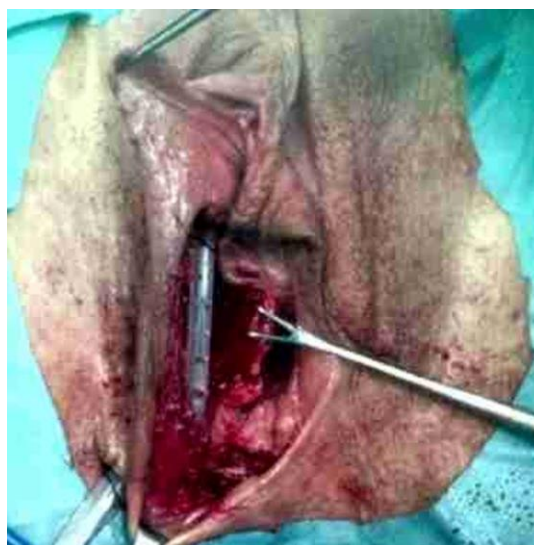


Figura 1. Imagen transoperatoria de la resección del leiomioma de vulva.

fusocelular en un fondo mixoide. La paciente fue programada para resección local con diagnóstico de angiofibroma.

Durante la cirugía en la que se encontró tumor sólido de apariencia fibrosa que medía 6 x 5 centímetros en la zona del labio mayor derecho. La biopsia por congelación intraoperatoria demostró la posibilidad que el tumor era de tipo sarcomatoso leiomiogénico. La glándula de Bartolino y el tumor fueron extirpados completamente del lecho con márgenes amplios (figura 1).

El examen anatomopatológico reveló tumor de forma ovoide y color marrón-parda de 6 x 4 x 4 centímetros con superficie lisa, estructura nodular ligeramente lobulada y áreas hemorrágicas locales. La evaluación microscópica mostró que el tumor estaba compuesto de células fusiformes y ovoides, con citoplasma eosinófilo e hiper cromático de tamaño variable, con núcleos grandes e hiper cromáticos con fondo mixoide dispuestos en fascículos y láminas entrelazados ocasionalmente formando haces y remolinos. El recuento de atipia demostró 20 mitosis por cada 10 campos de alta potencia. Se observaron algunos focos pequeños de necrosis tumoral sin invasión linfovascular. Las células tumorales mostraron inmunorreactividad para vimentina, desmina, actina de células de músculo liso, receptores de estrógeno y progesterona con inmunotinción negativa para CD117, CD4 y S-100 (figura 2). El índice de proliferación Ki-67 fue de alrededor del 25%. Las características histomorfológicas e inmunohistoquímicas fueron

consistentes con el diagnóstico de leiomioma de vulva.

En vistas de los hallazgos, se decidió someter a la paciente a una segunda cirugía en la cual se realizó exploración bajo anestesia y amplia resección de la región vulvar derecha con linfadenectomía inguinal ipsilateral. Las muestras anatomopatológicas fueron remitidas para posterior evaluación histomorfológica que demostró que la lesión había sido completamente extirpada con márgenes negativos. Los ganglios linfáticos mostraron características de hiperplasia linfoide reactiva.

La paciente fue dada de alta a los 5 días. Debido al alto grado histológico del tumor, fue referida al servicio de oncología médica. No obstante, la paciente no aceptó ningún tratamiento médico posterior. Las imágenes tanto de tomografía computada como de resonancia magnética de tórax, abdomen y pelvis descartaron la posibilidad de enfermedad metastásica. Durante el seguimiento por 18 meses no ha presentado evidencia de recurrencia del tumor

Discusión

Los sarcomas vulvares son tumores extremadamente raros. El leiomioma de vulva es una neoplasia poco frecuente que puede surgir de labios mayores, área de la glándula de Bartolino, clítoris o labios menores. La mayor incidencia se observa en mujeres entre 40 y 55 años (2). Algunos autores han

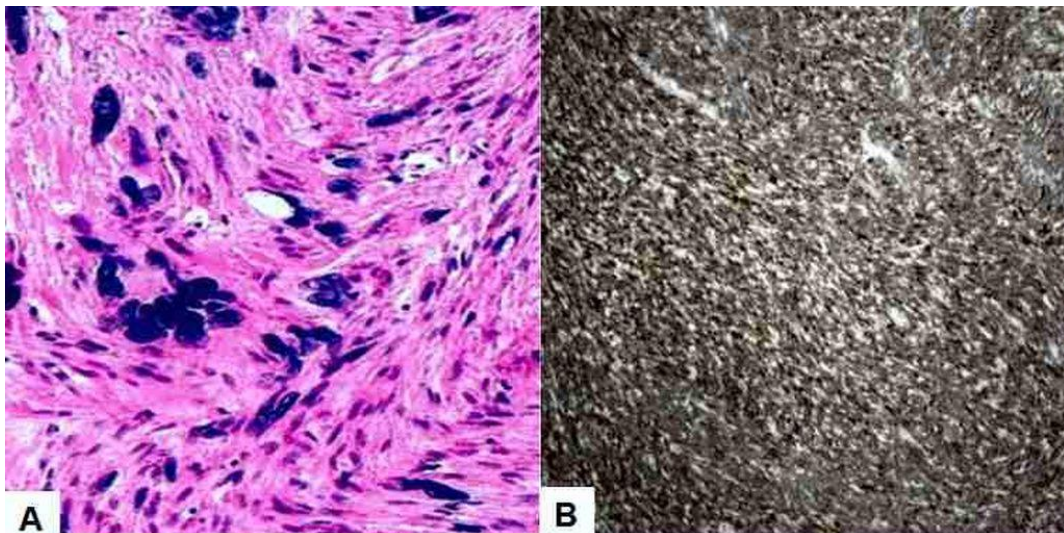


Figura 2. Imágenes microscópicas del leiomioma de vulva. **A)** Células fusiformes con núcleos grandes pleomórficos y numerosas mitosis formando fascículos entrelazados (coloración hematoxilina-eosina). **B)** Inmunotinción positiva difusa de las células tumorales a desmina.

propuesto que derivan de las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, células mioepiteliales de la glándula de Bartolino o células del músculo pilo-erector (3,4).

El principal, y generalmente, único síntoma del leiomioma vulvar suele ser la presencia de tumor indoloro y grande, localizada en labios mayores o menores. Otros síntomas menos frecuentes son dolor, malestar local, prurito y eritema (5). Estos tumores tienen evolución insidiosa y alcanzan grandes dimensiones antes del diagnóstico preciso. Muchas veces pueden simular a tumores benignos, como leiomioma, fibroma, lipoma, y granuloma infeccioso (4,6). Cuando aparecen en el área de la glándula de Bartolino, pueden confundirse fácilmente con quiste de la glándula, lo que retrasa el diagnóstico y agrava el pronóstico (3). Esta condición también debe considerarse en el diagnóstico diferencial del carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoide quístico y otros tumores de tejidos blandos (2).

El diagnóstico final de leiomioma está basado en las características histopatológicas del tejido extirpado. Los hallazgos patológicos más importantes para el diagnóstico correcto son tamaño tumoral igual o mayor de 5 centímetros, atipia citológica moderada a grave, más de 10 figuras mitóticas por 10 campos de alta potencia y presencia de necrosis tumoral. Los márgenes de resección insuficientes o infiltrantes son considerados factores de pronóstico negativos (7,8). Existe un sistema de puntaje útil para diferenciar los leiomiomas del leiomioma vulvar. Aquellos tumores con una de las características previamente descritas deben ser diagnosticados como leiomiomas, aquellos que tienen dos características deben considerarse leiomiomas benignos, pero atípicos, y los tumores con tres o más características deben ser considerados como sarcomas (4).

Debido a que estos tumores son lesiones raras, no existe una única modalidad terapéutica aprobada o ampliamente aceptada. Las opciones de tratamiento incluyen resección local amplia, hemivulvectomía, linfadenectomía inguinal ipsilateral, quimioterapia y radioterapia (9). La resección local amplia parece ser el tratamiento de elección, ya que la vulvectomía con resección de ganglios linfáticos está determinada por el tamaño y ubicación del tumor. Al comparar el comportamiento biológico del leiomioma vulvar con los sarcomas de tejido subcutáneo que se encuentran en diferentes regiones, no concurren diferencias esenciales, considerando la alta tasa de recurrencia local.

