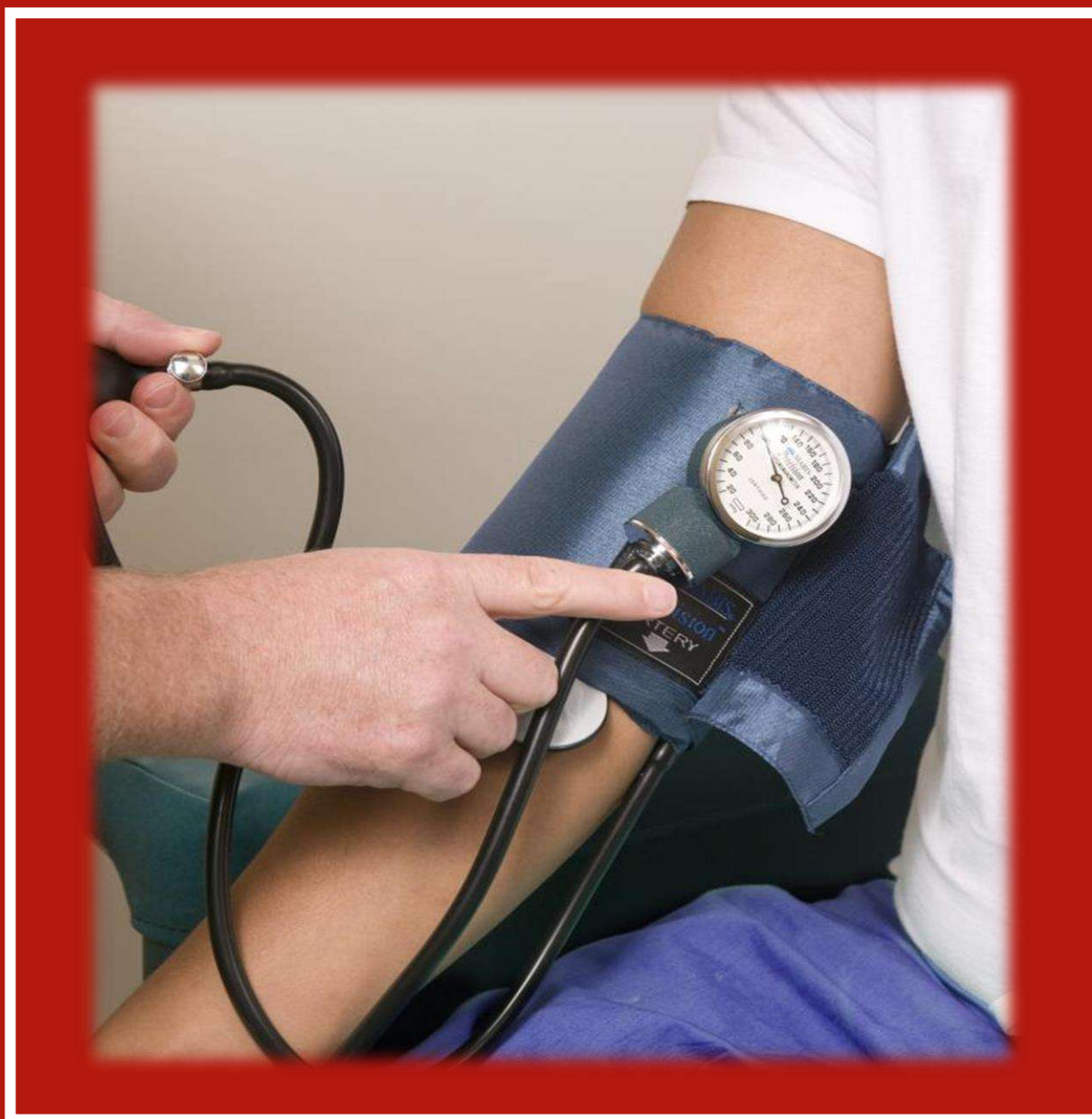


Anales de Medicina

PUCMM



Órgano oficial de expresión de la
Escuela de Medicina

Volumen 12, Número 2, Año 2022

epub ISSN 2074-7039

Anales de Medicina

PUCMM

Órgano oficial de expresión de la Escuela de Medicina

Director General

Nelson Martínez, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

Comité Editorial

Isi Ortiz, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

José Javier Sánchez, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

Descargo de responsabilidad sobre los fármacos: La mención de las marcas, productos u organizaciones comerciales en la revista no implica aprobación por Anales de Medicina PUCMM, sus editores, la junta de editores, la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra o la organización a la que los autores se encuentren afiliados. Los editores han tomado todas las precauciones razonables para verificar los nombres de los fármacos y sus dosis, los resultados de trabajo experimental y hallazgos clínicos publicados en la revista. La última responsabilidad por el uso y las dosis de las drogas mencionadas en la revista, en base a la interpretación de la literatura actual, recae en el médico practicante y los editores no pueden aceptar responsabilidad por daños producidos por errores u omisiones en la revista. Por favor, informe a los editores cualquier error que encuentre.

Descargo de responsabilidad sobre contenido: Las opiniones expresadas en Anales de Medicina PUCMM son las de los autores y contribuyentes, no reflejan, por necesidad, la de los editores, la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra o la organización a la que los autores se encuentren afiliados.

Imagen de portada: Imagen de libre acceso de Public Health Image Library (PHIL).

Anales de Medicina PUCMM es el medio oficial de difusión que utiliza la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, para dar a conocer los trabajos de investigación realizados por sus estudiantes y/o personal docente, así como también las investigaciones llevadas a cabo en otras universidades o instituciones nacionales e internacionales. Esta revista es electrónica, publicada de forma bianual y se encuentra indexada en Latindex. Además, es arbitrada por el sistema de revisión por pares.

Escuela de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra
Autopista Duarte Km. 1 ½, Santiago,
República Dominicana.
Tel: 809-580-1962. Ext. 4231

Los conceptos expresados en esta revista son de la exclusiva responsabilidad de los autores.

Para información de contacto con fines de preguntas, publicaciones o publicidad, favor escribir a: analesdemedicina@pucmm.edu.do

Índice

Reportes de Casos

- 1. Hipertensión esencial de larga data en un adolescente con causas multifactoriales no secundarias**
Moreta Gómez M, Burns Caitlin, Castillo Contreras C, Moore Reyes V, Sánchez M.....4
- 2. Urgencia hipertensiva como debut de enfermedad en paciente femenina**
Castillo Contreras C, Alcántara Cuevas S, Moreta Gómez M, Vásquez E.....11
- 3. Uso de terapia VAC en paciente politraumatizado**
Brandon Martínez, Laura Batlle.....17

Artículos Originales

- 4. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre la automedicación de antimicrobianos en la población adulta del sector los guandules**
Aira Kendra, Burgos Nicole, Sánchez Gabriela.....25
- 5. Recaídas en niños con leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Infantil Regional Universitario Dr. Arturo Grullón**
Cabreja K, Batista L, Reyes M, Gil M.....39

Artículos de Revisión

- 6. Proteínas MDR y resistencia tumoral**
Bergés Carreras D, Fernández Betances O, Rosario Díaz E, Durán Torres D, Arias Díaz D, Bisonó García B.....53

Guía para Autores

Reporte de Caso:

Hipertensión esencial de larga data en un adolescente con causas multifactoriales no secundarias

Moreta Gómez M¹, Burns Caitlin², Castillo Contreras C¹, Moore Reyes V¹, Sánchez M¹

¹Estudiante, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud,

Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Email: moreta1623@hotmail.com

²Doctora en Medicina, Egresada de la Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Girona, España

RESUMEN

La hipertensión afecta aproximadamente a un tercio de la población adulta mundial, con una prevalencia del 7,3% entre las personas de 18 a 39 años. Los factores de riesgo de la hipertensión primaria en los adultos jóvenes son similares a los de los grupos de mayor edad, y abarcan antecedentes familiares de hipertensión, hábitos alimentarios subóptimos caracterizados por una ingesta excesiva de sodio, actividad física insuficiente, obesidad y un mayor consumo de alcohol o tabaco. Mientras que las modificaciones del estilo de vida se erigen como el tratamiento preferido para la hipertensión esencial en adultos jóvenes, sigue sin haber consenso en cuanto al papel de las intervenciones farmacológicas para este grupo demográfico. Un ejemplo de ello es el caso de un paciente de 19 años que presentó una historia de cinco años de empeoramiento de palpitations en la región abdominal, taquicardia y presión arterial elevada. El paciente presentaba un índice de masa corporal de 31,3 kg/m², hábitos dietéticos subóptimos, actividad física reducida a pesar de una historia previa de niveles de actividad elevados, y una predisposición familiar a la hipertensión esencial. Tras excluir posibles causas secundarias de hipertensión, se estableció el diagnóstico de hipertensión esencial mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas.

Palabras clave: Adulto joven, hipertensión esencial, palpitations, monitorización ambulatoria de la presión arterial.

ABSTRACT

Hypertension impacts approximately one-third of the global adult population, with a prevalence of 7.3% among individuals aged 18 to 39. The risk factors for primary hypertension in young adults mirror those in older age groups, encompassing a family history of hypertension, suboptimal dietary habits marked by excessive sodium intake, insufficient physical activity, obesity, and heightened consumption of alcohol or tobacco. While lifestyle modifications stand as the preferred treatment for essential hypertension in young adults, there remains no consensus regarding the role of pharmacological interventions for this demographic. This is exemplified by the case of a 19-year-old patient who presented with a worsening five-year history of palpitations in the abdominal region, tachycardia, and elevated blood pressure. The patient exhibited a body mass index of 31.3 kg/m², suboptimal dietary habits, reduced physical activity despite a prior history of high activity levels, and a familial predisposition to essential hypertension. After excluding potential secondary causes of hypertension, a diagnosis of essential hypertension was established through 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.

Key words: Young adult, essential hypertension, palpitations, ambulatory blood pressure monitoring.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial se define como la elevación de la presión arterial sistólica (PAS) por encima de 130 mm Hg o de la presión arterial diastólica (PAD) por encima de 80 mm Hg. (1)

La hipertensión afecta a un tercio de la población adulta mundial, y su prevalencia aumenta drásticamente con el aumento de la edad; en pacientes de 18 a 39 años, la prevalencia de la hipertensión es del 7,3%. (2). Las causas de la hipertensión en los adultos jóvenes pueden dividirse en hipertensión primaria (o esencial) y secundaria. En la población adulta joven que presentan hipertensión, el 90% de los pacientes padece de hipertensión primaria, que es de causa desconocida pero que

suele estar asociada a factores de riesgo genéticos y ambientales.

La hipertensión secundaria se produce cuando se puede encontrar una causa para la presión arterial elevada y representa el 10% de los casos en jóvenes hipertensos. La probabilidad de que se diagnostique una hipertensión secundaria es inversamente proporcional a la edad del paciente. (3)

Los factores de riesgo asociados a la hipertensión primaria en los adultos jóvenes son los mismos que en los adultos de más edad, entre estos se incluyen los antecedentes familiares de hipertensión, una dieta inadecuada con un exceso de ingesta de sodio, la

falta de actividad física, la obesidad y una ingesta excesiva de alcohol y/o el consumo de tabaco. (4)

El tratamiento de elección para la hipertensión esencial en el adulto joven son los cambios en el estilo de vida, principalmente la pérdida de peso, la reducción de la ingesta de grasas saturadas y de alimentos altos en sodio, el ejercicio regular y la reducción o eliminación de la ingesta de alcohol y/o del consumo de tabaco. No hay consenso sobre el papel del tratamiento farmacológico en los jóvenes hipertensos, pero debe considerarse en caso de fracaso de los cambios en el estilo de vida, casos graves de hipertensión o en daños a órganos diana.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente masculino latinoamericano de 19 años, acude a consulta de cardiología en el Centro Diagnostico Medicina Avanzada y telemedicina (CEDIMAT) con historia de palpitaciones severas perceptibles en la región abdominal, taquicardia leve e hipertensión arterial, así como ligera ansiedad durante la consulta. El paciente refiere que presenta estos síntomas desde hace 5 años y que han empeorado últimamente.

El paciente presenta una obesidad troncal, una altura de 185, 42cm y un peso de 107,5 kg, lo que lo sitúa en la categoría de obesidad clase II (índice

de masa corporal de 31,3 kg/m²). No refiere ningún tipo de alergia e indica que realizaba actividad física, pero lo dejó durante la pandemia. además, el paciente refiere que no tiene una dieta equilibrada, afirmando que recientemente ha aumentado su consumo de hidratos de carbono y de sales comunes.

En antecedentes familiares indica que su padre padece de hipertensión arterial esencial, diabetes mellitus tipo 2 e hipercolesterolemia. Para estas enfermedades su padre utiliza estatinas (rosuvastatina 40 mg/día), una biguanida (metformina 500 mg/día) y anticoagulantes (aspirina 81 mg/día). Mientras su madre tiene hipercolesterolemia no tratada y padece de obesidad de clase II. Es el segundo de dos hijos y no refiere consumo de alcohol, bebidas energéticas, drogas recreativas o cigarrillos. No hay antecedentes psicológicos significativos.

En la exploración física, el paciente se encuentra consciente, alerta y cooperativo. Se escucha una regurgitación mitral leve y presenta una frecuencia cardíaca de 110 latidos por minutos y una presión arterial tomada en reposo de 147/92 mmHg, no se encuentran otros hallazgos cardiopulmonares significativos en la auscultación. No se encuentra edema en ninguna extremidad y exploración abdominal no revela ascitis. Los ruidos

peristálticos fueron normales. El resto del examen estaba dentro de los límites normales.

Se realizaron los siguientes exámenes destacando: Hemograma dentro de los parámetros normales, perfil lípido normales. Electrolitos, BUN y la HA1c (5.0%) dentro del rango normal. análisis de suero y orina para el ácido homovanílico y vanilmandélico también estaban dentro del rango normal. Examen de orina no mostro presencia significativa de glóbulos rojos, leucocitos o proteinuria. En la ecografía abdominal no se evidencio ninguna patología y se mostro ecogenicidad de las glándulas suprarrenales. El ecocardiograma mostro corazón con morfología y funcionalidad normal, acompañado de leve regurgitación mitral y tricúspidea sin relevancia clínica.

Los resultados de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) fueron los siguientes durante 24 horas (Figura 1): La presión sistólica máxima en las horas diurnas fue de 188 mm Hg y la mínima de 115 mm Hg, con un 80% de los registros por encima de 135 mm Hg. Durante la noche, se observó una presión sistólica máxima de 165 mm Hg y una mínima de 121 mm Hg, con el 100% de los registros por encima de 120 mm Hg.

La presión diastólica máxima durante la vigilia fue de 102 mm Hg con un

mínimo de 56 mm Hg, de los cuales el 30% de los registros fueron superiores a 85 mm Hg. Durante el periodo nocturno, la diastólica máxima registrada fue de 99 mm Hg con un mínimo de 56 mm Hg, de los cuales el 56% de los registros estuvieron por encima del umbral durante este periodo.

El descenso nocturno de la sistólica/diastólica fue del 7,7%/11,2% (no dipper) y la presión arterial total media fue de 143/79 mm Hg. La presión media diurna fue de 146/81 mm Hg y la nocturna de 135/72 mm Hg. Durante el estudio, el paciente no registró ningún síntoma en su diario de eventos.

Se hizo el diagnóstico de hipertensión arterial primaria esencial, tras lo cual se indicó al paciente que reajustara su dieta y abandonara su actual estilo de vida sedentario. Se prescribió una combinación doble de 5 mg de amlodipino y 5 mg de bisoprolol al día, con una cita de seguimiento un mes después. Posteriormente, el médico decidió programar visitas cada 3 meses. Después de las tres primeras visitas, el paciente dejó de tomar bisoprolol. En cada visita, la paciente mostraba una mayor pérdida de peso y una relativa mejora de la sintomatología.

DISCUSIÓN

La hipertensión sistólica primaria se produce cuando hay un aumento de la presión arterial sistémica superior a 130 mmHg de presión sistólica o 80 mmHg en la presión diastólica. (1) En este paciente es de etiología idiopática, pero lo que sorprende del caso es la edad de inicio de los síntomas, siendo está extremadamente joven. (5) El paciente comenta que presentaba la sintomatología desde hace más de 5 años, destacando que en esa época tenía una mejor condición física (refiriendo un IMC de 23 kg/m²), y convirtiendo el inicio de la enfermedad con tan solo 14 años.

Este caso se considera un caso aislado e idiopático de hipertensión. En muchos adolescentes y niños, la hipertensión puede encontrarse en el contexto de enfermedades concomitantes como son diferentes tipos de vasculitis (6), como es la arteritis de Takayasu o la glomerulonefritis aguda postestreptocócica. En ausencia de otras condiciones predisponentes, podría ser posible que la hipertensión que presenta este paciente se atribuyera a niveles elevados de estrés, pero no era un factor que se encontrará en la historia del paciente.

El estrés puede causar hipertensión a través de la estimulación del sistema nervioso simpático por las repetidas elevaciones de la presión arterial

derivadas de los acontecimientos estresantes. Se descartaron otras causas de hipertensión idiopática en pacientes jóvenes, como la presencia de un feocromocitoma (7) o un tumor de la glándula suprarrenal productor de catecolaminas, que se excluyeron mediante ecografía abdominal, así como otras enfermedades renales estructurales.

Es probable que la mejoría de los síntomas del paciente sea atribuible a la elevada pérdida de peso tras el diagnóstico, donde se observó una pérdida de peso progresivamente en cada visita de forma sucesiva. Se sabe que un IMC elevado y la resistencia a la insulina son factores de riesgo significativos para el desarrollo de hipertensión arterial, diabetes mellitus y aterosclerosis en pacientes de todas las edades. (8) Por lo tanto, es posible que la disminución de la obesidad troncal debida al aumento de los niveles de actividad física, así como una mejor nutrición, hayan desempeñado un papel importante en la mejoría del paciente.

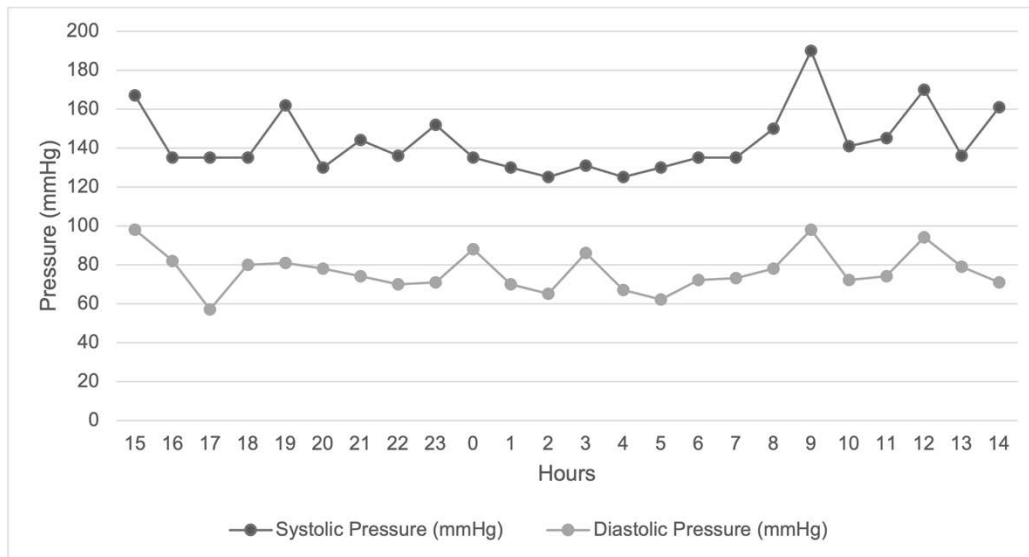
El tratamiento de elección fue una combinación de un betabloqueante selectivo junto con un antagonista del calcio. El primero se seleccionó porque a esta temprana edad, existe una importante actividad simpática por parte del sistema autonómico, y este último para disminuir la poscarga y facilitar el flujo sanguíneo a través de

la circulación sistémica. (9) Tras la relativa mejoría, la retirada del bisoprolol contribuyó a mejorar aún más la pérdida de peso al eliminar la inhibición de la lipólisis causada por el bloqueo de los receptores betaadrenérgicos, y se entiende que el amlodipino como monoterapia es suficiente para conseguir una mejoría sintomática en este paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline for Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline. 2019.
2. Zhang Y, Moran AE. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among young adults in the United States, 1999 to 2014. *Hypertension (AHA Journals)*. 2017;70(4):736–42.
3. Mangena P, Saban S, Rayner B, Hlabyago KE. An approach to the young hypertensive patient. *South African Med J* [Internet]. 2016;106(1):36–8.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1269-1324.
5. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertens (AHA Journals)* [Internet]. 2018 Jun 1;71(6): E13–115.
6. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(18014).
7. Chowdhury AW, Hasan ATMH, Kabir SMEJ, Sabah KMN. A teenager with uncontrolled hypertension: a case report. *BMC Res Notes*. 2012; 5:659.
8. Alface MM, Moniz P, Jesus S, Fonseca C. Pheochromocytoma: Clinical review based on a rare case in adolescence. *BMJ Case Rep*. 2015; Published. Aronow WS. Association of obesity with hypertension. *Ann Transl Med*. 2017;5(17):11–3.
9. Bazroon AA, Alrashidi NF. Bisoprolol - StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. 2021.

Figura 1: Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)



Los puntos muestran las diferentes presiones tomadas durante el estudio revelando que presión media diurna fue de 146/81 mm Hg mientras la nocturna fue de 135/72 mm Hg.

Tabla 1: Resumen reporte MAPA.

Period	Hour	Mean Systolic mmHg (± Standard Deviation)	Mean Diastolic mmHg (± Standard Deviation)	Mean HR BPM (± Standard Deviation)	BP Load Systolic (%)	BP Load Diastolic (%)
Overall	14:48-14:10 (23 h and 22 minutes)	143 (15.5)	79 (11.0)	83 (13.3)	85	36
Awake Period	07:00-22:00	146 (15.3)	81 (10.1)	85 (11.9)	80	30
Asleep Period	22:00-07:00	135 (13.5)	72 (11.7)	74 (14.5)	100	56

Reporte de Caso

Urgencia hipertensiva como debut de enfermedad en paciente femenina

Castillo Contreras C¹, Alcántara Cuevas S¹, Moreta Gómez M¹, Vásquez E²

¹Estudiante, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud,
Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, República Dominicana

Email: claudinecastillo141415@outlook.com

²Estudiante, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad Iberoamericana, República Dominicana

RESUMEN

Las crisis hipertensivas de tipo urgencia o emergencia son eventos comunes que suelen suceder. Estas se definirán como un aumento en la presión arterial por encima de 180/110 mmHg, las mismas pueden estar asociadas o no a daño en órganos dianas. Diferentes mecanismos reguladores permiten mantener la perfusión tisular de los órganos a pesar de las fluctuaciones de la presión arterial. En las crisis hipertensivas, se presenta un desafío para el cuerpo de mantener su homeostasis, aunado a que el intervalo de autorregulación está desplazado hacia valores elevados en los hipertensos crónicos. Al instaurar diagnóstico de crisis hipertensiva, se debe comenzar tratamiento inmediatamente eligiendo un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en primera línea. Se presenta el caso de una paciente femenina sin antecedentes de hipertensión que llega a emergencias presentado un cuadro de crisis hipertensiva con valores de 263/182 mmHg, pero sin ningún daño detectable a órganos dianas y la cual necesito dos líneas de manejo farmacológico para reducir los valores tensionales.

Palabras claves: Hipertensión, Crisis hipertensiva, Urgencia, captopril, furosemida.

ABSTRACT

Urgent or emergency hypertensive crises are common events that usually occur. These will be defined as an increase in blood pressure above 180/110 mmHg, which may or may not be associated with target organ damage. Different regulatory mechanisms make it possible to maintain tissue perfusion of the organs despite fluctuations in blood pressure. In hypertensive crises, the body is challenged to maintain its homeostasis, and the autoregulatory range is shifted to high values in chronic hypertensive patients. When a diagnosis of hypertensive crisis is made, treatment should be started immediately, choosing an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) as the first line. The case of a female patient with no history of hypertension who arrived at the emergency room with a hypertensive crisis with values of 263/182 mmHg but without any detectable damage to target organs and who needed two lines of pharmacological management to reduce blood pressure values.

Key words: Hypertension, Hypertensive crisis, Urgency, captopril, furosemide.

INTRODUCCIÓN

Las crisis hipertensivas se consideran una de las complicaciones agudas de la hipertensión, así pues, es una causa considerable de ingreso a nivel hospitalario (1). Las crisis hipertensivas se caracterizan por un aumento abrupto de la presión arterial (PA) a niveles sumamente elevados, lo que puede llevar a daño de órganos diana. Tradicionalmente, las crisis se han clasificado en emergencias o urgencias, cuya diferencia radica en si ocurre o no alteración orgánica, respectivamente. No obstante, tanto para las urgencias o emergencias no existe un parámetro establecido de PA que determine cuando ocurre una o la otra, sin embargo, se ha asociado que una elevación de PA por encima de 180/110 puede resultar en daño en la microvasculatura, en las arterias de gran calibre, los riñones, corazón, cerebro y retina (2)(3). Este factor es importante debido a que el tratamiento y el manejo terapéutico, preferiblemente, será dirigido basados en el impacto que cause el daño orgánico mediado por la hipertensión (HMOD, según sus siglas en inglés) (3).

Diferentes mecanismos reguladores permiten mantener la perfusión tisular de los órganos a pesar de las fluctuaciones de la presión arterial. En las crisis hipertensivas, se presenta un desafío para el cuerpo de mantener su homeostasis, aunado a que el intervalo

de autorregulación está desplazado hacia valores elevados en los hipertensos crónicos. Se presenta una carga de trabajo aumentada por parte del ventrículo izquierdo (VI), daños en el endotelio vascular, aumento de la resistencia periférica, dificultades en la regulación de la circulación por parte de los barorreceptores, liberación de sustancias vasopresoras, aumento del daño cerebral que predispone a sangrado, demencia vascular, entre otros. Este proceso multifactorial lleva a que los pacientes puedan desarrollar crisis hipertensivas que suponen una alta morbimortalidad. El objetivo terapéutico es controlar la elevación de la PA o limitar el daño causado por la hipertensión. En los casos de pacientes con urgencia hipertensiva el tratamiento, generalmente, es con antihipertensivos orales y seguimiento al paciente.

A continuación, se presenta el caso de una paciente femenina de 51 años que llega a emergencias con sintomatología sugestiva de una crisis hipertensiva tipo urgencia, cuyos valores de PA deberían sugerir daños más drásticos en órganos diana. Este caso tiene como objetivo mostrar una presentación clínica de la crisis hipertensiva, las cuales pueden variar en la práctica médica. Así pues, la paciente al debutar con una crisis hipertensiva y una PA sumamente elevada deberían haber ocurrido daños significativos en la paciente

según parámetros que generalmente se establecen dentro de la literatura.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

La paciente es una femenina latinoamericana de 51 años llevada a emergencia de una clínica privada a las 1 AM, en enero del 2021, por su esposo, luego de presentar cefalea holocraneana desde hace más de 12 horas de evolución, que no mejora en reposo y se encuentra acompañada de náuseas y mareos. Refiere que se ha sentido cansada, sensación de palpitaciones en el pecho y con dolor de cabeza leve desde hace varios meses. No ha presentado temblores, disnea, nerviosismo, ni rubefacción. Hace una semana en consulta rutinaria de ginecología se obtuvo una lectura de presión arterial de 160/82 mmHg, pero la paciente lo atribuyó a que estaba nerviosa en consulta. Nunca había ido a consulta cardiológica por entender que solamente era estrés por tener un hijo adolescente.

La paciente es una mujer alta, de tez pálida, de 165.25 cm y 152 libras por lo que se sitúa con sobrepeso, con un índice de masa corporal (IMC) de aproximadamente 25.8Kg/m², hace 20 años sufrió un desprendimiento de retina por miopía de larga data no tratada y trabajo de larga horas frente a una computadora. Vive una vida sedentaria, sin realizar ningún tipo de ejercicio. Esta retirada desde hace 18 años y confirma hábitos tóxicos de

alcohol de 3-4 cervezas todos los fines de semana, niega el uso de tizanas, drogas y cigarrillos, lleva una dieta con alta carga calórica a través de comida grasosa y procesada de restaurantes de servicio rápido, casada por más de 26 años G3P2A1, ciclos regulares, sin signos de menopausia y nunca ha usado anticonceptivos. Refiere que su madre presenta hipertensión, osteoporosis e hipercolesterolemia por más de 5 años tratada con bisoprolol fumarato de 5 mg, Amlodipino 5 mg de uso diario, rosuvastatina 40 mg de uso diario y Ibandronato de 150 mg una vez al mes. Su padre sufre de hipertensión, trastornos coagulativos y hepatitis C, pero se desconoce tratamiento farmacológico. La paciente no presenta historial psicológico significativo.

En exploración física, se encuentran constantes vitales de 89 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 15 respiraciones por minutos, saturación de oxígeno de 98% y primera medida de presión arterial (PA) de 263/182 mmHg. Se encuentra orientada en persona, tiempo y lugar. No presenta trastornos del habla, pérdida de sensibilidad en extremidades, ni otros déficits neurológicos. A exploración abdominal no se auscultan soplos, ni se palpa organomegalias. En las extremidades todos los pulsos se encuentran presentes y de temperatura normal.