En los casos reportados previamente de leiomioma vulvar, no había evidencia de

linfadenopatías al momento del diagnóstico y ninguno tenía metástasis linfáticas o distantes. Por lo tanto, la linfadenectomía inguinal no parece ser necesaria en tales casos (10,11). En consecuencia, no es necesario el uso de tratamiento adicional en tumores bien diferenciados, de pequeño tamaño, con márgenes de resección claros (al menos de 2 centímetros) (4-6). Estos tumores tienen una pseudocápsula que tienen algunas células tumorales, por lo que es importante obtener márgenes de resección amplios y claros para mejorar el pronóstico. El riesgo de recidiva local no parece estar relacionado con el tamaño del tumor, sino con una resección inadecuada de los márgenes (12).

No se ha demostrado que la radioquimioterapia adyuvante en leiomioma vulvar resecado por completo aumente la supervivencia, aunque es difícil obtener conclusiones con datos limitados (13). La radioterapia es importante en el control local y reduce la carga general de enfermedad, mientras que la quimioterapia mejora la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con leiomioma de otras ubicaciones anatómicas (14).

El leiomioma generalmente tiene un comportamiento agresivo, con alta tasa de recurrencia local y metástasis a distancia por vía hematogena (principalmente a hígado y pulmón) con informes de casos de diseminación linfática (12). Por lo que la ausencia de linfadenopatías inguinales sospechosas no excluye la posibilidad de metástasis linfática. Las metástasis a distancia suelen ocurrir en aquellos casos con múltiples recidivas locales o con tumores poco diferenciados (11). La enfermedad puede tener un curso corto y agresivo o prolongado, con posible recidiva tardía. Son pocos los casos notificados previamente en el área de la glándula de Bartolino, pero en ninguno de ellos se reportaron metástasis a distancia durante el período de seguimiento. Por lo que parece que el leiomioma vulvar podrían tener menor riesgo de metástasis a distancia (15).

El pronóstico es difícil de establecer debido a la baja frecuencia de casos, pero la tasa de supervivencia a cinco años es cercana al 70% (15). El leiomioma tiene alta tasa de recurrencia local (11). Por esta razón, cualquier nódulo o tumor con características poco frecuentes en el área vulvar debe ser cuidadosamente evaluado. Si estas lesiones son diagnosticadas en forma temprana, las pacientes podrían beneficiarse del tratamiento quirúrgico conservador, evitando opciones más radicales o adyuvantes (15). En los casos de recidivas locales, la resección local amplia es una opción válida para el tratamiento, junto con radioterapia para disminuir la tasa de recidivas locales. El valor de la quimioterapia adyuvante es incierto (12).

En conclusión, el leiomiosarcoma vulvar deben considerarse ante cualquier lesión con características inusuales o evolución insidiosa en labios mayores o en el área de la glándula de Bartolino. La resección local amplia con márgenes de resección claros podría considerarse el tratamiento de elección en aquellos casos sin factores pronósticos negativos. Es fundamental el seguimiento de las pacientes para

poder establecer y tratar rápidamente las recidivas locales.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Reinicke T, Anderson DJ, Kumar D, Griggs C. Vulvar leiomyosarcoma masquerading as a bartholin's gland cyst in an adolescent. *Cureus*. 2022; 14: e21674. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Akriki S, Varras M, Anastasiadi Z, Pappa C, Vlachioti A, Varra VK, Varra FN, Balasi E, Akriki C. Primary vulvar leiomyosarcoma localized in the Bartholin's gland area: A case report and review. *Mol Clin Oncol*. 2021; 14: 69. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Sun C, Zou J, Wang Q, Wang Q, Han L, Batchu N, Ulain Q, Du J, Lv S, Song Q, Li Q. Review of the pathophysiology, diagnosis, and therapy of vulvar leiomyoma, a rare gynecological tumor. *J Int Med Res*. 2018; 46: 663-74. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Ashraf Muhammed P, Karim HA, Majeed NG, Tahir KS, Abdullah SH, Abdul Aziz JM, Makram AM, Huy NT. A rare case of benign vulvovaginal leiomyoma: Case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022; 77: 103720. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Mowers EL, Shank JJ, Frisch N, Reynolds RK. Myxoid leiomyosarcoma of the Bartholin gland. *Obstet Gynecol*. 2014; 124: 433-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Aljehani AM, Qatei A, Qattea L, Aljohani RM, Alkushi A. Vulvar leiomyosarcoma in pregnancy. *Cureus*. 2021; 13: e18772. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Chokoeva AA, Tchernev G, Cardoso JC, Patterson JW, Dechev I, Valkanov S, Zanardelli M, Lotti T, Wollina U. Vulvar sarcomas: Short guideline for histopathological recognition and clinical management. Part 1. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2015; 28: 168-77. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Hanvic B, Ray-Coquard I. Gynecological sarcomas: literature review of 2020. *Curr Opin Oncol*. 2021; 33: 345-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Sahraoui G, Sassi F, Charfi L, Ghallab M, Mrad K, Doghri R. Low-grade fibromyxoid sarcoma of the vulva presenting as a cystic mass: A case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep*. 2022; 100: 107736. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Lan H, Chai W, Gong F, Jia G. Epithelioid leiomyosarcoma of the vulva: report of a rare case and literature review. *J Int Med Res*. 2022; 50: 3000605221090473. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Yordanov A, Slavchev S, Kostov S, Strashilov S, Ivanov I, Nikolova M. Leiomyosarcoma of the vulva: a case report. *Prz Menopauzalny*. 2020; 19: 184-87. [\[PubMed\]](#)
12. Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I. Vulvar malignancies: an interdisciplinary perspective. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019; 17: 1257-76. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Dewdney S, Kennedy CM, Galask RP. Leiomyosarcoma of the vulva: a case report. *J Reprod Med*. 2005; 50: 630-2. [\[PubMed\]](#)
14. Harati K, Goertz O, Pieper A, Daigeler A, Joneidi-Jafari H, Niggemann H, Stricker I, Lehnhardt M. Soft tissue sarcomas of the extremities: surgical margins can be close as long as the resected tumor has no ink on it. *Oncologist*. 2017; 22: 1400-410. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Ghirardi V, Bizzarri N, Guida F, Vascone C, Costantini B, Scambia G, Fagotti A. Role of surgery in gynaecological sarcomas. *Oncotarget*. 2019; 10: 2561-75. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Reyna-Villasmil E. Leiomiosarcoma de vulva. *Avan Biomed*. 2023; 12: 134-8










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/7uCiNWG6>



Síndrome de IRVAN: Reporte de caso (*IRVAN syndrome: Case report*)

Andrés Alejandro Pardo Núñez¹ , Yarilú Del Valle Saavedra Rivas¹ , Leonardo Yhan Paolo Dugarte Quintero² ,
Cintha Cecilia Rondón Cadenas³ , Isabella Elena Silva Lobo³ , Alejandra Carolina Reverón Ozal³ , Andrés
Eduardo Pardo Núñez³ 

¹ Postgrado de Oftalmología, Fundación AVAO - Universidad de Los Andes, Caracas, Venezuela.

² Ambulatorio Rural tipo II de Chiguará, Mérida, Venezuela.

³ Residente Asistencial de la Unidad de Cuidados Intensivos, "Dr. Fernando Gabaldon" . Instituto Autonomo Hospital Universitario de Los Andes, Merida, Venezuela.

Recibido: 16 de Julio de 2023.

Aceptado: 7 de Enero de 2024.

Publicado online: 20 de Febrero de 2024.