Se realizaron los siguientes laboratorios: Hemograma: Hemoglobina 13.8 g/l, hematocrito 40.4%, VCM 91.2 fL, HCM 31.2 pg, RDW 12.30%, plaquetas 290 K/uL, eritrocitos 4.43 M/uL, leucocitos 14.92 K/uL (neutrófilos 92.5%, linfocitos 12.4%, monocitos 4.5%, eosinófilos 1.0%, basófilos 0.20%). Urinario: normal. Bioquímica: LDL 186 mg/dL, HDL 63.40 mg/dL colesterol total 269.20 mg/dL y triglicéridos 98.80 mg/dL electrolitos séricos normales, BUN 13.91 mg/dl, creatinina 0.69 mg/dl, glucosa 110 mg/dl. Se le realiza en emergencia un electrocardiograma (EKG) a la paciente demostrando hipertrofia del ventrículo izquierdo, sin ningún otro tipo de hallazgo patológico.

Se establece que la paciente se encuentra en una crisis hipertensiva tipo urgencia por lo que se comienza su manejo con captopril sublingual de 50 mg, la paciente mantiene valores tensionales elevados pasados los 40 minutos por lo que se decide administrar furosemida 20 mg vía intravenosa y dejar en observación por posibles complicaciones. Luego de 3 horas la paciente normaliza la presión y es referida a consulta de cardiología con diagnóstico de hipertensión.

DISCUSIÓN

Las crisis hipertensivas de tipo urgencia o emergencia son eventos comunes que suelen suceder. Estas se

definirán como un aumento en la presión arterial por encima de 180/110 mmHg, las mismas pueden estar asociadas o no a daño en órganos dianas. (4) Esta paciente antes aparentemente sana comenzó a tener un manejo elevado de la presión arterial que pasó desapercibido por lo que pueden ser meses o años hasta debutar con una crisis hipertensiva que la llevó a emergencias por una sintomatología que no mejoraba. La paciente al tomarse la presión se encontró poseía una presión de 263/182 mmHg, pero sin ningún daño detectable a órganos dianas.

En las urgencias hipertensivas, a pesar de no existir un daño a órganos se considera que los pacientes tienen un alto riesgo de progresar a condiciones donde si exista dicho daño; cómo es un fallo cardíaco congestivo o una enfermedad renal crónica. (5) Lo que conlleva a que se debe tener una respuesta rápida para su identificación y manejo. La cefalea holocraneana tiene cierto nivel de asociación con lo que es la elevación de la presión arterial; sea hipertensión crónica, en el embarazo y/o en crisis hipertensivas. (6).

Por lo que cuando un paciente refiere este tipo presentación de la cefalea se suele correlacionar los antecedentes personales, la edad y el comienzo de este para sospechar o no de una crisis hipertensiva o en su defecto una

elevación inusual de la presión arterial. En esta paciente se sospechó desde el inicio por el antecedente de la presión elevada en consulta de ginecología, los antecedentes sociales de vida sedentaria y de ingesta de alto contenido calórico, por lo que, luego de realizar el procedimiento habitual de la toma de signos vitales y los laboratorios pertinentes se descartó de forma rápida que existiera algún tipo de alteración neurológica, cardíaca y/o renal pero se confirmó el riesgo aumentado presentaba la paciente de sufrir cualquiera de estas en un futuro inmediato.

Al instaurar diagnóstico de urgencia hipertensiva, se debe comenzar tratamiento eligiendo el captopril que es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) de forma sublingual. (7) Este se ha visto tiene un control en las actividades de la angiotensina II provocando una reducción de los niveles de la presión, pero a pesar de esto, se recomienda que si pasado los 20-30 minutos la misma no baja se debe de acudir a una segunda línea de tratamiento. (8).

El captopril tiene menos efectos secundarios que se le han asociados a otros posibles tratamientos como la nifedipina, sin embargo, tiene la misma eficacia y un efecto en la disminución de la frecuencia cardíaca, convirtiéndolo en la primera línea de

manejo. (9) En la paciente, se decidió colocar una dosis de 50mg de captopril sublingual pero no provoco el efecto deseado en la disminución de la presión arterial, por lo que debido a los valores sumamente elevados y el riesgo concomitante de sufrir algún tipo de daño en órgano diana fue decidido cambiar a una segunda línea de tratamiento con un diurético y mantener en observación, ya que la paciente por igual presentaba una hipertrofia del ventrículo izquierdo sugestivo de hipertensión crónica pero que la predisponía a la aparición de arritmias ventriculares y muerte súbita. (10)

La furosemida es un diurético de asa elegido como la segunda línea a tomar en las urgencias hipertensivas. (11). Esta línea dio resultados en la paciente por lo que no tuvo que mantenerse ingresada, sin embargo, si fue derivada con carácter de urgencia a consulta de cardiología para el establecimiento de un tratamiento adecuado y óptimo para la paciente. Lo interesante de este caso es que la paciente no presentaba ninguna sintomatología específica de hipertensión arterial sus niveles de presión arterial se encontraban tan elevados que la misma debuto en emergencia con una presión muy por encima de los límites establecidos como crisis hipertensiva, pero sin ningún daño a órgano diana.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pierin AMG, Flórido CF, Santos JD. Hypertensive crisis: clinical characteristics of patients with hypertensive urgency, emergency and pseudocrisis at a public emergency department. *Einstein (Sao Paulo)* [Internet]. 2019; 17(4): eAO4685.
2. Peixoto AJ. Acute severe hypertension. *NEJM* [Internet]. 2019 9;381: 1843-52.
3. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *AHA* [Internet]. 2020; 75 (6): 1348-1349.
4. Maloberti A, Cassano G, Capsoni N, Gheda S, Magni G, Azin GM, Zacchino M, Rossi A, Campanella C, Beretta ALR, Bellone A, Giannattasio C. Therapeutic Approach to Hypertension Urgencies and Emergencies in the Emergency Room. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018 Jun; 25(2):177-189. [Internet].
5. Williams B, Mancia G, Spiering W. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial [Internet]. *Revespcardiol.org*. 2018 [Internet].
6. Arca KN, Halker Singh RB. The Hypertensive Headache: A Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2019 Mar 14;23(5):30. [Internet].
7. Obied AHH, Ahmed AAE. Evaluation of the clinical outcome of captopril use for hypertensive urgency in Khartoum State's emergency centres. *Afr J Emerg Med.* 2021 Mar;11(1):202-206. [Internet].
8. Marte F, Sankar P, Cassagnol M. Captopril [Internet]. *Nih.gov. StatPearls*; 2022 [Internet].
9. Gemici K, Karakoç Y, Ersoy A, Baran I, Güllülü S, Cordan J. A comparison of safety and efficacy of sublingual captopril with sublingual nifedipine in hypertensive crisis. *International Journal of Angiology* [Internet]. 2011 Apr 24.
10. García LB, Centurión OA. Preventive measures and diagnostic and therapeutic management of arterial hypertension and hypertensive crises. *Revista de salud publica del Paraguay.* 2020 Dec 30;10(2):59–66.
11. Delgado Martín, AE, Sánchez López, J, Muñoz Beltrán, HJ. Manejo de las crisis hipertensivas. *Medicina Integral* [Internet]. 2003 Feb; 41(2):61–9.

Reporte de Caso

Uso de terapia VAC en paciente politraumatizado

Brandon Martínez¹, Laura Batlle¹

¹Estudiante, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud,

Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Email: Laura.a.batlle@gmail.com

RESUMEN

Los pacientes politraumatizados representan un reto terapéutico debido a la alta mortalidad que presentan en la sociedad por la gravedad de sus heridas. Esto ha llevado a que la afección importante de los tejidos y muchas veces la misma complejidad de los procedimientos quirúrgicos para su tratamiento se hayan implementado técnicas como la Terapia Vacuum Assisted Closure, mejor conocida por sus siglas como terapia VAC. Este tipo de terapia presenta una técnica de curación de las heridas más conservadora y efectiva, reduciendo así los riesgos, complicaciones y mortalidad de los pacientes. En el presente artículo, se expone el caso de un paciente politraumatizado, con lesión en miembro inferior izquierdo de tipo herida compleja por aplastamiento y policontusión; El cual evolucionó con excelentes resultados clínicos utilizando el tratamiento con presión negativa de la terapia VAC.

Palabras claves: Terapia de cierre asistido, desgloving, cicatrización, anfractuosa.

ABSTRACT

Polytraumatized patients represent a therapeutic challenge due to the high mortality they present in society due to the severity of their injuries. This has led to the implementation of techniques such as Vacuum Assisted Closure Therapy, better known by its acronym as VAC therapy, due to the significant involvement of the tissues and often the very complexity of the surgical procedures for its treatment. This type of therapy presents a more conservative and effective wound healing technique, thus reducing the risks, complications and mortality of patients. In this article, the case of a polytraumatized patient is presented, with a complex injury to the lower left limb due to crushing and polycontusion; Which evolved with excellent clinical results using the negative pressure treatment of VAC therapy.

Key words: Vacuum Assisted Closure therapy, desgloving, cicatrization, anfractuosa.

INTRODUCCIÓN

Ante la presencia de un traumatismo grave que por igual presente un compromiso vasculonervioso, es importante tanto la manera que se interviene quirúrgicamente como la forma de terapia rehabilitadora que se aplique en los pacientes. Este tipo de lesiones, se suelen recuperar por un conjunto de variables como la urgencia con la que se aborde el problema y el traslado a zonas especializadas para su debido manejo. (1)

La presencia de heridas en la población, sin importar la causa es muy alta, por muchas razones, entre las cuales se encuentran: de origen traumático, procesos vasculares, infecciones, enfermedades de origen sistémicos, y muchas otras, siendo más frecuente encontrar causas de traumas más prevalente en jóvenes, lo que ha incentivado la búsqueda de opciones terapéuticas más factibles y rápidas. (2)

Por este motivo, la aplicación de la terapia de heridas mediante presión negativa, comúnmente denominada terapia VAC, proveniente de las siglas Vacuum Assisted Closure ha ido en aumento su aplicación Durante los últimos diez años, esta técnica ha surgido como una alternativa eficaz que ofrece una cobertura adecuada para heridas de naturaleza compleja. (10). El éxito de este tipo de terapia que se ha propuesto en pacientes de

trauma, Esto fomenta su aplicación en diversos lugares de cirugía en situaciones en las que existe un elevado riesgo de apertura de la herida (dehiscencias) y complicaciones en el proceso de cicatrización. (3)

El tratamiento con VAC es un enfoque menos traumático que promueve la recuperación de las heridas. A través de la colocación de esponjas porosas de poliuretano que se colocan en el lugar de la lesión; y Se conectan mediante un tubo resistente a la compresión a una bomba de vacío y se cubren con un apósito que se adhiere a la piel para que haga un cierre hermético, suministrando presión negativa en la zona ya sea de forma continua o intermitente. (4)

La fuente más temprana de un sistema de uso similar se indica en 1908, cuando se succionaba algunos traumatismos crónicos y posquirúrgicos. Pero un avance funcional sucedió en 1995 cuando la Administración de Alimentos y medicamentos de los Estados Unidos. Mostró su aprobación para este sistema para ser utilizado para pacientes con heridas traumáticas, pie diabético, colgajos y otros tipos de injertos. Pero dos años más tarde dos médicos Argenta y Morykwas, mostraron su primera aplicación documentada en pacientes con pie diabético y sus tipos de úlceras, de esta forma tuvo un positivo ascenso la

utilización de la técnica dándola por segura.

Según González Magaña et al. (5) "No fue hasta 1997 cuando Argenta y Morykwas publicaron su experiencia clínica con el sistema de VAC, el cual emplearon inicialmente en el tratamiento de úlceras por presión y pie diabético, demostrando su efectividad en el manejo de estas patologías".

A continuación, se presenta el caso de un paciente masculino que sufrió una herida por aplastamiento y fricción en miembro inferior izquierdo para quien se decidió como opción terapéutica un degloving del miembro, más terapia VAC para mejorar cicatrización y cirugía plástica.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de masculino de 19 años, sin antecedentes mórbidos conocidos, quien acude vía emergencia, en el Hospital traumatológico Dr. Ney Arias Lora, con historia de haber sido embestido por un vehículo de motor de alta energía ocasionándole herida anfractuosa en miembro inferior izquierdo por el cual se decide ingresar en el centro.

Se niegan antecedentes médicos, alérgicos, quirúrgicos, traumáticos y psicológicos. En cuanto a historia familiar, refiere que ambos padres se encuentran vivos y sanos, se

desconocen patologías a la fecha. Por igual, sus 2 hermanas.

El paciente exhibe falta de la continuidad de la piel en cara posterior de tercio superior de pierna y tercio inferior de muslo izquierdo más pérdida de la continuidad de la piel en cara anterolateral de tercio inferior del tercio ipsilateral.

Por lo tanto, se decide llevar a cirugía para hacer limpieza de la herida y degloving de los tres tercios de la pierna izquierda, procediendo así a colocar el sistema de vacío por terapia VAC para drenar y tratar de ayudar a cicatrizar el tejido de una manera óptima y rápida.

Hallazgos clínicos

Se observa miembro inferior izquierdo asimétrico a expensas de herida anfractuosa en la piel de cara posterior de tercio superior de pierna y tercio inferior de muslo izquierdo, pérdida de continuidad de la piel en cara anterolateral, no edema, pulsos periféricos leves (++) . Presenta lesión vascular. Manejaba los siguientes vitales:

- Temperatura: 37.3 C.
- Peso: 150 libras
- Talla: 172 cm.
- TA: 110/70
- FR: 22 rpm.
- FC: 98 lpm.
- SAT: 98%

Estudios diagnósticos

Se realizó estudio radiográfico, el cual evidencio herida anfractuosa de miembro inferior izquierdo. Por igual, se realizó doppler venoso donde se reportó vena femoral superficial y vena safena magna izquierda con calibre dilatado y cierre tardío de flujo a la maniobra de Valsalva.

De igual forma, venas poplíteas y tibiales dilatadas en su trayecto y conducta espectral de flujo, sin inversión del flujo en maniobras ventilatorias y depresión de los grupos musculares por encima y por debajo de la misma. Por evidente grado de lesión, equipo médico quirúrgico decide técnica de desgloving y posterior terapia VAC para el tratamiento del paciente.

Tratamiento/ seguimiento

Se procedió a realizar un Desgloving del tejido circundante lesionado, el cual abarcaba desde la piel al tejido celular subcutáneo y otras zonas lesionadas. Luego se colocaron las almohadillas de terapia VAC con la intención de hacer el drenaje para ayudar con la cicatrización futura.

En cuanto al tratamiento farmacológico se basó en: cuidados paliativos para el dolor y antipiréticos más antibióticos. Por igual, fue referido al departamento de cirugía plástica para previa evaluación y optar por un trasplante de piel a área

afectada. En cuanto a la Insuficiencia venosa, se le indicó un Doppler de miembros inferiores y fue seguido por cirugía vascular periférica.

Un mes después, debido a favorable evolución del paciente, se decide su egreso del centro con plan de curas ambulatorias, cada 7 días, y posterior evaluación para injerto de piel.