[CASOCLÍNICO]

PII: S2477-9369(23)12017-CC

Resumen(español)

El síndrome de vasculitis retiniana idiopática, aneurismas y neurorretinitis (IRVAN), es una entidad clínica muy rara que abarca un espectro de cambios oculares caracterizados por vasculitis retiniana, macroaneurismas en el disco óptico y/o retina e hiperemia del disco óptico con exudados maculares. Generalmente afecta a pacientes jóvenes y sanos, predominantemente en su tercera década de vida, con cierta predilección por el sexo femenino. Se reporta el caso de un paciente masculino de 43 años de edad, sin antecedentes patológicos conocidos quien consulta por pérdida de la agudeza visual (AV) progresiva y marcada de 6 meses de evolución que inicia de forma unilateral y posteriormente aparecen síntomas en el ojo contralateral. Se realizó fondo de ojo y estudios de extensión como angiografía con fluoresceína y tomografía de coherencia óptica (OCT), además, serología de patologías infecciosas lo que permitió llegar al diagnóstico. Existe una amplia gama de diagnósticos diferenciales en este tipo de casos, pero el fundamento más importante en el abordaje es la intervención temprana con tratamiento láser oportuno para así evitar las devastadoras consecuencias de la isquemia retiniana en la visión.

Palabras clave(español)

IRVAN, Neurorretinitis, Vasculitis retiniana, Reporte de caso.

Abstract(english)

Idiopathic retinal vasculitis, aneurysms and neuroretinitis syndrome (IRVAN) is a very rare clinical entity that encompasses a spectrum of ocular changes characterized by retinal vasculitis, macroaneurysms in the optic disc and/or retina and optic disc hyperemia with macular exudates. It generally affects young and healthy patients, predominantly in their third decade of life, with a certain predilection for the female sex. We report the case of a 43-year-old male patient, without known pathologic history, who consulted with a progressive and marked loss of visual acuity (VA) of 6 months of evolution that began unilaterally, and later symptoms appeared in the contralateral eye. Fundus examination and extension studies such as fluorescein angiography and optical coherence tomography (OCT) were performed, as well as serology for infectious pathologies, which led to the diagnosis. There is a wide range of differential diagnoses in this type of cases, but the most

important basis for the approach is early intervention with timely laser treatment to avoid the devastating consequences of retinal ischemia on vision.

Keywords(english)

IRVAN, Neuroretinitis, Retinal vasculitis, Case Report.

Introducción

El siguiente caso clínico fue realizado siguiendo las recomendaciones de las guías CARE para reporte de casos clínicos (1). El síndrome de vasculitis retiniana idiopática, aneurismas y neurorretinitis (IRVAN), consiste en una entidad clínica muy rara que abarca un espectro de cambios oculares caracterizados por vasculitis retiniana, macroaneurismas en el disco óptico y/o retina e hiperemia del disco óptico con exudados maculares. Generalmente afecta a pacientes jóvenes y sanos, predominantemente en su tercera década de vida, con cierta predilección por el sexo femenino (2-4).

Su etiopatogenia es aún desconocida, sin embargo, es ampliamente aceptado que el espectro de este síndrome es consecuente a inflamación intraocular debida a vasculitis y formación de membranas epirretinianas (4). Existe inflamación vascular retiniana migratoria y segmentaria, la cual progresivamente conduce al debilitamiento de las paredes arteriales. En consecuencia, se forman aneurismas, se produce fuga vascular y ocurre falla en la perfusión capilar lo cual conlleva a isquemia retiniana, induciendo entonces la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Esto genera mayor aumento de la permeabilidad vascular y podría explicar la formación de exudados y el edema retiniano (3,4).

El esquema diagnóstico de las panuveítis, las neurorretinitis y las vasculitis retinianas isquémicas, se divide en causas infecciosas y no infecciosas, siendo las no infecciosas generalmente de origen inflamatorio o idiopático (5). Con un perfil de laboratorio normal y descartando cualquier etiología sistémica, la balanza se inclina hacia los trastornos idiopáticos y de exclusión (6).

Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 43 años de edad, sin antecedentes patológicos conocidos, quien consulta por pérdida de agudeza visual (AV) progresiva y marcada de más de 6 meses de evolución, que inició de forma unilateral. Posteriormente, aparecen síntomas en el ojo contralateral, motivo por el cual acude a la Fundación Asociación Venezolana para el

Avance de la Oftalmología (AVAO) después de haber sido evaluado y tratado previamente en otros centros.

El examen oftalmológico reveló una AV mejor corregida de percepción de luz (PL) sin discriminación de colores en el ojo derecho (OD) y de 20/40 en ojo izquierdo (OI). La presión intraocular (PIO) por tonómetro de aplanación de Goldmann era de 40 mmHg en OD y 24 mmHg en OI. A la biomicroscopía, se evidenció en OD edema corneal 3/4 con precipitados queráticos finos en 360°, Van Herick de 2/4, celularidad 3+ y turbidez 2+, esclerosis nuclear y pupila amaurotica. En OI se observó córnea clara con precipitados queráticos finos en sector inferior, celularidad 2+ y turbidez 1+, esclerosis nuclear y pupila midriática con poca respuesta a la luz. Gonioscópicamente se mostró la presencia de neovascularización del ángulo camerular en ambos ojos (AO). El fondo de ojo del OD (Fig. 1-A) reveló turbidez vítrea 1+, disco óptico pálido, excavación 0.9, exudados duros perivasculares, retina completamente exangüe y envainamiento de ramas vasculares; en OI (Fig. 1-B) turbidez vítrea 1+, nervio óptico rosado, congestivo, excavación 0.7, envainamiento de las principales ramas vasculares, exudados duros perivasculares en la arcada temporal inferior y hacia la mácula.

Se planificó fotocoagulación panretiniana e implante de válvula de Ahmed en OI y se realizaron estudios oftalmológicos de extensión. Fotos de fondo de ojo a color para documentar los hallazgos anteriormente descritos. Angiografía con fluoresceína, donde se evidencia ausencia de circulación retiniana en OD (Fig. 1-C), con tinción del nervio óptico y escaso llenado de finas ramas capilares peripapilares en tiempos tardíos. En OI (Fig. 1-D) se pudo observar llenado de vasos colaterales en la cabeza del nervio óptico, que no presentó fuga a lo largo del estudio, lo cual sugiere la presencia de vasos colaterales optociliares en lugar de neovascularización del disco.

Desde tiempos tempranos pudo apreciarse amputación de vasos al final de la arcada temporal inferior, asociados a un área de no perfusión vascular extensa de al menos 6 diámetros de disco óptico (DD)

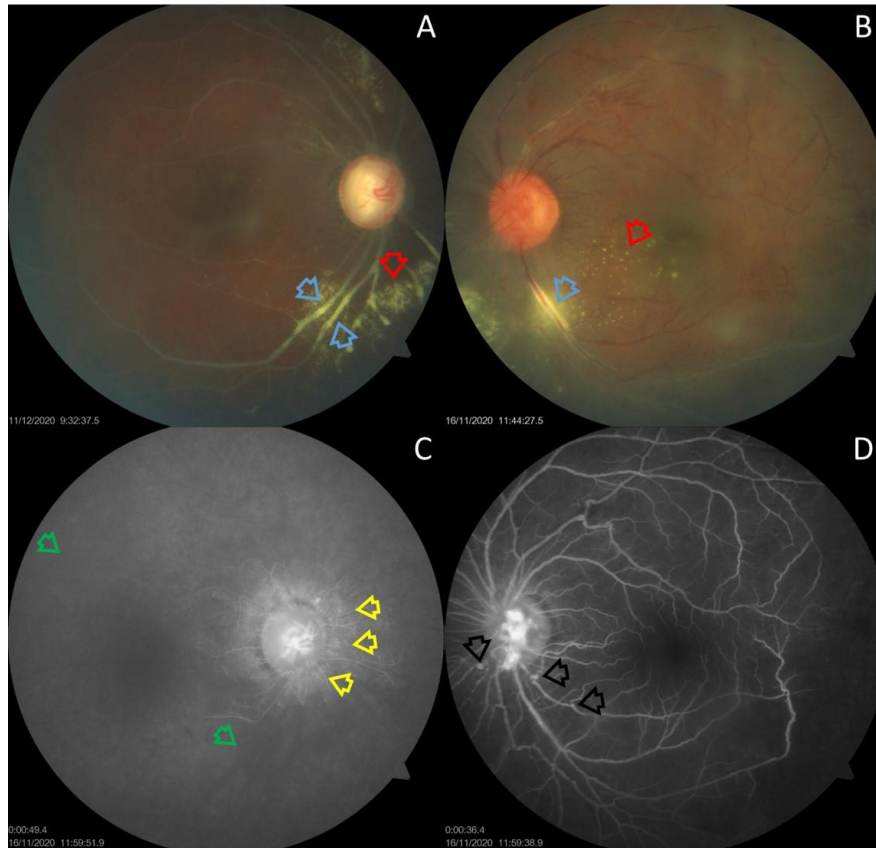


Figura 1. Fotografía de fondo de ojo a color de ojo derecho (A) e izquierdo (B) donde se aprecian envainamiento vascular (flechas azules) y exudados duros perivascularares (flechas rojas). Angiografía fluoresceínica de ojo derecho (C) donde se observan áreas de no perfusión (flechas verdes) y defecto en el llenado vascular (flechas amarillas), e izquierdo (D) donde se evidencian dilataciones aneurismáticas (flechas negras).

en la retina temporal. A nivel de las bifurcaciones de las ramas vasculares principales se evidenciaron dilataciones aneurismáticas. Con la tomografía de coherencia óptica (OCT) de nervio óptico pudo documentarse edema de papila en el OI, y se confirmó en el OD aumento de la excavación de 0.86 en promedio, con reducción generalizada de la capa de fibras nerviosas a predominio del sector inferior. Finalmente, el OCT de mácula reveló atrofia macular en OD (Fig. 2-A) y exudados intrarretinianos en OI (Fig. 2-B).

Con estos hallazgos se planteó el diagnóstico de panuveítis en AO de probable etiología infecciosa, complicada con vasculitis oclusiva, neurorretinitis y glaucoma neovascular. Se indicó tratamiento hipotensor, esteroides tópicos y por vía oral, exámenes complementarios de laboratorio como hematología completa, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), serologías para VIH, *Toxoplasma gondii*, *Bartonella henselae* y VDRL, además, evaluación por reumatología. El especialista en

reumatología indicó una serie de pruebas inmunológicas (complemento C3, complemento C4, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticardiolipinas, anti-beta 2 glicoproteína, factor reumatoide cuantificado) cuyos resultados fueron negativos. De esta manera se descartó cualquier posible etiología inmunológica para este caso. Como pertinentes positivos, se encontró serología positiva para IgG de *Bartonella henselae* con IgM negativo.

En vista de los resultados serológicos, se inició tratamiento con Doxiciclina 100mg por vía oral cada 12 horas por 21 días, sin evidencia de mejoría. Se procedió a analizar mejor los hallazgos angiográficos y el contexto clínico, y se concluyó el diagnóstico de Síndrome de IRVAN manteniendo el tratamiento sintomático.

El OD progresó a AV de no percepción de luz (NPL) y debido a persistir presiones intraoculares elevadas no controlables con tratamiento tópico, se realizó ciclofotocoagulación transescleral, presentando

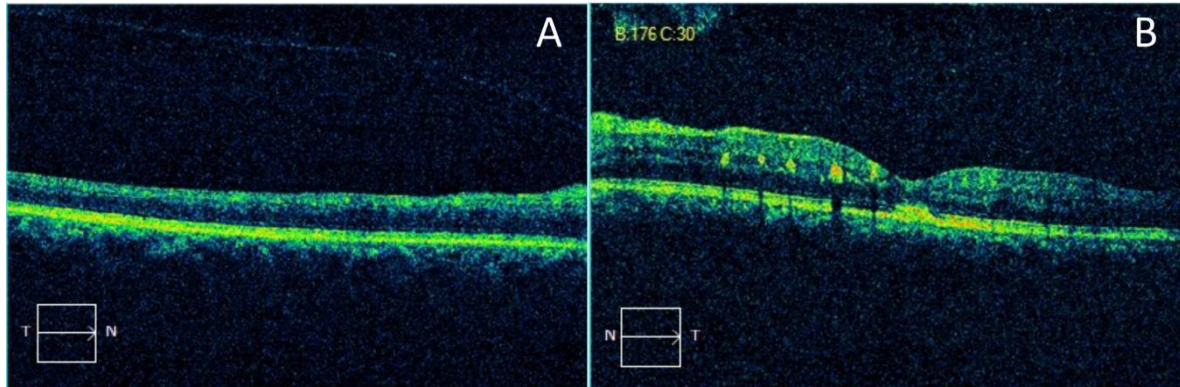


Figura 2. Tomografía de coherencia óptica (OCT) macular de dominio espectral obtenida con Cirrus 5000 Zeiss®. Ojo derecho (A) muestra signos de atrofia macular, y ojo izquierdo (B) que evidencia exudados intrarretinianos.

actualmente presiones de 2 mmHg, neovascularización corneal extensa y catarata densa. El OI, se mantuvo con agudeza visual de 20/70, presiones controladas con válvula de Ahmed funcionante e hipotensores tópicos. Sin embargo, a pesar de contar con fotocoagulación panretiniana, presentó episodios de hemorragias vítreas a repetición las cuales mejoraban con antiangiogénicos intravítreos. No obstante, en una oportunidad, la hemorragia vítrea no se resolvió en más de 3 meses, provocando una agudeza visual de cuenta dedos (CD) a 30 cm en su único ojo funcional, por lo que se decide cirugía. Se realizó facoemulsificación de catarata con implante de lente intraocular (LIO), vitrectomía vía pars plana, remoción de membranas y aceite de silicón.

Finalmente, el paciente evoluciona de manera favorable, alcanzando agudeza visual de 20/100 en OI, con presiones intraoculares controladas y retina estable hasta el momento, refiriendo sentirse satisfecho con los resultados obtenidos.

Discusión

En el año 1983 Kincaid J, et al. (7) reportaron por primera vez dos casos de un síndrome caracterizado por arteritis retiniana bilateral con dilataciones aneurismáticas múltiples; posteriormente, en el año 1995 Chang TS, et al. (8), reportaron una serie de 10 casos de pacientes con vasculitis retiniana, macroaneurismas múltiples, neuro-retinitis, y no perfusión capilar periférica de la retina; proponen por primera vez el acrónimo de IRVAN para describir este síndrome. Más adelante en el año 2007 Samuel MA, et al (9) proponen un sistema de estadificación según la severidad.

- Estadio 1: macroaneurismas, exudación, neurorretinitis, vasculitis retiniana

- Estadio 2: no perfusión capilar (evidencia angiográfica)
- Estadio 3: neovascularización del segmento posterior del disco o de otra parte y/o hemorragia vítrea
- Estadio 4: neovascularización del segmento anterior (rubeosis iridis)
- Estadio 5: glaucoma neovascular

El diagnóstico del síndrome IRVAN se basa en 6 criterios, 3 de ellos son criterios mayores (vasculitis retiniana, dilataciones aneurismáticas en las bifurcaciones arteriales y neurorretinitis) y 3 criterios menores (no perfusión capilar periférica, neovascularización retiniana y exudados maculares) (10). Los 3 criterios mayores suelen ser vistos en la mayoría de los casos, sin embargo, en algunas ocasiones un criterio puede ser precedido por otro durante muchos meses; eventualmente a medida que progresa la enfermedad los pacientes desarrollan una falta de perfusión capilar progresiva y consiguiente neovascularización de la retina e iris y glaucoma neovascular (4,10).