DISCUSIÓN

Hemos evidenciado que, si es efectiva esta técnica, y que en tiempos recientes este tipo de terapia se ha mostrado como una técnica novedosa y vanguardista para el tratamiento de las heridas como en el caso de este paciente, y en muchos casos crónicos. Mostramos su implementación siendo el mismo de un tratamiento poco invasivo que se orienta con presión negativa directamente sobre la lesión y de esta forma favoreciendo la cicatrización en un ambiente más estéril. Este proceso muestra mejoría en la eliminación de fluidos de la herida y tejidos que muestran granulaciones constantes, así evitándose el crecimiento de bacterias en la zona afectada y ayudando en sí con las etapas de cicatrización. (4) Diversos estudios abogan respecto al uso de la terapia VAC y sus beneficios, en distintos pacientes con diferente localización y grado de afectación. De manera que es posible contrastar los resultados con el caso actual.

Un estudio realizado por Yang y col. (6) reporta como el tratamiento con VAC también es eficaz para aproximación de algunas heridas con el fin de disminuir las dimensiones de las lesiones y así adelantar el cierre de la herida de fasciotomía de una forma más homogénea. Lo cual, comprobamos en este caso con la rápida cicatrización y evolución del paciente en cuestión quien un mes posterior al inicio de la terapia pudo destinarse a curas ambulatorias, lo que parecía imposible antes de la aplicación del sistema VAC.

Otro estudio realizado por Rojas et al. (7) encontraron que a al tiempo, tuvieron beneficios impactantes protagonizados por el uso de la terapia en heridas que pueden ser más difícil su curación y revitalización del tejido. Con la terapia VAC se logró una reducción sustancial, del 71.4% en la clínica de la herida en 28 pacientes. He de decir que 20 pacientes le funcionaron de una manera más eficaz. Siendo, de igual forma evidenciado en este estudio, por la favorable evolución del paciente, en una herida de gran complejidad y extensión en miembro inferior izquierdo.

De igual forma, estudios realizados en pacientes pediátricos han demostrado que el uso de terapia VAC hace que las situaciones de procedimientos muy elaborados disminuyan y por ende los

riesgos de los procesos son menores, entre los que se pueden encontrar algunos colgajos que pueden tener microvascularizaciones. Asimismo, demuestra ser especialmente útil en pacientes que presentan múltiples comorbilidades, al contribuir a reducir tanto la necesidad de intervenciones adicionales como la complejidad de los procedimientos requeridos. Lo que condiciona el VAC como una llave altamente valiosa para las pérdidas que conllevan sustancias extensas en pacientes con algún tipo de exposición ósea. Además, se confirma que la presión negativa mejora el retiro de líquido extracelular y el exudado de la zona afecta así mejorando el flujo sanguíneo de la zona por disminuir este riesgo (8,9). Lo que podemos asociar al caso actual, donde se evidenció una alta pérdida de sustancia y una rápida recuperación en el flujo sanguíneo del miembro.

Si bien es cierto, que deben realizarse más estudios respecto al uso de su terapia, se ha demostrado tanto en adultos como en pacientes pediátricos la efectividad del proceso lo que favorece el hecho de que la terapia VAC es una herramienta terapéutica útil para el cuidado de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pérez J. Terapia VAC. En traumatismo grave de pierna izquierda. Hospital central de la

- Defensa Gómez Ulla, Madrid, España. 2011.
2. Maldonado B, Linda N. Comorbilidad y complicaciones en heridas con pérdida de sustancia en miembros inferiores por motocicletas. Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante 2013-2015. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Graduados; 2016.
 3. Gonzalez F. Malagón H. Gerez K. Et al. Uso de sistemas de cierre asistido al vacío (VAC) en heridas quirúrgicas infectadas en región cervicofacial. AMCBM Colegio. Medigraphic. México. 2017. Pg . 40-50.
 4. Brenes P. USO DE TERAPIA VAC (Vacuum assisted closure, Cierre asistido con presión negativa) en cierre de heridas quirúrgicas. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica. Costa Rica. 2011.
 5. González Magaña F, Omar H, Hidalgo M, Patricia Gerez Álvarez K, Paola W, Galván D, et al. Uso de sistemas de cierre asistido al vacío (VAC) en heridas quirúrgicas infectadas en región cervicofacial. Mayo-agosto 2017 13(2):40-50.
 6. Yang C.C. y col.: Vacuum-assisted closure for fasciotomy wounds following compartment syndrome of the leg. J. Surg. Orth. Adv. 2017; 15(1): 19.
 7. Zambrano R, Fernando A, Fuad DR, Garaicoa h. Facultad de ciencias médicas carrera de medicina tema: "Beneficios de la terapia de presión negativa asistida al vacío (VAC) en el manejo de heridas complejas que se presentan en pacientes del Hospital Docente de la Policía Nacional Guayaquil No. 2 desde septiembre 2016 hasta enero 2017".
 8. Blasco M., García L., Hernández A. Martínez J., et al. Uso de terapia de presión negativa en una paciente con isquemia crónica no revascularizable. Enfermería vascular. [Internet] 2020.
 9. Navarro Cecilia J., León Llerena C., Luque López C.. VAC® Therapy in pediatric patient with bone exposition after purpura fulminans. Cir. plást. iberolatinoam. [Internet]. 2018 Dic [citado 2022 Nov 08] ; 37: S59-S63.
 10. Arévalo L. Perez A. Terapia con cierre asistido al vacío en un paciente de 15 años de edad con fascitis necrotizante y gangrena de Fournier. Rev Med Vozandes. [Internet] 2015.



Figura 1. Degloving del paciente más esponjas de absorción de terapia VAC.



Figura 2. Paciente después de aplicar el sellado en vacío.



Figura 3. Paciente en curas ambulatorias, unidad de quemados.



Figura 4. Estado actual del paciente, 4 meses y 12 días después del accidente.

Artículo Original

Conocimientos, actitudes y prácticas sobre la automedicación de antimicrobianos en la población adulta del sector los guandules

Aira Kendra¹, Burgos Nicole¹, Sánchez Gabriela¹

¹Doctora en Medicina, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Email: kendraairac13@gmail.com

RESUMEN

Introducción. En este estudio se determinó cuáles eran los conocimientos, actitudes y prácticas sobre la automedicación de antimicrobianos en la población adulta del sector de Los Guandules.

Métodos. Se realizó un estudio de corte transversal retrospectivo con una muestra a conveniencia en la zona de Los Guandules. La investigación se realizó mediante la aplicación de una encuesta compuesta por 27 preguntas a los comunitarios que cumplieran con los criterios de inclusión. Antes de la realización de la encuesta, los entrevistados fueron debidamente notificados acerca de la naturaleza del estudio mediante la lectura y posterior firma de un consentimiento informado.

Resultados. Un 68.89% de los entrevistados tenían un conocimiento mínimo e insuficiente sobre los antimicrobianos. un 95.6% tiene una actitud incorrecta hacia la automedicación con antimicrobianos, el 55% de la población de bajos ingresos y tenía estudios de básica y secundaria incompletos respondió positivo a esta práctica.

Conclusión. Estos hallazgos proporcionan evidencia de la necesidad de la realización de otras investigaciones concernientes a este tema no solo en la comunidad de Los Guandules sino a nivel nacional.

Palabras claves: automedicación, antibióticos, conocimientos, actitudes, prácticas, comunidad.

ABSTRACT

Introduction. In this study, the knowledge, attitudes and practices regarding self-medication of antimicrobials in the adult population of the Los Guandules sector were determined.

Methods. A retrospective cross-sectional study was carried out with a convenience sample in the Los Guandules area. The research was carried out by applying a survey composed of 27 questions to community members who met the inclusion criteria. Before carrying out the survey, the interviewees were duly notified about the nature of the study by reading and subsequently signing an informed consent.

Results. 68.89% of those interviewed had minimal and insufficient knowledge about antimicrobials. 95.6% have an incorrect attitude towards self-medication with antimicrobials, 55% of the low-income population and had incomplete basic and secondary education responded positively to this practice.

Conclusion. These findings provide evidence of the need to conduct other research concerning this topic not only in the community of Los Guandules but at the national level.

Keywords: self-medication, antibiotics, knowledge, attitudes, practices, community.

INTRODUCCIÓN

El ser humano durante toda su historia ha emprendido la búsqueda de la salud y, por lo tanto, opciones que puedan ayudar a aliviar o desarraigar completamente la enfermedad o sus síntomas.

Esto ha traído, luego de varios siglos, el desarrollo de la farmacología no tan solo como una ciencia, sino como una industria y, como consecuencia de este gran desarrollo, se ha abierto una gran cartelera de opciones, que no solo trae beneficios, más bien que puede representar un arma de doble filo, poniendo en riesgo la vida del paciente cuando un medicamento no es administrado de la forma adecuada. (1).

Tomando en cuenta lo anteriormente descrito, es relevante reconocer el empoderamiento de las personas en cuanto a este tema a través de la automedicación, la cual se define como autoadministración de un medicamento que no haya sido prescrito por un médico (2). Además, se torna más atractivo cuando introducimos un nuevo elemento: los antibióticos y se ha demostrado que el consumo de estos de manera irracional crea una resistencia que más adelante traerá la ineffectividad del tratamiento (3).

Es por esto, que consideramos de suma importancia el estudiar la automedicación de antibióticos en la República Dominicana, pues esta información será útil no solo para determinar la prevalencia del

consumo sino para buscar soluciones efectivas a la problemática en cuestión.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se trató de un estudio de corte transversal retrospectivo, mediante el cual se analizaron los conocimientos, actitudes y prácticas hacia la automedicación de antimicrobianos en la población adulta de la comunidad de los Guandules al año 2019.

Se consideró un estudio transversal porque se realizó una sola medición en el tiempo, de carácter descriptivo.

Universo o población

La población participante del estudio fueron habitantes de la comunidad de los Guandules que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos en este estudio.

Muestra

El tipo de muestra fue conveniencia, para la determinación de los conocimientos, actitudes y prácticas hacia la automedicación de antimicrobianos, la cual nos permitió seleccionar a aquellos residentes de los Guandules que aceptaron formar parte del estudio y que cumplieron con los criterios de inclusión.

Este tipo de muestreo nos permitió seleccionar individuos cuya localización era accesible, y que no

presentará riesgos físicos ni emocionales a los entrevistadores.

Criterios de inclusión y de exclusión

Para la realización de la investigación de manera satisfactoria, se tomaron en cuenta diferentes criterios de inclusión y de exclusión que son descritos a continuación:

Criterios de inclusión

- a) Población adulta (mayor de 18 años).
- b) Participación voluntaria.
- c) Personas de ambos sexos.
- d) Dominio del idioma español.
- e) Residente en el sector de los Guandules.

Criterios de exclusión

- a) Personas que decidan no continuar con la entrevista
- b) Aquellos que no acepten el consentimiento informado después de terminar la entrevista
- c) Personas que se nieguen a contestar preguntas del formulario
- d) Aquellos que muestran dificultad para cooperar durante el proceso de recolección de información.

Instrumentos de recolección de información

A través de una revisión bibliográfica de investigaciones anteriores se identificaron algunas preguntas que forman parte de nuestro instrumento, que fueron adaptadas para la

comunidad a la que se dirige el estudio (5)(6)(7)(8)(9). Además, a través de un asesoramiento de expertos en el área de la salud residentes en esta zona fueron agregados aquellos antibióticos que son de venta libre en los colmados de la comunidad. Por último, se agregaron interrogantes que puedan dar respuesta a los objetivos anteriormente planteados.

El instrumento utilizado para la recolección de datos es una encuesta que será implementada tipo entrevista. La encuesta consta de diferentes secciones las cuales se han dividido en: datos generales, conocimientos sobre el uso de antimicrobianos, actitudes sobre el uso de antimicrobianos y prácticas sobre el uso de antimicrobianos que servirán para el análisis posterior.

Consideraciones Éticas

El presente estudio fue sometido a la revisión del Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud (COBEFACS) de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, cuya aprobación fue el requisito para el inicio de la recolección de datos que luego fueron analizados en esta investigación.

El estudio no atentó contra la dignidad humana de los participantes y los datos recopilados fueron manejados con confidencialidad a través de una codificación específica de cada

entrevistado utilizando las iniciales de su primer nombre, primer apellido y edad.

Los mismos tuvieron un consentimiento informado mediante el cual el entrevistado autorizó participar libremente del estudio.

La recolección de información no implicó ningún contacto directo con elementos biológicos, fisiológicas o sociales, por lo que cumple con los principios universales de bioética que son la autonomía, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia.

Por lo anteriormente descrito nuestro estudio cumplió con el artículo 33 del capítulo VI de la ley General de Salud Ley 42-01 de la República Dominicana ya que el mismo promueve la prevención de la salud, así como también la capacitación de investigaciones en salud.

Los formularios fueron guardados en el departamento de archivos de la escuela de medicina de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra para revisión por las autoridades competentes luego de haber concluido la investigación.

RESULTADOS

Podemos interpretar que la causa más común para automedicarse con antibióticos es la comodidad, los entrevistados decían que era más

cómodo comprarlos en la farmacia u obtenerlos de un familiar que tener que dar largos viajes al médico. También porque era más rápido que ir, obtener una cita y esperar a la consulta del doctor. La segunda razón es que les había pasado antes y simplemente tomaban lo mismo que le habían recetado. (Gráfico 1).

En cuanto al conocimiento sobre su uso el 42% identificó las infecciones bacterianas como una causa para el uso de antimicrobianos, el 32% considera que los procesos gripales deben ser tratados con antimicrobianos, un 20% afirmó que el dolor de cabeza es una indicación para el uso de antimicrobianos, y finalmente un 6% manifestó que deben ser utilizados para el tratamiento del dengue. (Gráfico 2)

Los entrevistados identificaron como antimicrobianos 84.40% Ampicilina, 88.90% Amoxicilina, Penicilina 84.40%, Eritromicina 60%, Azitromicina 64.4%, Se evidencia, además, como los entrevistados identificaron el acetaminofén 40% y el ibuprofeno 44.40% como antimicrobianos de forma errónea. (Gráfico 3) De acuerdo con el gráfico, el antibiótico más usado por los participantes masculinos es la ampicilina y corresponde a un 62.5%. Este fármaco es seguido por la penicilina con un 12.5%. Por su parte, el antibiótico más usado por el género

femenino es la amoxicilina con un 48.65% seguido por la ampicilina.

Se reportó que un 73.3% de la población consume antibióticos por decisión propia y un 8.9% lo hace de forma ocasional y que un 52.27% de la población entrevistada afirma volver a tomar los mismos antibióticos si tiene los mismos síntomas de una experiencia anterior, un 9.09% de la población entrevistada afirma que lo hace de forma ocasional y un 38.64% niega esta práctica. De acuerdo con la información del gráfico se puede afirmar que solo un 38.64% tuvo una práctica adecuada frente al consumo de antibióticos.

Se evidenció que un 38% de la población entrevistada utiliza la dosificación proporcionada por un médico en el pasado al momento de determinar la dosis de antibióticos al momento de automedicarse. De las categorías restantes, un 22% refiere guiarse de las recomendaciones de la farmacia, un 13% sigue las recomendaciones de un familiar, un 7% no especifica que método utiliza para la determinación de la dosis y un 20% refiere utilizar otra forma para determinar la dosis. Ninguno de los entrevistados refiere el internet como fuente para la determinación de la dosis. (Gráfico 4)

No solo se evidenció la práctica de automedicación, sino que también en

comunidades como Los guandules se pueden adquirir antimicrobianos en locales no aptos ni certificados para su venta. Un 60% de la población adquiere los antibióticos en la farmacia mientras que un 13% lo adquiere en el colmado o la farmacia y un 9% siempre lo adquiere en el colmado. El porcentaje restante, 16%, refiere utilizar la farmacia, el colmado, la botica, fármacos que estaban en su casa y la UNAP como fuente para la obtención de los antibióticos. (Tabla 1)

Dentro de los resultados también salió a relucir una vinculación entre el grado de educación y esta práctica, un 73.33% de la población afirma haber consumido antibióticos por decisión propia siendo los entrevistados con una educación secundaria completa e incompleta los que más incurrieron esta práctica. Un 8.89 de la población refirió un consumo ocasional de los antibióticos sin receta. Mientras que un 17.78% refirió no hacerlo por decisión propia. (Gráfico 6)

DISCUSIÓN

El uso irracional de antibióticos es uno de los principales factores que promueven al desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos. En un estudio realizado en el 2018 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se detalló que el 50% de la incidencia de la resistencia antimicrobiana se debe al uso inapropiado de los antibióticos. Las

razones que conllevan a las personas a utilizar por su propia cuenta los antibióticos pueden ir desde dificultad para acceder al sistema de salud como simplemente decisión propia. (4)

En una investigación llevada a cabo en Arabia Saudita en el 2018 por Sultan Alghadeer, se estimó que el 52.10% de la población en estudio se automedica porque en el pasado le habían recetado antibióticos para los mismos síntomas que presenta ahora (es decir, tenía una prescripción previa), el 36% porque no considera que la enfermedad es seria y el 22.30% por falta de tiempo para ir a consulta. (61) En el presente estudio, se evidenció que una de las principales razones para automedicarse con antibióticos es la dificultad para acceder al sistema de salud y el tiempo de espera para obtener una cita con un médico 28.9%, y en segundo lugar tener una prescripción previa del antibiótico con un 20%.

Otro de los hallazgos fue que la mayoría de los encuestados (68.89%) tiene un conocimiento inadecuado sobre los antimicrobianos, coincidiendo con los resultados de un estudio realizado en una comunidad de Malasia por Irawati y Co en el año 2019, donde una la muestra de 22 entrevistados no comprendía el significado del concepto “antibiótico” (10).

A pesar de que el 91% de los participantes del presente estudio ha escuchado hablar de los antibióticos, un 62% no logró determinar específicamente para que se utilizan los mismos. Un 42% considera que se utilizaban para las infecciones bacterianas. Sin embargo, asumen que de la misma manera se podían utilizar para procesos virales como la gripe (32%), y para el dolor de cabeza (20%). Resultados similares nuestros hallazgos a los de Gualano y Co en 2017, donde de los 24 estudios que fueron revisados sistemáticamente se determinó que el 53.3% de la población consideraba que los antibióticos pueden ser utilizados para tratar virus. (18)

De la misma manera, los hallazgos de la presente investigación en la comunidad de Los Guandules se alinean a estudios internacionales con respecto al uso de los antimicrobianos que han tenido similares resultados, como es el caso de los hallazgos de Barranzuel en el año 2017 en Perú donde se encontró que sólo el 17.9% respondió de manera correcta diciendo que es un medicamento para tratar infecciones(14) y los de Mate I y Co en 2019 en Mozambique, donde más de la mitad, es decir un 52.4% tenían un conocimiento pobre sobre los antibióticos (11).

También caben resaltar el estudio realizado en Etiopía en el año 2018

donde Jifar y Ayele determinaron que el 83% de los encuestados consideraba que los antimicrobianos eran utilizados para tratar la gripe (12). Al igual que un estudio realizado en Polonia en el año 2017 por Mazińska B y Co en el cual un 40% de los encuestados consideraba que se utilizaban para la gripe y 60% para los virus. (13)

Al contrario de otros países, los cuales sí tienen un conocimiento de los antimicrobianos y de su uso adecuado, como Rumanía, donde en 2017, Irawati et al determinaron que el 62% los entrevistados tenían conocimientos sobre los antibióticos y sus usos para las infecciones bacterianas (15), Serbia donde Horvat y Tomas en el mismo año encontraron que el 98.20% de los encuestados afirmó que el tratamiento con antibióticos debe iniciarse después de una visita al médico y de recibir una receta.(16) y en Nepal en el que Robinson S y Co en el año 2019 hallaron que los encuestados tenían un conocimiento adecuado sobre los antibióticos (17).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que es de suma relevancia dar a conocer que este mismo entorno de desconocimiento y malentendidos se ha convertido en una preocupación de alcance mundial, como evidencia una encuesta internacional que demuestra que hay confusión entre las personas con

respecto a los antibióticos y a sus usos. En dicha encuesta 64% entiende que los antibióticos pueden usarse para tratar los resfriados y la gripe, a pesar de que no tienen ningún efecto en los virus de la gripe. (19)

Dentro del acápite de identificación farmacológica la amoxicilina fue reconocida por los encuestado en un 88%, tomando el primer lugar. Esta seguida por la ampicilina junto con la penicilina en un 84% tomando el segundo lugar. Siendo la amoxicilina el antibiótico más identificado al igual que en un estudio realizado por Barranzuel en el año 2017 en Perú en donde este fármaco representó un 36.4% (14). A diferencia de un estudio transversal realizado por Nepal y Co. en el año 2019 donde solo el 30% de los entrevistados identificó la amoxicilina como un antibiótico y dentro de ese mismo estudio un 71% sabía que el paracetamol no es un antibiótico (17)

Es preciso destacar este dato debido a que, en la comunidad encuestada en nuestra investigación, se identificó tanto el ibuprofeno como el acetaminofén como si los mismos fueran antibióticos en un 44 y 40 por ciento respectivamente. Este dato hace pensar en la posibilidad de que el concepto de “antibiótico” puede estar siendo confundido con el de “medicamento” en la comunidad. Con respecto a la automedicación, el 68% conoce el significado de ésta y el

48% considera que la misma no es una práctica segura. No obstante, un 88% de los entrevistados afirmó haber utilizado antibióticos sin la prescripción de un médico, opuesto a los hallazgos de Mate y Co en el 2019, en un estudio transversal realizado en Mozambique donde solamente el 20% ha utilizado antibióticos sin receta. (11)

El término de “efecto adverso” es desconocido por el 48.89% de la población, inverso al estudio realizado por Nepal y Co. donde el 70% de los entrevistados conocían los efectos adversos que pueden ser provocados por el uso de estos fármacos. (17)

Este estudio reveló que un 64.44% de la población consumió antibióticos por la menos una vez durante el último mes. Coincidiendo estos hallazgos con estudios internacionales como el realizado por Jifar y Ayele en 2018 en la zona este de Etiopia donde se encontró que un 79% de los entrevistados había utilizado antibióticos por lo menos una vez. (12)

Esta investigación concluye que el antibiótico más frecuente fue la amoxicilina en un 40%, hallazgos que se corresponden con los expuestos por Barranzuel en su investigación realizada en Perú en el 2017. (14)

Un 88.89% de la población afirma haber consumido antibióticos sin la prescripción de un médico. Este

hallazgo es significativamente más alto que los encontrados en otros estudios como aquel realizado en la ciudad de Maputo en Mozambique que fue de un 20.9% solamente. Esto nos evidencia la problemática de como a pesar de ser fármacos que requieren recetas en nuestros países los mismos se dispensan indiscriminadamente haciendo que la problemática crezca aún más. (3)

En los diversos estudios que se han realizado a nivel mundial, la automedicación no se ha visto como característica única de una sola población en el aspecto socioeconómico ni educativo, si no, que todas las poblaciones desde de bajo ingreso hasta alto, y de no escolaridad hasta especialistas practican la automedicación. En un estudio realizado en el 2018 en Arabia Saudita por Sultan Alghadeer, el 60% de la población que se automedicaba era de bajo ingreso, y el 32.3% pertenecía a clase media. (17)

En otra investigación llevada a cabo en Polonia, Europa en el 2017 por Mazińska B, el 52.2% de la población que se automedicaba era empleados, y el 7% no tenía empleo. (13) En nuestro estudio solo valoramos la población de la comunidad de Los Guandules que demográficamente es pobre, pero dentro de ella comparamos la práctica según el sueldo mínimo y como esto cubre la canasta básica. Encontramos

que el 55% de las personas que ganaban menos del sueldo mínimo se automedican, y solo el 8% de los que ganaban más practicaban esto. En general podemos ver cómo el 73% de esta población de bajos recursos se automedica con antibióticos, en comparación al porcentaje de los otros estudios.

Este estudio pionero realizado en la comunidad de Los Guandules sienta la base de una línea de investigación con respecto al conocimiento, actitudes y prácticas de la mismo con respecto al uso de antibióticos y ha mostrado resultados alarmantes sobre los conocimientos de la población en cuestión hacia esta práctica que cada día se vuelve más común y en la cual se subestiman sus consecuencias.

Estos hallazgos proporcionan evidencia de la necesidad de la realización de otras investigaciones concernientes a este tema no solo en la comunidad de Los Guandules sino a nivel nacional, puesto que esta riesgosa práctica puede terminar en la resistencia a antimicrobianos, siendo esta condición una crisis mundial a la que los gobiernos y organismos internacionales han declarado como uno de los principales retos para la salud pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Arias Rebatet G, Katzung B, Trevor A. Farmacología básica y clínica. México, D.F. [etc.]: McGraw Hill; 2016.
2. Home - MeSH - NCBI- Self-medication [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2019
3. Moise K, Bernard JJ, Henrys JH. Evaluation of antibiotic self-medication among outpatients of the state university hospital of Port-Au-Prince, Haiti: a cross-sectional study. *Pan Afr Med Journal*, Published 2017 Sep doi:10.11604/pamj.2017.28.4.12589
4. WHO. Resistencia a los antibióticos [Internet]. Who.int. 2018.
5. Guerrero S, Raigoza M. Conocimientos, actitudes y practicas acerca de antibióticos por parte de la población adulta del barrio Nuevo Kennedy, Bogotá, primer semestre, 2009 [Grado]. Pontificia Universidad Javeriana; 2009.
- 6 González Ponc F. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre el uso de antibióticos y la resistencia antimicrobiana en pacientes y médicos de centros de salud de atención primaria de Lima norte, 2014-2015 [Internet]. Repositorio.upch.edu.pe. 2015.
7. Jaramillo Jaramillo S, Tintin Criollo S. Conocimientos, actitudes y prácticas del uso de antibióticos en los estudiantes de la escuela de medicina y bioquímica- farmacia de la Universidad de Cuenca periodo 2012-2013 [Internet]. Dspace.ucuenca.edu.ec. 2013
8. Marquez Duran D, Mayancela Mayancela B. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre automedicación con antibióticos en trabajadoras sexuales que acuden a la fundación “mujer solidaridad”. CUENCA 2017 [Internet]. Dspace.ucuenca.edu.ec. 2017
9. Irawati L, Alrasheedy A, Hassali M, Saleem F. Low-income community knowledge, attitudes and perceptions regarding antibiotics and antibiotic resistance in Jelutong District, Penang, Malaysia: a qualitative study. 2019
10. Mate I, Come CE, Gonçalves MP, Cliff J, Gudo ES. Knowledge, attitudes and practices regarding antibiotic use in Maputo City, Mozambique. *PLoS One*. 2019;14(8): e0221452. Published 2019 Aug 22.
11. Jifar A, Ayele Y. Assessment of Knowledge, Attitude, and Practice toward Antibiotic Use among Harar City and Its Surrounding Community, Eastern Ethiopia. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2018; 2018:8492740
12. Mazińska B, Strużycka I, Hryniewicz W. Surveys of public knowledge and attitudes with regard to antibiotics in Poland: Did the European Antibiotic Awareness Day campaigns change attitudes? *PLoS One*. 2017;12(2): e0172146
13. Miranda Barranzuel J. Nivel de conocimientos sobre el adecuado uso de antibióticos en la población adulta del centro poblado de Lancones. [Internet]. 200.48.38.121. 2017.
14. Irawati L, Alrasheedy A, Hassali M, Saleem F. Low-income community knowledge, attitudes and perceptions regarding antibiotics and antibiotic resistance in Jelutong District, Penang, Malaysia: a qualitative study. *BMC Public Health*. 2019 Oct 15;19(1):1292.
15. Horvat OJ, Tomas AD, Paut Kusturica MM, et al. Is the level of knowledge a predictor of rational antibiotic use in Serbia? *PLoS One*.

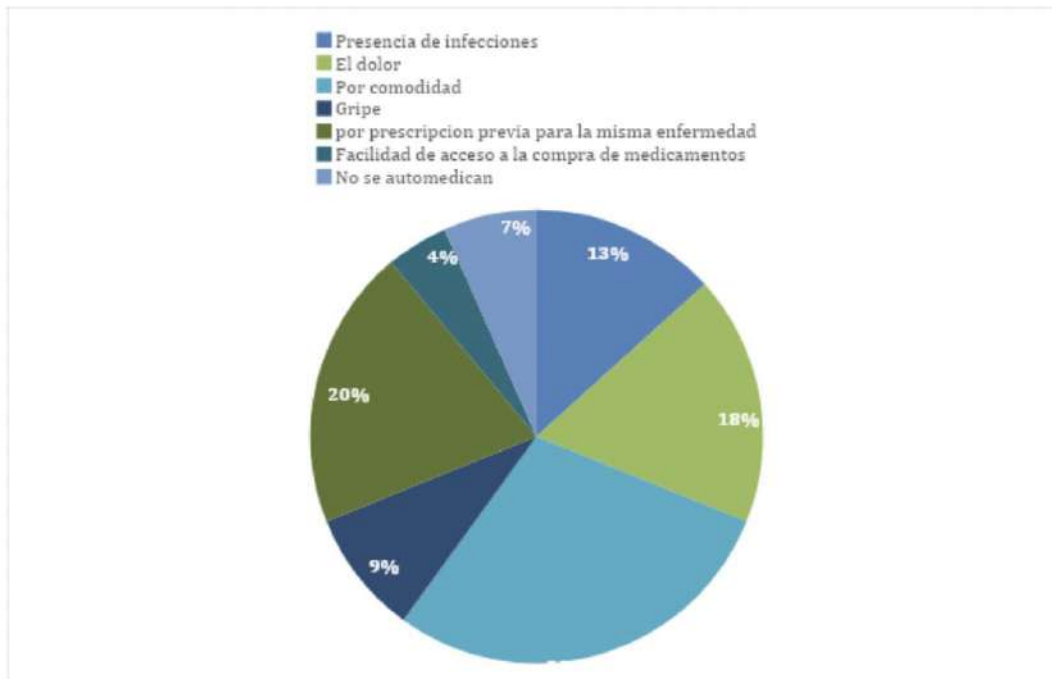
2017;12(7):e0180799. Published 2017 Jul 10.