El objetivo primario en el tratamiento de este síndrome es evitar la pérdida visual permanente producto de isquemia progresiva y asociada a complicaciones como neovascularización retiniana, proliferación fibrovascular y, finalmente, glaucoma neovascular. Sin embargo, la mayoría de los ojos con síndrome de IRVAN muestran, al momento de su presentación, algún grado de isquemia retiniana. Al tratarse de una enfermedad rara, sin asociación conocida a patologías sistémicas, el diagnóstico se vuelve un reto que generalmente se resuelve por exclusión. La reflexión que nos aporta este caso y la revisión de literatura al respecto es que, a pesar de la variable respuesta a distintos tratamientos y la evolución tórpida de la mayoría de los pacientes, el

manejo de esta patología debe ir dirigido al tratamiento sindromático de la inflamación ocular, la isquemia retiniana y el glaucoma. De esta manera, alcanzar un diagnóstico específico pierde relevancia en estos casos y cobra importancia detectar de forma precoz cambios tan tempranos como la no perfusión capilar, tratarlos pertinentemente con fotocoagulación panretiniana y evitar así la progresión a complicaciones severas e irreversibles. Siendo una patología que afecta principalmente a personas sanas y jóvenes en edad productiva, el impacto social y económico de preservar la visión se vuelve aún más significativo.

En conclusión, existe una amplia gama de diagnósticos diferenciales en este tipo de casos, pero el fundamento más importante en el abordaje es la

intervención temprana con tratamiento oportuno, para así evitar las devastadoras consecuencias de la isquemia retiniana en la visión

Conflictos de interés

Los autores declaran no existir conflicto de interés.

Consentimiento informado

El paciente autorizó la creación, emisión y publicación de este artículo.

Referencias

1. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, Kiene H, Helfand M, Altman DG, Sox H, Werthmann PG, Moher D, Rison RA, Shamseer L, Koch CA, Sun GH, Hanaway P, Sudak NL, Kaszkin-Bettag M, Carpenter JE, Gagnier JJ. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol.* 2017 Sep;89:218-235. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Bajgai P, Katoch D, Dogra MR, Singh R. Idiopathic retinal vasculitis, aneurysms, and neuroretinitis (IRVAN) syndrome: clinical perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2017 Oct 6;11: 1805-17 2017;11:1805-17. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Giraldo-Ochoa D, Caballero-Mojica S, Hernández-Foronda JC, Cuevas-Peláez M, Muñoz-Cardona ML. Vasculitis retinal idiopática, aneurismas y neuroretinitis (IRVAN). Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol.* 2022. [[Google Scholar](#)]
4. Ali Khan H, Ali Khan Q, Shahzad MA, Awan MA, Khan N, Jahangir S, Shaheen F, Wali K, Rodman J, Pizzimenti J, Saatci AO. Comprehensive overview of IRVAN syndrome: a structured review of Case Reports and Case Series. *Ther Adv Ophthalmol.* 2022 Jan 21; 14: 25158414211070880. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Abdelhakim A, Rasool N. Neuroretinitis: A review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29: 514-9. [[PubMed](#)]
6. Abu El-Asrar AM, Herbot CP, Tabbara KF. Differential diagnosis of retinal vasculitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009; 16: 202-18. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Kincaid J, Schatz H. Bilateral retinal arteritis with multiple aneurysmal dilatations. *Retina.* 1983; 3: 171-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Chang TS, Aylward GW, Davis JL, et al. Idiopathic retinal vasculitis, aneurysms, and neuro-retinitis. *Retinal Vasculitis Study. Ophthalmology.* 1995;102: 1089-97. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Samuel MA, Equi RA, Chang TS, Mieler W, Jampol LM, Hay D, Yannuzzi LA. Idiopathic retinitis, vasculitis, aneurysms, and neuroretinitis (IRVAN): new observations and a proposed staging system. *Ophthalmology.* 2007; 114: 1526-1529.e1. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Mansour M, Al-Ghotani B, Abo-Shdeed B, Jannoud O. IRVAN syndrome: A case report and a literature review. *Ann Med Surg (Lond).* 2022; 77:103725. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo: Pardo Núñez AA, Saavedra Rivas YDV, Dugarte Quintero LYP, Rondón Cadenas CC, Silva Lobo IE, Reverón Ozal AC, Pardo Núñez AE. Síndrome de IRVAN: Reporte de caso. *Avan Biomed.* 2023; 12: 139-43



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.



<https://me-qr.com/4lhgsI3O>



**Síndrome Nefrítico como forma de presentación de un Mieloma Múltiple:
A propósito de un caso
(Nephritic Syndrome as a Presentation of Multiple Myeloma:
A Case Report)**

Omar Enrique Balza Rojas ¹ , Diana Rodríguez ² , Sergio Ramírez ² , Dulce María Winterdaal C ² ,

¹ Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela.

² Unidad de Nefrología, Diálisis y trasplante del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los andes (IAHULA)
Mérida, Venezuela.

Recibido: 28 de Agosto de 2023.

Aceptado: 7 de Enero de 2024.

Publicado online: 20 de Marzo de 2024.

[CASOCLÍNICO]

PII: S2477-9369(23)12018-CC

Resumen(español)

Las gammopatías monoclonales de significado renal (GMSR) son entidades clínicas que comparten como característica principal una proliferación clonal de linfocitos B o células plasmáticas, las cuales tienen la capacidad de formar un tipo de inmunoglobulina o una parte de ellas (componente monoclonal) produciéndose en cantidades excesivas. Diversos órganos pueden verse afectados por el depósito de estas proteínas monoclonales a través de mecanismos patogénicos complejos, como procesos de fibrogenesis, inflamatorios y autoinmunes(1). La patología renal asociada a las GMSR es diversa y pueden verse afectados los glomérulos, los túbulos renales y el intersticio. El presente caso clínico se trata de un paciente que debutó con Síndrome Nefrítico con proteinuria no nefrótica como manifestación inicial de una gammopatía monoclonal.

Palabrasclave(español)

Mieloma múltiple, riñón del mieloma, gammopatía monoclonal de significado renal, proteína monoclonal, síndrome nefrítico.

Abstract(english)

Monoclonal Gammopathies of Renal Significance (MGRS) are clinical entities characterized by a primary feature of clonal proliferation of B lymphocytes or plasma cells, which have the capacity to produce a specific type of immunoglobulin or a portion thereof (monoclonal component) in excessive quantities. Various organs can be affected by the deposition of these monoclonal proteins through complex pathogenic mechanisms, including fibrogenesis, inflammatory processes, and autoimmune reactions (1). The renal pathology associated with MGRS is diverse and can involve the glomeruli, renal tubules, and interstitium. The present clinical case involves a patient who presented with Nephritic Syndrome with non-nephrotic proteinuria as the initial manifestation of a monoclonal gammopathy.

Keywords(english)

Multiple myeloma, myeloma kidney, monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal protein, nephritic syndrome.

Introducción

Las gammapatías monoclonales (GM) constituyen un grupo de trastornos que se caracterizan por la proliferación anormal de un clon de células plasmáticas que son capaces de producir paraproteína monoclonal (componente M), constituida por moléculas completas y/o fracciones de inmunoglobulina.

En el año 2003 el Grupo Internacional de Trabajo en Mieloma (International Myeloma Working Group) agrupó las GM en 4 formas clínicas de presentación: 1. GM de significado incierto (GMSI): componente monoclonal es <30 g/l, con proliferación de células plasmáticas en médula ósea <10% y ausencia de evidencia clínica de mieloma, linfoma o amiloidosis. 2. Mieloma asintomático cuyo componente monoclonal ≥ 30 g/l, con proliferación de células plasmáticas en médula ósea $\geq 10\%$, pero sin evidencia de afectación de órganos o tejidos y, más precisamente, ausencia de afectación ósea, hipercalcemia y afectación renal. 3. Mieloma sintomático que requiere la afectación de órganos o tejidos y que también puede presentarse como no secretor (sin componente de secreción de proteínas monoclonales) 4. Plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extramedular y plasmocitomas solitarios múltiples (1,2).

Entre los órganos más frecuentemente afectados por la GM se encuentra el riñón. Si la lesión renal se debe a la presencia de una GM y no cumple con los criterios tradicionales para pensar en una discrasia sanguínea asociada o la lesión renal se pone en evidencia en ausencia de un evento que determine una Mieloma Múltiple (MM), esa lesión se denomina una Gammapatía Monoclonal de Significado Renal (GMSR).