16. WHO. Encuesta en varios países de la OMS muestra los malentendidos generalizados del público acerca de la resistencia a los antibióticos [Internet]. Who.int. 2015.

17. Alghadeer S. Self-medication with antibiotics in Saudi Arabia. [Internet]. Saudi Arabia: Saudi pharmaceutical journal; 2018.

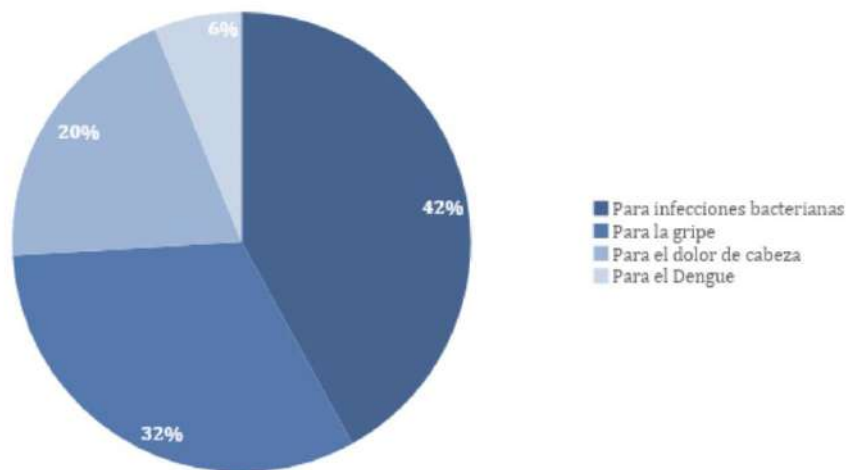
Tablas y gráficos

Gráfico 1. Causas de automedicación



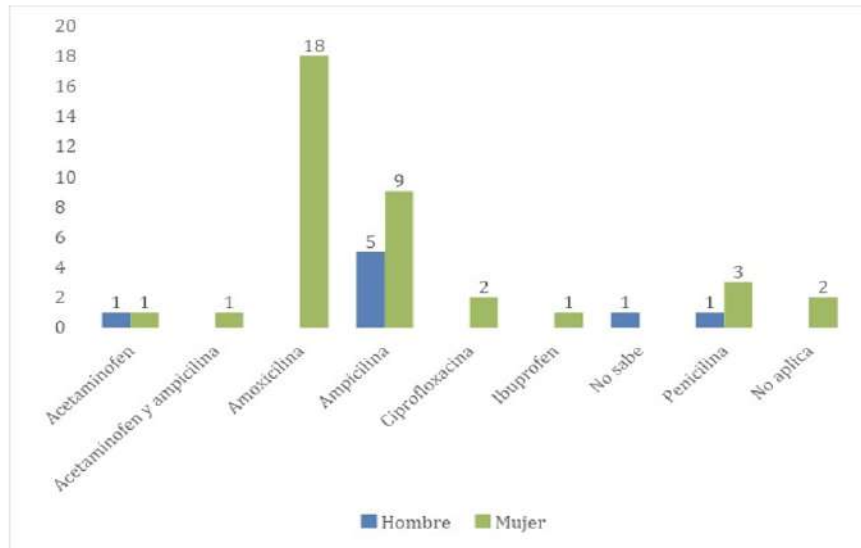
Fuente: Encuesta CAP sobre antimicrobianos en la población adulta del sector de Los Guandules.

Gráfico 2. Conocimiento sobre uso de antimicrobianos



Fuente: Encuesta CAP sobre antimicrobianos en la población adulta del sector de Los Guandules.

Gráfico 3. Fármacos y antibióticos más utilizados



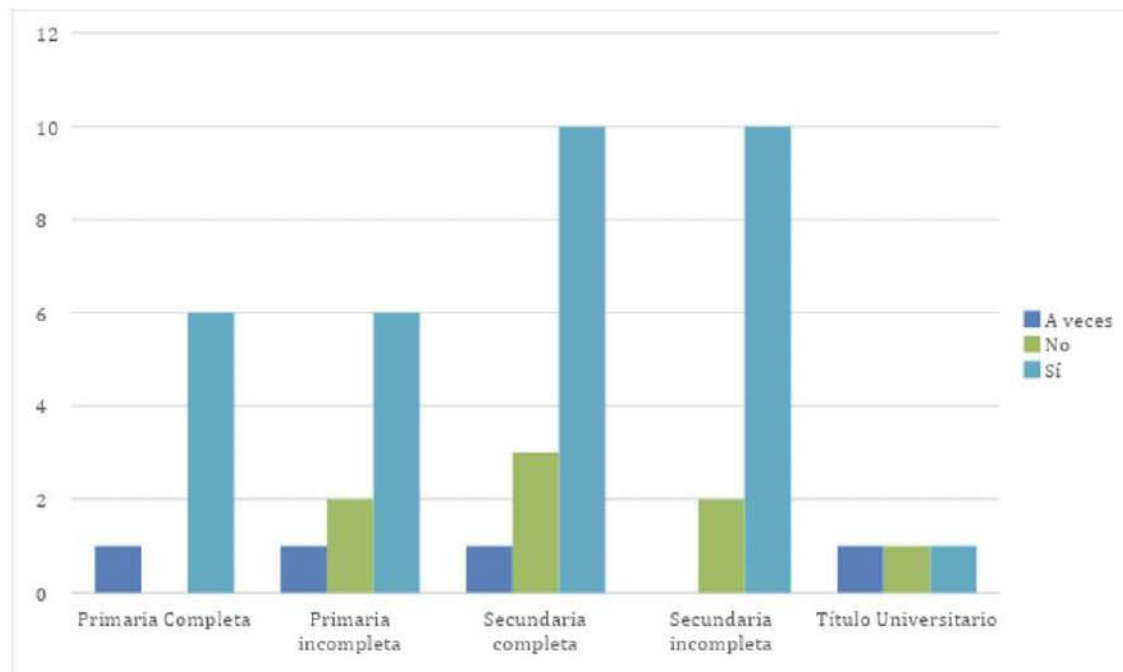
Fuente: Encuesta CAP sobre antimicrobianos en la población adulta del sector de Los Guandules.

Gráfico 4. Determinación de la dosis por parte de la población entrevistada de Los Guandules al momento de tomar antibióticos



Fuente: Encuesta CAP sobre antimicrobianos en la población adulta del sector de Los Guandules.

Gráfico 5. Relación del consumo de antibiótico con nivel educativo



Fuente: Encuesta CAP sobre antimicrobianos en la población adulta del sector de Los Guandules.

Tabla 1. Lugar de adquisición de los antibióticos

	¿Dónde adquiere los antibióticos?	
	Frecuencia	Porcentaje
Colmado	4	9
Colmado, mercado	1	2
Estaban en su casa	1	2
Farmacia	27	60
Farmacia, colmado	6	13
Farmacia, colmado, botica	1	2
Farmacia, colmado, botica	1	2
Farmacia, colmado, estaban en su casa, un amigo o familiar	1	2
Farmacia, estaban en su casa	1	2
Farmacia, estaban en su casa, un amigo o familiar, UNAP	1	2
Farmacia, un amigo o familiar	1	2
Total, general	45	100

Artículo Original

Recaídas en niños con leucemia linfoide aguda atendidos en el Hospital Infantil Regional Universitario Dr. Arturo Grullón

Cabreja K¹, Batista L¹, Reyes M¹, Gil M²

¹Doctor en Medicina, Egresado de la Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Email: karlacabreja98@gmail.com

²Hematóloga, profesora, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.

RESUMEN

Introducción. La leucemia linfoide aguda (LLA) es conocida por ser uno de los cánceres más frecuentes en pacientes pediátricos. Los tratamientos han mejorado la sobrevida, sin embargo, las recaídas representan una causa importante para el fracaso de este.

Objetivo. Este estudio determinó las características clínico-epidemiológicas de las recaídas en los niños con leucemia linfoide aguda atendidos en el Hospital Infantil Regional Universitario Doctor Arturo Grullón periodo de enero del 2012 a enero del 2021.

Métodos y técnicas. Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en Santiago de Los Caballeros en el periodo de enero del 2012 a enero del 2021.

Resultados. No hubo diferencias entre los sexos, pero un 50% de estos pertenecían al grupo etario de 1-6 años y un 60% eran provenientes de una zona rural. El inmunofenotipo más común fue el tipo B (90%) con un grupo pronóstico inicial más frecuente de riesgo estándar y de aparición temprana (60%). La localización de recaída más común fue la medular (70%) y de las extramedulares en su mayoría fueron en el Sistema Nervioso. La totalidad de los pacientes recibieron poliquimioterapia. Al momento de la última visita el 60% había fallecido por progresión de la enfermedad. Mayor porcentaje de supervivencia en grupo inicial de riesgo estándar (50%).

Conclusiones. Las recaídas de LLA afectan de manera significativa el pronóstico de dichos pacientes. Este es el primer estudio en República Dominicana realizado sobre el tema, marcando el inicio de la publicación de datos actualizados sobre la situación de recaídas de leucemia linfoide aguda en niños. El análisis descriptivo de características clínico-epidemiológicas corroboran con la mayoría de los resultados obtenidos por otras investigaciones realizadas a nivel internacional.

Palabras clave. Leucemia linfoide aguda, recaídas, pacientes pediátricos

ABSTRACT

Introduction. Acute lymphoid leukemia (ALL) is known to be one of the most frequent cancers in pediatric patients. Treatments have improved survival, however, relapses represent an important cause of treatment failure.

Objective. This study determined the clinical-epidemiological characteristics of relapses in children with acute lymphoid leukemia treated at the Doctor Arturo Grullón Regional University Children's Hospital from January 2012 to January 2021.

Methods and techniques. An observational, descriptive and cross-sectional study was carried out in Santiago de Los Caballeros from January 2012 to January 2021.

Results. There were no differences between the sexes, but 50% of these belonged to the age group of 1-6 years and 60% were from a rural area. The most common immunophenotype was type B (90%) with a more frequent initial prognostic group of standard risk and early onset (60%). The most common location of relapse was the spinal cord (70%) and of the extramedullary ones, the majority were in the Nervous System. All patients received polychemotherapy. At the time of the last visit, 60% had died due to disease progression. Greater percentage of survival in the initial standard risk group (50%).

Conclusions. ALL relapses significantly affect the prognosis of these patients. This is the first study carried out in the Dominican Republic on the subject, marking the beginning of the publication of updated data on the situation of relapses of acute lymphoid leukemia in children. The descriptive analysis of clinical-epidemiological characteristics corroborates with most of the results obtained by other investigations carried out at the international level.

Keywords. Acute lymphoid leukemia, relapses, pediatric patients

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es una patología en las de la línea linfocítica con un marcado exceso de linfocitos (1). Se puede dar tanto en células B como en las T, o mixto. Entre las leucemias, es la más frecuente, con un predominio en el sexo masculino con un porcentaje entre el 61%- 84% en niños y un 57%- 82% en niñas por país representativo a nivel mundial (2).

Además, las mayores tasas son de niños con una edad que oscila entre 0 a 4 años (2).

A pesar de que los tratamientos disponibles han mejorado la supervivencia, las recaídas constituyen una causante importante en el fracaso de la terapia y evolución de los pacientes; siendo la razón principal del fracaso del tratamiento en la leucemia linfocítica aguda pediátrica (3). De todos los pacientes pediátricos con esta enfermedad, es de esperarse que el 5-20% haga una recaída (4).

La recaída de esta patología afecta la supervivencia de estos pacientes, de igual manera, hay otros factores que influyen sobre la supervivencia y el

tratamiento, como: sitio de la recaída, tiempo y la fase del tratamiento en que se encuentren (4). La mayor incidencia de esta enfermedad se describe durante el tratamiento o en los dos primeros años de finalizado el mismo. El sitio de mayor recaída es la médula ósea, de forma aislada o combinada con la afectación de sitios santuarios para la LLA, como el SNC y los testículos en los varones (5). Entre los factores de mayor impacto sobre el pronóstico de la leucemia linfocítica aguda se pueden encontrar alteraciones genéticas (6).

Asimismo, la edad, donde aquellos pacientes que son considerados como pacientes de alto riesgo son los niños que tienen menos de un año y aquellos por encima de los 10 años, necesitando un tratamiento mucho más agresivo con el fin de tener buenos resultados. Por otro lado, otro factor que se debe de tomar en cuenta es el sexo. Al realizar una comparación con el sexo masculino, el femenino tiene mejor pronóstico que el masculino, debido a las recaídas en los testículos, lo cual presenta mayor riesgo de recaída (7). Los pacientes que tienen recuento elevados de los glóbulos blancos son clasificados como pacientes de alto riesgo.

Además, la sobrevida globalmente no supera el 50% a pesar de los tratamientos para la recaída basados en una quimioterapia intensiva y

trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (5). Gran parte de estos pacientes que recaen presentan altas tasa de mortalidad sin importar la quimio-radioterapia, necesitando nuevos protocolos de tratamiento. De igual manera, un ensayo clínico dentro de esta población colaboradora con la finalidad de estandarizar, autenticar y mejorar los resultados. En la República Dominicana la LLA es la malignidad más diagnosticada en niños, sin embargo, no existen publicaciones oficiales sobre las recaídas de esta enfermedad (8).

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal con el objetivo de describir las características clínico-epidemiológicas de las recaídas en los niños con leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Infantil Regional Universitario Doctor Arturo Grullón en el periodo de enero del 2012 a enero del 2021.

MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, descriptivo de corte transversal desde enero del 2012 hasta enero del 2021 en el Hospital Infantil Regional Universitario Doctor Arturo Grullón. Se contó con una población de 10 pacientes, donde dichos expedientes contaron con la información mínima necesaria de acuerdo con los criterios de inclusión (Tabla-1).

Las variables estudiadas fueron: sexo (masculino y femenino), edad (1-6, 7-12, 13-18 años), zona de procedencia (rural y urbana), inmunofenotipo (B, T e híbrida), grupo pronóstico inicial (riesgo estándar, intermedio y alto), tiempo de aparición de la recaída (temprana, intermedia, tardía), localización de la recaída (medular, extramedular y medular combinada), tipo de recaída extramedular (testicular, riñones, ovarios, ojos, piel, tejido subcutáneo, pulmones, páncreas y otros), recibió tratamiento (sí y no), tipo de tratamiento (poliquimioterapia y tratamiento paliativo), estado al momento de última visita (vivo en remisión, vivo en recaída y fallecido), causa de muerte (progresión, sepsis, hemorragias y otras), fecha de diagnóstico y fecha de última consulta.