La GMSR involucra la lesión de diferentes compartimientos renales (glomérulos, túbulos, intersticio y la vasculatura). Las manifestaciones clínicas dependerán de la estructura renal afectada. Si la lesión es glomerular las manifestaciones clínicas pueden ser hematuria y proteinuria en grado variable que incluso puede llegar al rango nefrótico, hipertensión arterial y deterioro de la función renal como en el caso de la Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) asociada a depósitos de cadenas ligeras IgG a nivel mesangial y las paredes de los capilares glomerulares(1).

En otros casos la manifestación es una lesión renal aguda secundaria a una nefropatía por cilindros y se manifiesta como un deterioro abrupto de la función renal con un curso progresivo asociado a la presencia

de un exceso de cadenas ligeras en sangre y orina. Esta forma de presentación es muy frecuente y se asocia al Mieloma Múltiple (MM) sintomático (2,3)

Aproximadamente el 60% de todas las GM se presentan como una GMSR. En ciertos casos, la lesión renal es la primera manifestación del mieloma múltiple, llegando al diagnóstico hematológico a partir de hallazgos obtenidos en el estudio de la Injuria Renal Aguda (IRA)(4).

Existen controversias en relación a los beneficios de una biopsia renal en los pacientes con una lesión renal aguda y asociada a MM. El grupo Internacional de Estudio del MM sugiere que este procedimiento no es necesario cuando la causa de la IRA es una nefropatía por cilindros de cadenas ligeras en pacientes con niveles elevados de cadenas ligeras en sangre y orina(5).

Presentamos el caso de un paciente con hematuria, proteinuria en rango subnefrótico y deterioro de la función renal que ingresó en la Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA) de Mérida, Venezuela.

Caso clínico

Se trata de paciente masculino de 56 años, natural y procedente del Estado Mérida-Venezuela, sin antecedentes de importancia, quien inició su enfermedad actual en el mes de septiembre del año 2022, ocho meses antes de la hospitalización, caracterizada por edemas en miembros superiores e inferiores. Consultó con un médico nefrólogo quien le indicó exámenes de laboratorio que mostraron una proteinuria en rango nefrótico por lo que le indicó tratamiento a base de pulsos de metilprednisolona (500 mg día vía endovenosa) por tres dosis seguido de prednisona 20 mg vía oral con mejoría del cuadro clínico. El paciente abandonó el tratamiento en enero 2023 con reaparición de los edemas que se generalizaron hasta llegar a la anasarca. El día 10/04/23 se asoció a la clínica una tos productiva, alzas térmicas no cuantificadas y pérdida de la fuerza muscular que le imposibilitaba la marcha. En esta oportunidad acude al IAHULA donde ingresa a cargo de la Unidad de Nefrología Diálisis y Trasplante Renal.

El paciente se encontraba en regulares condiciones generales. Al examen funcional el paciente refería aumento de peso, 12 kilos en los últimos 8 meses y orinas espumosas. En el examen físico general tenía un peso de 78,1kgr, la presión arterial era 170/100

mmHg, una frecuencia cardíaca de 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 21 respiraciones por minuto, el volumen urinario 1300cc/24 horas. Los hallazgos positivos al examen físico fueron crepitantes finos dispersos en ambos hemitórax y una disminución del murmullo vesicular en ambas bases pulmonares, el abdomen era globoso, con ruidos hidroaéreos presentes, era blando, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, onda ascítica positiva. A nivel genitourinario presenta edema escrotal III/IV. Los miembros superiores e inferiores con edema grado III/IV y IV/IV, respectivamente (Ver figura 1a). Se realizó una radiografía de tórax que mostró acentuación de la trabecularidad bronquial en ambos campos pulmonares, con mayor densidad en base pulmonar derecha probablemente secundario a un foco de consolidación neumónica; opacidad completa de hemidiafragma izquierdo, con ocupación en ángulo costodiafragmático izquierdo en relación con un probable derrame pleural, así mismo, se evidenció una mayor densidad basal derecha hacia el ángulo cardiopulmonar que pudiese estar asociado a derrame pleural. En conclusión, la Rx de tórax mostró un proceso bronconeumónico bilateral a predominio de campo pulmonar derecho y base pulmonar derecha. Derrame pleural bilateral con mayor compromiso en base pulmonar izquierda. (Ver figura 1b).

Los exámenes de laboratorio realizados días antes del ingreso reportaban Cr 1.5 mg/dl; CC en orina de 24 hrs 36,2 ml/min/1,73m². Proteinuria en orina de 24 horas de 2.57 gr/dl y un examen de orina con una hematuria microscópica que en el contraste de fase mostraba un dimorfismo específico de 52%. A su

ingreso en el IAHULA se solicitaron nuevos exámenes de laboratorio que reportaron: Hb 9.5 gr/dl, Hto 26,6%, Leucocitos 11.100 cel/mm³, Segmentados Neutrófilos 76%, plaquetas 310.000 cel/mm³, glicemia 85,4 mg/dl, urea 74 mg/dl, creatinina 6,01mg/dl, Proteínas totales 4,5 gr/dl, albumina 2 gr/dl, globulinas 2,5 gr/dl, relación albumina/globulina 0,8. El uroanálisis tenía una Densidad de 1010, leucocitos 8-10xc, eritrocitos de 6-8 xc, cilindros granulosos de 0-2 xc, Proteínas ++, Glucosa ++; se repitió el contraste de fase que reportó un dimorfismo del 53%. El ultrasonido abdominal evidenció una enfermedad parenquimatosa hepática difusa con esteatosis grado II, Ascitis, derrame pleural bilateral, riñón derecho de 9.2 cm x 5.1 cm x 5.7 cm y riñón izquierdo 9.6 cm x 4.8 cm x 5.4 cm, ambos de contornos regulares, parénquima homogéneo y ecogenicidad aumentada.

En vista de la edad del paciente, la evolución insidiosa, la anemia y cuadro sugestivo de un síndrome nefrítico con proteinuria no nefrótica se planteó que el paciente cursaba con una Enfermedad Renal Crónica G3b A3 según la clasificación actual de KDIGO secundaria a una Glomerulonefritis aguda de etiología a precisar. El deterioro de la función renal fue progresivo con disminución del volumen urinario y acentuación de la anasarca por lo que fue necesario incorporar al paciente a hemodiálisis para mejorar sus condiciones.

Se solicitaron estudios de extensión que reportaron: β_2 Microglobulina 27,79 $\mu\text{g/ml}$ (VN < 2,0 $\mu\text{g/ml}$), Proteínas Bence-Jones cuyo resultado cualitativo fue negativo, electroforesis de proteínas en sangre que reportó un pico de globulinas beta y gamma



Figura 1. 1a Edema en miembros inferiores. 1b Rx de tórax de ingreso.

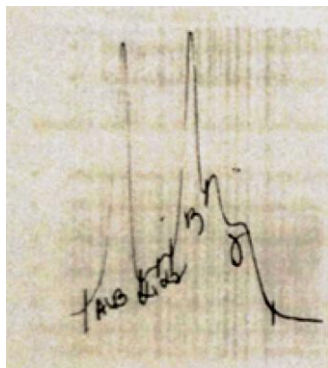


Figura 2. Proteinograma

(Ver Figura 2 y tabla 1); survey óseo sin alteraciones. El servicio de Hematología realizó un frotis de sangre periférica encontrando la serie roja: normocítica, normocrómica, con fenómeno de Rouleaux; serie blanca: cantidad aumentada, morfología conservada; serie plaquetaria: cantidad aumentada, morfología sin alteración.

El servicio de Hematología con los hallazgos de elevación de $\beta 2$ Microglobulina, anemia moderada, alteraciones de la electroforesis de proteínas en sangre y el frotis de sangre periférica planteó el diagnóstico de una Discrasia Sanguínea de Células Plasmáticas: Mieloma múltiple sintomático. Indicaron un aspirado de médula ósea, y se cuantificó las inmunoglobulinas en sangre con los siguientes resultados: IgA 439,7 mg/dL, IgG 10,8 mg/dL, IgM 306,9 mg/dL IgE 178,53 UI/ml y valores de LDH 448 U/L

Se realizó una biopsia por aspirado de médula ósea de la espina ilíaca posterosuperior derecha, que reportó: Serie eritroide: presente disminuida; serie granulocítica: presente disminuida; serie mononuclear: ligeramente aumentada a expensas de plasmocitos, serie megacariocítica: presente (0-4 xc). Conclusión: Médula ósea levemente hiper celular a predominio de plasmocitos compatible con Mieloma Múltiple Estadio IIB según Durie y Salmon/ ISS III.