La recolección de los datos se llevó a cabo utilizando una planilla que se completó con los datos obtenidos de los registros médicos de la población de interés en el servicio de oncohematología del Hospital Infantil Regional Universitario Dr. Arturo Grullón. Se llevó a cabo mediante la plataforma Google Forms. En general, el instrumento constaba de 4 páginas, 2 secciones, y 14 preguntas. El instrumento fue validado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud (COBE FACS).

El procedimiento de recolección de información en el presente estudio se

realizó a través de una base de datos proporcionada por la sala de oncohematología del Hospital Infantil Regional Universitario Dr. Arturo Grullón. Esta base de datos proporcionó el número de registro de cada paciente con LLA diagnosticados y tratados en esta unidad. Una vez obtenida esta información, se procedió a recopilar la información de los récords.

Luego de recolectar la información primaria mediante la base de datos proporcionada por el Hospital Infantil Universitario Dr. Arturo Grullón basados en las historias clínicas de pacientes pediátricos con recaída de LLA en el período de enero del 2012 a enero del 2021, se importó la información correspondiente a cada formulario en una base de datos creada en Microsoft Office Excel 2019. Esta información fue introducida en Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 26.0 para analizar los datos.

A partir de la base de datos de los pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda con recaída del Hospital Infantil Universitario Dr. Arturo Grullón se analizaron las variables cualitativas antes mencionadas de manera descriptiva y se mostraron en tablas visualizando los distintos porcentajes y frecuencias. Utilizando las variables de fecha de diagnóstico y fecha última consulta se

calculó el tiempo transcurrido en meses entre estas. Luego se procedió a realizar la prueba de Kolmogorov-Smirnov y, acorde a un valor de P no normal, se calculó la mediana y rango intercuartil del tiempo de seguimiento en meses. Finalmente, se calculó la supervivencia mediante el método de Kaplan Meier con: meses entre fecha de diagnóstico y fecha última consulta, estado al momento de la última visita y grupo pronóstico inicial.

Para la realización de la investigación los autores hicieron un análisis sobre la Declaración de Helsinki del 2013 y el informe de Belmont, con la finalidad de tomar en cuenta sus principios éticos. A pesar de que no existirá contacto directo con los pacientes sino con los registros médicos, se necesitó una carta de aprobación de la institución para acceder a la información, la cual se manejó de forma se confidencial, con fines de investigación y para futuras publicaciones médicas. Se respetaron en todo momento los siguientes principios éticos: beneficencia (los resultados encontrados ampliaron el conocimiento de epidemiología local de las recaídas de LLA), justicia (todos los pacientes tuvieron igualdad de oportunidades para participar en la investigación) y no maleficencia (no se realizó ningún procedimiento que pueda perjudicar al paciente).

RESULTADOS

La población analizada en esta investigación consistió en 10 pacientes en recaída de leucemia linfocítica aguda, donde no hubo muestra debido a que se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en la unidad de oncohematología del Hospital Infantil Regional Universitario Dr. Arturo Grullón. Se hizo un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas de la población estudiada (tabla-2) donde se evidenció que no hubo diferencias entre los sexos en pacientes con recaída, pero estas si fueron más frecuentes en pacientes entre el grupo etario de 1-6 años (50%) y provenientes de una zona rural (60%).

Se elaboró una tabla con el propósito de comparar la frecuencia y porcentaje de las características clínicas y hematológicas de las recaídas de leucemia linfocítica aguda en los niños (tabla-3), donde se encontró que el inmunofenotipo más común es el B (90%). De igual manera, el grupo de riesgo inicial más incidente fue el de riesgo estándar (40%) y el tiempo de aparición de recaída con mayor frecuencia fue temprana (60%). En cuanto a la localización de la recaída, la medular se presentó en un 70% , mientras que la extramedular solamente en un 30% donde la más común fue la del Sistema Nervioso. En esta población no se evidenció recaída

en: riñones, ovarios, ojos, piel, tejido subcutáneo, pulmones, páncreas y otros. Todos los pacientes con recaída fueron tratados, donde solo el 10% recibió tratamiento paliativo y el porcentaje restante recibió poliquimioterapia. Por último, el 60% de los pacientes en recaída al momento de la última visita habían fallecido principalmente por progresión de la enfermedad.

Para la cantidad de meses transcurridos entre la fecha de diagnóstico y última consulta se hizo una Prueba de Kolmogorov-Smirnov con la finalidad de valorar la normalidad de dicha variable, donde se obtuvo un valor de $P=0.025$, por lo que la variable es no normal y calculó la mediana que es de 18.25 meses {RI=45.4}.

Para calcular la supervivencia se utilizó Kaplan Meier (tabla-4 y gráfica-1) . Como "hora" se utilizaron los meses entre la fecha de diagnóstico y la fecha última consulta, como "estado" el estado al momento de la última visita, el "evento" como fallecido y como "factor" el grupo pronóstico inicial. Como se visualiza en la tabla-4 y gráfica-1 se encontró una supervivencia de un 50% en el grupo de riesgo estándar a partir de los 34.3 meses desde la fecha de diagnóstico y la fecha última consulta, de un 0% en el grupo de riesgo intermedio a partir de los 65.0 meses y

de un 0% en el grupo de riesgo alto a partir de los 18.1 meses. Se debe tener en cuenta los pacientes censurados, los cuales no han cursado con el evento. Dados dichos resultados, se ha visualizado un porcentaje mayor de supervivencia en el grupo inicial de riesgo estándar.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en esta investigación fueron clasificados en dos grandes acápites, el primero como características sociodemográficas de los participantes y el segundo como características clínicas y hematológicas.

Iniciando con la primera clasificación, se evidenció que no existe diferencia entre el sexo de los participantes al momento de las recaídas, resultandos diferentes a los datos obtenidos por Miranda-Filho et al. (2), González et al. (9) y Fernández et al (10) donde en los tres hubo un predominio en el sexo masculino en pacientes con leucemia. Puede que la diferencia de los resultados de estas investigaciones fuera debido a que estas poseían una mayor población.

Los pacientes en su mayoría en los resultados eran provenientes de una zona rural. En la investigación realizada por Bona et al. (11) las recaídas tuvieron la tendencia a ocurrir antes en pacientes de áreas de alta pobreza y, aunque en nuestra

investigación no se midiera el nivel socioeconómico, según un estudio socioeconómico de Hogares en República Dominicana, concluyeron que es más frecuente que el nivel socioeconómico sea más bajo en zonas rurales, logrando asociar en cierto sentido con los resultados de nuestro estudio donde las recaídas fueron más comunes en pacientes provenientes de áreas rurales (12). Cabe destacar que en la investigación de Bona et al. (11) las recaídas tendieron a ocurrir antes en esta población, a diferencia de

Con respecto a la segunda clasificación, sobre las características clínicas y hematológicas, el grupo pronóstico inicial fue más frecuente el de riesgo estándar, siendo diferente al estudio realizado por Jaime-Pérez et al., (13) donde las recaídas presentadas en la población de su estudio fueron de riesgo alto en su mayoría. Otro estudio que clasificaron el riesgo fue en el realizado por Zhang et al. (14), donde la recaída fue más común en el grupo de riesgo intermedio y alto riesgo, aunque pacientes de riesgo estándar tuvieron recaída, por lo que llegaron a la conclusión de que clasificación de riesgo utilizada en la actualidad todavía no predice con exactitud el pronóstico de un paciente.

El tiempo de recaída de los pacientes que participaron de esta investigación fue en su mayor parte temprana, concordando con los resultados de

Kiem Hao et al. (15), sin embargo, estos no describieron la dimensión de su variable, lo que significa que puede estar refiriéndose a un lapso diferente. Por otra parte, la localización de recaída más frecuente fue la medular al igual como lo describe la publicación por Gonzáles et al. (9), Testi y colaboradores (16), Kiem Hao et al. (15) y Bertania et al (17). Ahora bien, de las recaídas extramedulares, las más frecuentes fueron del sistema nervioso central, coincidiendo con la publicación por Testi y colaboradores (16).

En cuanto a la supervivencia, el grupo de riesgo estándar tuvo una mayor supervivencia (50%), al igual que en la investigación de Fernández et al. (10) donde dicho grupo de riesgo también tuvo el mayor porcentaje de supervivencia (81.8%). Se debe considerar que el método utilizado en nuestro estudio para calcular la supervivencia fue Kaplan Meier mientras que este utilizó la supervivencia global a tres años, sin embargo, los resultados fueron similares probablemente debido a que el grupo de riesgo inicial asignado suele ser un buen predictor del pronóstico del paciente.

La investigación tuvo como fortaleza que, aunque existan investigaciones similares a nivel internacional en revistas de alto rango, esta es la primera publicación de datos

actualizados sobre la situación de recaídas de LLA en niños, no sólo en Santiago de Los Caballeros, sino en la República Dominicana, siendo un gran aporte para la comunidad de salud que todavía no consta con un registro oficial nacional de cáncer. El hospital seleccionado para la investigación posee una unidad oncológica pediátrica, ideal para el tema de investigación, sin embargo, en el lapso de la investigación solo una cantidad reducida de pacientes había sufrido recaída como se muestra en el diagrama de flujo (gráfica-2), siendo esta la mayor limitación.

En cuanto a las implicaciones metodológicas de la presente investigación se ha interpretado información relevante que puede ser utilizada con fines académicos, docentes, científicos, sociales y económicos por parte del hospital, personal de la salud interesada en el tema y futuros investigadores que deseen realizar estudios similares en el área. Como implicaciones clínicas y prácticas, para el personal de salud estos tipos de investigaciones son las que incentivan a realizar modificaciones en los protocolos terapéuticos actuales ya que, si se evidencia una alta incidencia de recaída con dichos tratamientos, se pueden considerar nuevas investigaciones para crear protocolos más eficientes.

En conclusión, el análisis descriptivo de los pacientes pediátricos en recaída de leucemia linfoide aguda atendidos en el Hospital Infantil Regional Universitario Doctor Arturo Grullón sobre las características clínico-epidemiológicas corroboran con la mayoría de los resultados obtenidos por las investigaciones de los autores mencionados. Por lo tanto, se debe tomar en cuenta que, a pesar de la diferencia poblacional de nuestro estudio comparado con otros realizados anteriormente del mismo tema, este ha reflejado conclusiones similares estos.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés relacionado con esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tewary D, Mondal JD, Mukherjee Sardar S. Acute Lymphoblastic Leukemia - An Overview. International Journal of Science and Research (IJSR). 2014 Enero; 3(1): 110-14.
2. Miranda-Filho, A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. The Lancet Haematology. 2018 enero; 5: 14-24.
3. Oskarsson, T., Soderhall, S., Arvidson, J., Forestier, E., Montgomery, S., ... Bottai, M. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors,

- treatment and outcome. *Haematologica*. 2016; 101(1): 68-76
4. Zwerdling T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology & Transfusion International Journal*. 2017 Septiembre; 5(3): 232-38
 5. Makiya M. Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica Recaída. *HEMATOLOGÍA*. 2013 Octubre; 17: 82-88
 6. Ríos-Hernández K, Rey-Vargas , De Los Reyes , Guzmán C, Peñaloza N, Quijano S, et al. Leucemia linfocítica aguda B biclonal en un paciente pediátrico: reporte de caso en el servicio de Oncopediatría del Hospital Universitario San Ignacio. *Universitas Médica*. 2020 Enero-Marzo; 61(1).
 7. C.Layton-Tovar. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. *Medicina e Investigación*. 2015 marzo; 3(1): 85-91. Doi: 10.1016
 8. Gómez García WC. Resumen de Salud. [en línea].; 2016 [citado 2020 Enero 31].
 9. González Otero A, Machín García S, Arencibia Núñez A, Menéndez Veitía A, Serrano Mirabal J, Gil Agramonte M, et al. Análisis de las recaídas de la leucemia linfocítica aguda del niño en pacientes tratados con el protocolo ALL-IC 2002 en Cuba. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2017; 36: Suplemento
 10. Fernández Villalón M, Pérez Medina Y, Urgellés Díaz D, Fernández Villalón M. Supervivencia de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Revista Médica de Santiago de Cuba*. 2019 Marzo; 23(3): 1-13.
 11. Bona K, Blonquist TM, Neuberger D, Silverman L, Wolfe J. Impact of Socioeconomic Status on Timing of Relapse and Overall Survival for Children Treated on Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocols (2000–2010). *Pediatric Blood Cancer - Wiley Online Library*. 2016 February; 63(6): 1012–18. DOI: 10.1002/pbc.25928.
 12. Estudio socioeconómicos de hogares en República Dominicana (2012). Revisado el 16 de enero 2022.
 13. Jaime Pérez C, Pinzón Uresti A, Jiménez Castillo A, Colunga Pedraza JE, González Llano Ó, Gómez Almaguer D. Relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia and outcomes at a reference center in Latin America: organomegaly at diagnosis is a significant clinical predictor. *Taylor & Francis*. 2018 June; 23(1): 1-9.
 14. Zhang X, Wu H, Fan H, Su B, Zhang G, Dong L. Clinical characteristics and prognosis of pediatric patients with B cell acute lymphoblastic leukemia relapse. *Oncology Letters*. 2018 May;(16): 2929-34.
 15. Kiem Hao T, Nhu Hiep P, Kim Hoa NT, Van Ha C. Causes of Death in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia at Hue Central Hospital for 10 Years (2008-2018). *Global Pediatric Health*. 2019 December ; 7: 1–8.
 16. Testi AM, Attarbaschi A, Valsecchi MG, Mörlicke A, Cario G, Niggli F, et al. Outcome of adolescent patients with acute lymphoblastic leukaemia aged 10e14 years as compared with those aged 15e17 years: Long-term results of 1094 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *European Journal of Cancer* (.). 2019; 122: 61-71.

17. Bertaina A, Vinti L, Strocchio L, Gaspari S, Caruso R, Algeri M, et al. The combination of bortezomib with chemotherapy to treat relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *British Journal of Haematology*. 2017 January; 176: 629–36.

Tablas y gráficas

Tabla-1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con leucemia linfocítica aguda con recaída de la enfermedad atendidos en el Hospital Infantil Regional Universitario Dr. Arturo Grullón. Pacientes en la edad comprendida entre 1-18 años. 	<ul style="list-style-type: none"> Aquellos pacientes cuyos registros médicos no contenían la información primaria de la investigación. Pacientes que una vez diagnosticados hayan abandonado la institución de salud.