Se inició tratamiento según el protocolo Len-Dex Velcade: Lenalidomida 25 mg VO, Dexametasona 40 mg VEV y Bortezomib 2.48 mg VSC. Las condiciones clínicas del paciente mejoraron y no requirió continuar

con las sesiones de hemodiálisis. Actualmente el paciente se encuentra en tratamiento por hematología con una recuperación funcional renal parcial por lo que se ha mantenido en hemodiálisis.

Discusión

Las gammapatías monoclonales constituyen un grupo de trastornos que se caracterizan por la proliferación anormal de un clon de células plasmáticas que son capaces de producir una paraproteína monoclonal, constituida por moléculas completas y/o fracciones de inmunoglobulinas. El mieloma múltiple es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna. Su incidencia anual es de 4 casos por cada 100.000 habitantes. Sin un predominio de sexo, la edad promedio para el diagnóstico es de 65 años, representando los pacientes de 30 años o menos 0,3%. Es responsable del 1 % de las muertes debidas a cáncer (6).

Las manifestaciones clínicas son debidas al aumento de células plasmáticas a nivel de la médula ósea que producen un descenso del resto de las series celulares y la aparición de lesiones líticas a nivel óseo por desregulación de citoquinas encargadas del balance entre las células plasmáticas y el microambiente medular.

Los síntomas más comunes incluyen dolor óseo, generalmente en la columna y las costillas, así como osteoporosis y fracturas patológicas. Además, alrededor de un tercio de los pacientes tienen anemia, y un 27% experimenta pérdida de peso. Un 10% inicia con síntomas infecciosos, principalmente neumonía neumocócica e infecciones del tracto urinario. Estos signos están englobados en los eventos definitorios CRAB del mieloma (Hipercalcemia, falla renal, anemia y lesiones óseas) y son los más frecuentes cuando se sospecha del mieloma múltiple (7).

Dependiendo de la presentación clínica los síntomas que llevan a la sospecha diagnóstica pudiesen variar. Así ocurre en el caso de la Gammapatía Monoclonal de Significado Renal (GMRS), que son un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la proliferación de un clon de linfocitos B o células plasmáticas las cuales sintetizan y segregan una

Tabla 1. Estructura factorial de las variables que determinan la obtención de pacientes.

	(gr/dL)	V.N. (gr/dl)	Resultado %	V.N. %
Proteínas totales	4,5	6,0-8,0		
Albumina	1,4	3,2-5,0	37,7	53,0-63,0
$\alpha 1$ globulinas	0,28	0,1-0,4	4	1,5-4,5
$\alpha 2$ globulinas	0,28	0,6-1,0	6,3	6,0-12,0
β globulinas	1,03	0,6-1,3	22	11,0-17,0
γ globulinas	1,51	0,7-1,5	35	12,0-26,0

inmunoglobulina monoclonal o uno de sus componentes y que presentan una afección renal heterogénea, como consecuencia de la nefrotoxicidad del componente monoclonal (8). Los síntomas de debut en pacientes con gammopatía monoclonal pudiesen ser reflejo del propio daño renal generado, entre los que se encuentran signos como edema, hipertensión arterial, proteinuria u oliguria, por otro lado, alteraciones asociadas a tubulopatía como glucosuria normoglicémica, hipofosfatemia o acidosis tubular proximal (3,9). Estas son presentaciones clínicas poco frecuentes de una gammopatía monoclonal; sin embargo, es posible su aparición, por lo que se debe tomar en cuenta para una impresión diagnóstica como ocurrió en este caso clínico.

La cuantificación de inmunoglobulinas permite identificar el tipo de cadena pesada del componente monoclonal; y así, según su resultado, poder clasificar el mieloma múltiple en IgG (52%) siendo el más frecuente, IgA (21%), IgD (2%), IgM (0,5%) y excepcionalmente IgE (<0,1%)(1,10). Llama la atención en el caso presentado, que el componente monoclonal está representado por la IgM y la IgE, los tipos menos frecuentes de esta enfermedad. Estos tipos de componente monoclonal se asocian generalmente a una Glomerulonefritis membranoproliferativa y el pronóstico es desfavorable con una esperanza de sobrevivida más corta que la de los pacientes con mieloma típico (11).

En conclusión, el mieloma múltiple es una enfermedad hematológica compleja que puede

presentarse con una variedad de manifestaciones clínicas.

La combinación de la presentación clínica, los hallazgos paraclínicos y las pruebas diagnósticas definitivas, como la biopsia de médula ósea, son fundamentales para el manejo óptimo del mieloma múltiple. Un enfoque multidisciplinario, con la participación de hematología, nefrología y otros especialistas relevantes, son necesarios para brindar el mejor abordaje al paciente.

En conclusión, este es el caso de un paciente con un Mieloma Múltiple que clínicamente se presentó como un Síndrome Nefrítico con proteinuria no nefrótica por lo que el diagnóstico definitivo es una Enfermedad Renal Crónica grupo 3 secundaria a una Gammopatía Monoclonal de Significado Renal con afectación glomerular.

Conflictos de interés

Los autores declaran no existir conflicto de interés.

Consentimiento informado

El paciente autorizó la creación, emisión y publicación de este artículo.

Referencias

1. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M. Monoclonal gammopathies of renal significance. *Nefrología*. 2017; 37: 465-477 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Sy-Go JPT, Dingli D, Gertz MA, Kapoor P, Buadi FK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Fidler ME, Leung N. Acute Acquired Fanconi Syndrome in Multiple Myeloma After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Kidney Int Rep*. 2020;6: 857-64 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Kundu S, Jha SB, Rivera AP, Flores Monar GV, Islam H, Puttagunta SM, Islam R, Sange I. Multiple Myeloma and Renal Failure: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Cureus*. 2022; 14: e22585. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Stompór T, Zabłocki M, Pankrac K. Renal involvement in multiple myeloma. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122: 443-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Royal V, Leung N, Troyanov S, Nasr SH, Écotière L, LeBlanc R, Adam BA, Angioi A, Alexander MP, Asunis AM, Barreca A, Bianco P, Cohen C, Drosou ME, Fatima H, Fenoglio R, Gougeon F, Goujon JM, Herrera GA, Knebelmann B, Lepori N, Maletta F, Manso R, Motwani SS, Pani A, Rabant M, Renne HG, Rocatello D, Rosenblum F, Sanders PW, Santos A, Soto K, Sis B, Touchard G, Venner CP, Bridoux F. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study. *Blood*. 2020; 135:1833-46. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci*. 2021;9: 3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol*. 2019; 37 Suppl 1(Suppl 1):62-65. doi: 10.1002/hon.2586. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Gozzetti A, Guarnieri A, Zamagni E, Zakharova E, Coriu D, Bittrich M, Pika T, Tovar N, Schutz N, Ciofini S, Peña C, Rocchi S, Rassner M, Avivi I, Waszczuk-Gajda A, Chhabra S, Usnarska-Zubkiewicz L, González-Calle V, Mateos MV, Boccia M, Bigi F, Füllgraf H, Bhasin-Chhabra B, Gentile M, Davila J, Vesole DH, Cavo M, Thapa B, Crusoe E, Einsele H, Legiec W, Charliński G, Jurczyszyn A. Monoclonal

- gammopathy of renal significance (MGRS): Real-world data on outcomes and prognostic factors. *Am J Hematol.* 2022; 97: 877-84.. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia.* 2008; 22: 1485-93. doi: 10.1038/leu.2008.131.. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Nafría Jiménez B, Oliveros Conejero R. Mieloma múltiple IgE: detección y seguimiento. *Adv Lab Med.* 2022;3: 85-90. [\[Google Scholar\]](#)
11. Tello Vera S, Sánchez Neira C, Galindo Céspedes A, Tello Vera S, Sánchez Neira C, Galindo Céspedes A. Mieloma múltiple con IgM de superficie precedido por síndrome mielodisplásico en paciente anciana. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter.* 2022;38(3). [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Balza Rojas OE, Rodríguez D, Ramírez S , Winterdaal DM, Síndrome Nefrítico como forma de presentación de un Mieloma Múltiple: A propósito de un caso *Avan Biomed.* 2023; 12: 144-9



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/5TkVhFj5>

Anexo: Instrumento de medición

Factor 1. Ansiedad por rasgo o estado del estudiante
1. Presentas dificultades para explicar el diagnóstico, tratamiento, brindar indicaciones, y/o realizar un historial clínico cuando un familiar es tu paciente.
2. Presentas dificultades para explicar el diagnóstico, tratamiento, brindar indicaciones, y/o realizar un historial clínico cuando un amigo es tu paciente.
3. Presentas dificultades para explicar el diagnóstico, tratamiento, brindar indicaciones, y/o realizar un historial clínico a un paciente con el que no compartes un vínculo.
4. Te sientes nervioso/a al hablar con un paciente.
5. Te sientes nervioso/a al hablar con el paciente acerca del diagnóstico obtenido.
6. Te sientes nervioso/a al hablar con el paciente acerca del tratamiento.
7. Te sientes nervioso/a al hablar con el paciente acerca del costo del tratamiento.
8. Te sientes nervioso/a al hablar con el paciente de las indicaciones que debe de seguir.
9. ¿Con qué frecuencia se te dificulta explicar el tratamiento a tus pacientes?
10. ¿Con qué frecuencia se te dificulta explicar un tratamiento, a una persona con la que no compartes un vínculo?
Factor 2. Perspectiva del paciente hacia el estudiante
11. El paciente acude a consulta, pero desea ser atendido por el profesor.
12. El ser estudiante, ¿es una limitante para obtener pacientes?
13. Los pacientes desconfían de los estudiantes.
14. El miedo establecido hacia los dentistas, ¿es una limitante para obtener pacientes?
15. Los pacientes consideran que los alumnos sólo practican con ellos y les ocasionarán algún daño.
16. Los pacientes consideran que los alumnos no desarrollan un buen trabajo.
17. Los pacientes tienen miedo a ser atendidos por estudiantes de odontología.
Factor 3. Ubicación de la universidad
18. La distancia que existe entre tu casa a la Universidad es una dificultad para obtener pacientes.
19. La ubicación de la Universidad representa una dificultad para obtener pacientes.
20. Los pacientes rechazan acudir a las clínicas debido a la distancia.
21. El no vivir cerca de la Universidad, es una limitante para obtener pacientes.
22. Vives lejos de la Universidad.
23. Tu lugar de residencia se encuentra a más de una hora de la universidad.
Factor 4. Inversión del estudiante
22. ¿Con qué frecuencia has pagado el tratamiento de tus pacientes?
23. ¿Con qué frecuencia has pagado viáticos de tus pacientes?
24. La mayoría de los pacientes desean que pagues su tratamiento.
25. ¿Has solventado los gastos de transporte para que tus pacientes acudan a consulta?
26. ¿Has solventado económicamente el tratamiento de tus pacientes para que acudan a la escuela?
Factor 5. Disponibilidad del paciente
27. ¿Con qué frecuencia tus pacientes han cancelado alguna consulta por ocupaciones laborales?
28. ¿Con qué frecuencia tus pacientes han cancelado alguna consulta por ocupaciones académicas (primaria, secundaria, bachillerato o universidad)?
29. ¿Con qué frecuencia alguna persona se ha negado a ser tu paciente, por ocupaciones laborales?
30. ¿Con qué frecuencia alguna persona se ha negado a ser tu paciente, por ocupaciones académicas?
Factor 6. Experiencias del paciente respecto a la consulta dental

Jacinto Hernández AJ, Díaz Arizmendi LJ, Bermúdez Barajas JC. Limitantes de los estudiantes de odontología para la obtención de pacientes. *Avan Biomed* 2023; 12: 102-110.

31. Los pacientes con experiencias positivas acuden de manera regular a las clínicas de la Universidad.
32. Los pacientes que tiene experiencias negativas de la consulta dental asisten con menor frecuencia a las clínicas de la Universidad.
33. Los pacientes con actitudes negativas no acuden de manera regular a las clínicas de la Universidad.
Factor 7. Inversión del paciente
34. La solvencia económica de los pacientes es una limitante para que asistan a las clínicas.
35. El hecho de que los pacientes no paguen sus tratamientos limita para que asistan de manera regular a las clínicas.
36. El hecho de que los pacientes refieran que no tienen recursos para sus viáticos, limita para que asistan de manera regular a las clínicas.


Jacinto Hernández AJ, Díaz Arizmendi LJ, Bermúdez Barajas JC. Limitantes de los estudiantes de odontología para la obtención de pacientes. *Avan Biomed* 2023; 12: 102-110



<https://me-qr.com/RqnsPV4J>

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, avancesbiomedicina.idiclave@gmail.com, 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. Petterson 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, **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, avancesbiomedicina.idiculave@gmail.com, 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., **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

- 82-85 **La formación de investigadores y las competencias investigativas del docente: Un ciego guiando a otro**
The training of researchers and the research skills of teachers: A blind man leading another.
Brian Johan Bustos-Viviescas , Carlos Alberto Romero Cuestas , Carlos Enrique García Yerena ,
Diego Fernando Polanco Bustos , John Alexander García Galviz 








REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 86-92 **Opciones terapéuticas no farmacológicas en pacientes con nefropatía asociada a la obesidad**
Non-pharmacological treatment options in patients with obesity-associated nephropathy.
Jorly Mejia-Montilla , Nadia Reyna-Villasmil , Andreina Fernández-Ramírez , Eduardo Reyna-Villasmil 
- 93-101 **Macronutrientes, micronutrientes y obesidad**
Macronutrients, micronutrients, and obesity
Jorly Mejia-Montilla , Nadia Reyna-Villasmil , Andreina Fernández-Ramírez , Eduardo Reyna-Villasmil 





ARTÍCULOS ORIGINALES

- 102-110 **Limitantes de los estudiantes de odontología para la obtención de pacientes**
Dental students' limitations in obtaining patients
Angélica Jacinto Hernández , Leopoldo Javier Díaz Arizmendi , Julio César Bermúdez Barajas ¹ 
- 111-122 **Interleukin 6 in breast cancer: From metabolism to genomic profile**
Interleukina 6 en el cáncer de mama: Desde el metabolismo hacia el perfil genético
Shiza Unab , Kifayat Ullah 
- 123-133 **Fibrinólisis intrapleural con instilación de estreptoquinasa en el tratamiento de pacientes pediátricos con empiema paraneumónico complicado**
Intrapleural fibrinolysis with streptokinase instillation in the treatment of pediatric patients with complicated parapneumonic empyema
Araujo-Cuauro Juan Carlos, González-Hidalgo Karline

CASOS CLÍNICOS

- 134-138 **Leiomioma de vulva**
Vulvar leiomyosarcoma
Eduardo Reyna-Villasmil 
- 139-143 **Síndrome de IRVAN: Reporte de caso**
IRVAN syndrome: Case report
Andrés Alejandro Pardo Núñez ¹ , Yarilú Del Valle Saavedra Rivas¹ , Leonardo Yhan Paolo Dugarte Quintero ² , Cinthya Cecilia Rondón Cadenas ³ , Isabella Elena Silva Lobo ³ , Alejandra Carolina Reverón Ozal ³ , Andrés Eduardo Pardo Núñez



-
- 144-149 **Síndrome Nefrítico como forma de presentación de un Mieloma Múltiple: A propósito de un caso**
Nephritic Syndrome as a Presentation of Multiple Myeloma: A Case Report
Omar Enrique Balza Rojas ¹ , Diana Rodríguez ² , Sergio Ramírez ² , Dulce María Winterdaal C ² 
- 150-151 **MATERIAL SUPLEMENTARIO**
- 152-153 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 154-155 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 156-157 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**