*Fuente: elaborado por el equipo de investigación

Tabla-2. Características sociodemográficas de los participantes (n=10)

	No.	%
Sexo		
Masculino	5	50
Femenino	5	50
Edad		
1-6 años	5	50
7-12 años	2	20
13-18 años	3	30
Zona de procedencia		
Rural	6	60
Urbana	4	40

*Fuente: instrumento de recolección de datos de la investigación

Tabla-3. Características clínicas y hematológicas de las recaídas de leucemia linfocítica aguda en los niños (n=10)

	No.*	%
Inmunofenotipo		
B	9	90
T	0	0
Híbrida	1	10
Grupo pronóstico inicial		
Riesgo estándar	4	40
Riesgo Intermedio	3	30
Riesgo Alto	3	30
Tiempo de aparición de la recaída		
Temprana	6	60
Intermedia	3	30
Tardía	1	10
Localización de la recaída		
Medular	7	70
Extramedular	3	30
Tipo de recaída extramedular		
Sistema Nervioso	2	20
Testicular	1	10
Riñones	0	0
Ovarios	0	0
Ojos	0	0
Piel	0	0
Tejido subcutáneo	0	0
Pulmones	0	0
Páncreas	0	0
Otros	0	0
No aplica	7	70
Recibió tratamiento		
Si	10	100
No	0	0
Tipo de tratamiento		
Poliquimioterapia	9	90
Tratamiento paliativo	1	10
Estado al momento de la última visita		
Vivo en remisión	1	10
Vivo en recaída	3	30
Fallecido	6	60
Causa de muerte		
Progresión	6	60
Sepsis	0	0
Hemorragia	0	0
Otras	0	10
No aplica	4	40

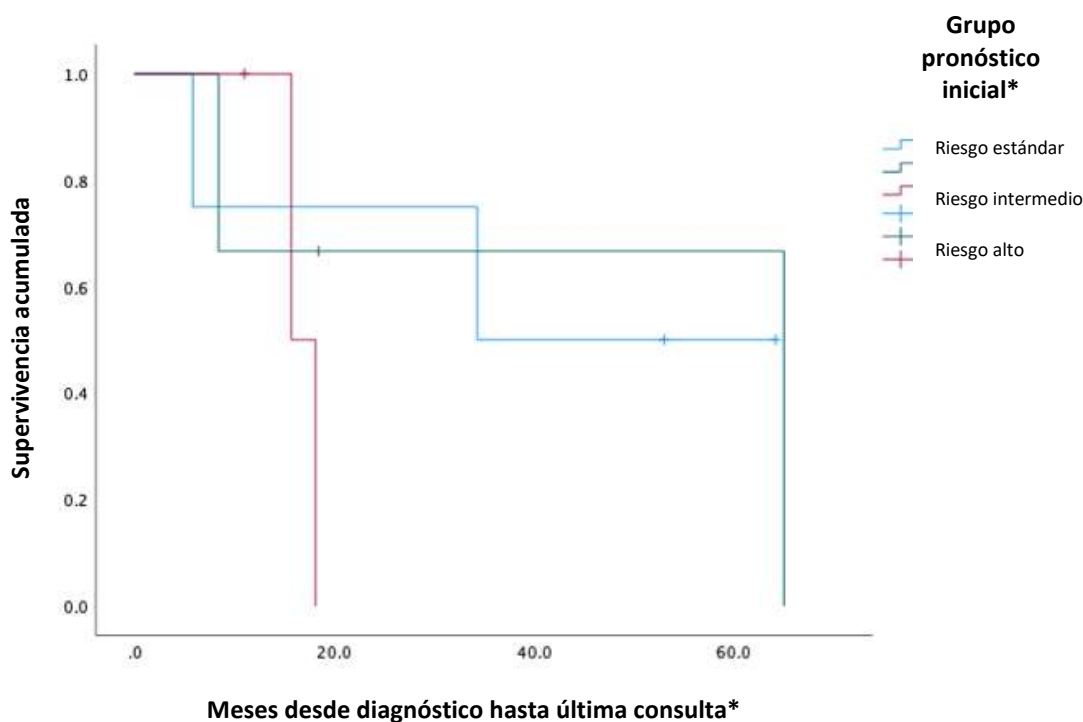
*Fuente: instrumento de recolección de datos de la investigación

Tabla-4. Análisis de supervivencia acorde al grupo inicial de riesgo

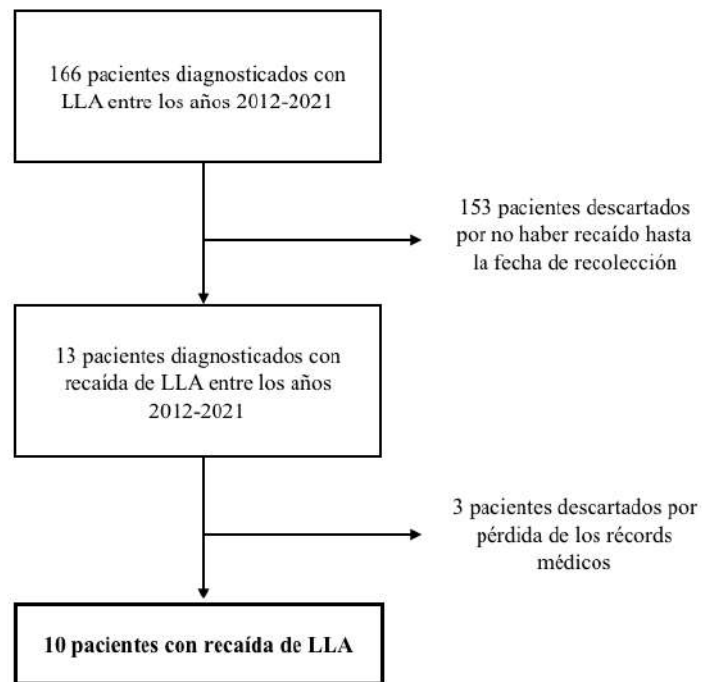
Grupo pronóstico inicial*	Hora*	Estado*	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo	
			Estimación	Desviación error
Riesgo estándar	5.800	Fallecido	.750	.217
	34.300	Fallecido	.500	.250
	53.000	Vivo en recaída	-	-
	64.200	Vivo en remisión	-	-
Riesgo intermedio	8.400	Fallecido	.667	.272
	18.400	Vivo en recaída	-	-
	65.000	Fallecido	.000	.000
Riesgo alto	11.000	Vivo en recaída	-	-
	15.700	Fallecido	.353	.354
	18.100	Fallecido	.000	.000

*Fuente: instrumento de recolección de datos de la investigación

Gráfica-1. Funciones de supervivencia



*Fuente: instrumento de recolección de datos de la investigación

Gráfica-2. Diagrama de flujo

***Fuente:** elaborado por el equipo de investigación

Artículo de Revisión

Proteínas MDR y resistencia tumoral

Bergés Carreras D¹, Fernández Betances O¹, Rosario Díaz E¹, Durán Torres D¹, Arias

Díaz D¹, Bisonó García B¹

¹Docente, Área Ciencias Fisiológicas, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Email: dahianabergescarreras@gmail.com

RESUMEN

La resistencia tumoral es la respuesta disminuida o fallida del tumor a la eficacia prevista de un producto químico o fármaco. Este es un método de protección común y en gran medida necesario para la supervivencia, ya que siempre se está en constante contacto con sustancias tóxicas, ya sean endógenas o exógenas, y puede estar dada por diversos mecanismos en diferentes tipos de tejidos. Incluso, varios mecanismos pueden solaparse en un mismo grupo celular. En las últimas décadas se ha hecho un gran avance en esta área, lo que ha permitido mejorar la calidad de vida y disminuir la tasa de mortalidad de los pacientes. Sin embargo, la resistencia a los fármacos antineoplásicos ya sea por mecanismos intrínsecos (genéticos o epigenéticos) o adquiridos, eventualmente ocurre, produciendo un fracaso quimioterapéutico y una progresión tumoral maligna. Dentro de estos mecanismos se encuentran las proteínas de multirresistencia a fármacos (por sus siglas en inglés, MDR), también llamada P-glicoproteínas (P-gp). Estas son proteínas integrales de membrana que funcionan como bombas de eflujo, las cuales utilizan energía derivada de la hidrólisis del ATP para el transporte de los sustratos en contra de su gradiente de concentración. Debido a su estructura y mecanismo de acción son clasificadas dentro de la familia de los Casetes de Unión a ATP (ABC). Comprender el papel que desempeñan las proteínas MDR en la resistencia tumoral, el desarrollo de nuevas técnicas de purificación y reconstrucción de la estructura de estas y sus implicaciones clínicas puede permitirnos identificar las diferencias que pueden explotarse terapéuticamente.

Palabras clave: Proteínas MDR, Resistencia tumoral, multidrogoresistencia, antineoplásicos.

Abreviaturas: MDR-1 (Multidrug Resistance protein 1), ABC's (Casetes de Unión a ATP), MRP's (Proteínas Asociadas a Multirresistencia a fármacos), P-gp (P-glicoproteína), ATP (Trifosfato de Adenosina), AMP (Monofosfato de Adenosina), CD (Cluster de Diferenciación), TMD (Dominios Transmembrana), NBD (Dominio de Unión a Nucleótidos) BCRP (Proteína relacionada a Resistencia farmacológica en Cáncer de Mama), NK (Natural Killer), DC (Células dendríticas) MAIT (Linfocitos T CD8+ invariantes asociados a la mucosa), TM (segmento Transmembrana), WA (Walker A), WB (Walker B), YB-1 (proteína de la Caja Y), PI3K (Fosfatidilinositol 3 Fosfato Kinasa), MAPK (Proteína Kinasa Activada por Mitógenos), JNK (Kinasas c-Jun N-Terminal), miRNA (micro RNA), RNAm (RNA mensajero) RKIP (Proteína Inhibidora de la Kinasa Raf), Bcl-2 (B cell lymphoma gene 2), AML (Linfoma Mieloide Agudo), MM (Mielomas Múltiples), DLBCL (Linfoma Difuso de Células B Grandes) y FL (Linfoma Folicular).

ABSTRACT

Tumor resistance is the decreased or failed response of the tumor to the intended effectiveness of a chemical or drug. This is a common protection method and largely necessary for survival, since one is always in constant contact with toxic substances, whether endogenous or exogenous, and it can be given by various mechanisms in different types of tissues. Several mechanisms can even overlap in the same cell group. In recent decades, great progress has been made in this area, which has improved the quality of life and decreased the mortality rate of patients. However, resistance to antineoplastic drugs, whether through intrinsic (genetic or epigenetic) or acquired mechanisms, eventually occurs, producing chemotherapeutic failure and malignant tumor progression. Within these mechanisms are multidrug resistance proteins (MDR), also called P-glycoproteins (P-gp). These are integral membrane proteins that function as efflux pumps, which use energy derived from the hydrolysis of ATP to transport substrates against their concentration gradient. Due to their structure and mechanism of action, they are classified within the family of ATP Binding Cassettes (ABC). Understanding the role that MDR proteins play in tumor resistance, the development of new purification techniques and reconstruction of their structure, and their clinical implications may allow us to identify differences that can be exploited therapeutically.

Keywords: MDR proteins, Tumor resistance, multidrug resistance, antineoplastics.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a fármacos es un método de protección común y en gran medida necesario para la supervivencia, ya que siempre se está en constante contacto con sustancias tóxicas, ya sean endógenas o exógenas. Por ejemplo, en el caso de los humanos, sustancias como el alcohol y el tabaco, son nocivas al organismo, razón por la cual se deben tener los mecanismos depurativos que eliminan estas sustancias del cuerpo. Este fenómeno puede ser explotado por las células cancerígenas como un medio de evasión al tratamiento que se les aplique. Y esto lo pueden lograr por una gran cantidad de mecanismos diferentes, haciendo más complejo su abordaje.

Aún más preocupante es que el desarrollo de resistencia a un medicamento en específico puede llevar a la resistencia a otros, lo que ya pasaría a llamarse multirresistencia.

Un tumor es cualquier alteración de los tejidos u órganos del cuerpo que se manifiesta con un aumento en su volumen. Este término no debe ser confundido con uno que se le asemeja, la neoplasia. Una neoplasia es una rápida proliferación celular anormal que continúa creciendo aún luego de retirado el estímulo que lo inició. Estas tienen una ausencia total o parcial de organización estructural y coordinación funcional con el tejido normal, por lo que, en general, forman

una masa de tejido independiente, que puede ser benigna (tumor benigno) o maligna (cáncer).¹

Existen diversos tipos de terapias para tratar de eliminar o aminorar el crecimiento de estas células cancerígenas. Entre estos se encuentran la cirugía, terapia con radiación, la quimioterapia, terapia dirigida, hormonal y la medicina de precisión. Todas estas ofrecen diversos beneficios a los pacientes, aunque no todas son asequibles para todas las personas. Entre estas, la quimioterapia es uno de los tratamientos más comunes, este tipo de tratamiento utiliza fármacos para matar las células cancerosas. Últimamente, se ha hecho un gran avance en esta área, lo que ha permitido mejorar la calidad de vida y disminuir la tasa de mortalidad de los pacientes. Sin embargo, la resistencia a los fármacos antineoplásicos, ya sea por mecanismos intrínsecos (genéticos o epigenéticos) o adquiridos, eventualmente ocurre, produciendo un fracaso quimioterapéutico y una progresión tumoral maligna.^{2,3}

La resistencia a fármacos es un complejo sistema de protección de poblaciones celulares contra numerosos compuestos, tanto endógenos como exógenos. Esto es completamente normal y en gran medida necesario para la supervivencia de los organismos. Por ejemplo, sin este sistema de

protección, el ser humano estaría ya hace mucho tiempo extinto, debido a que constantemente está en contacto con sustancias potencialmente tóxicas como el alcohol y el tabaco. Este fenómeno puede ser explotado por diversos tipos de células, como las cancerígenas, como un medio de evasión al tratamiento que se les aplique para su erradicación. Una característica importante de la resistencia farmacológica es que el desarrollo de esta a un medicamento puede llevar a la resistencia a muchos otros medicamentos, causando entonces lo que se llama multirresistencia. Los mecanismos de esta se pueden clasificar en dos grupos, primario (es decir, que la célula lo posee antes de la implementación de algún fármaco) o adquirido (es cuando estos son desarrollados en respuesta a la aplicación de un tratamiento terapéutico).^{3,4}

El fenotipo de resistencia a múltiples fármacos fue descrito por primera vez en 1970 por Biedler & Riehm en células de pulmón de hámster chino. En estas describieron la resistencia cruzada de las células resistentes a actinomicina-D con vinblastina y daunomicina. En el 1976 demostró que esta resistencia cruzada era relacionada con una disminución de la acumulación de fármaco intracelular, que se correlacionaba en líneas celulares de mamíferos con la presencia de una

glicoproteína de membrana plasmática llamada P-glicoproteína (también MDR-1) de peso molecular 170000 dalton, y que podría estar vinculado a la amplificación de genes específicos que codifican dicha proteína. Esta fue purificada por primera vez en 1979, y en 1982 se comprobó una vez más su rol en la multirresistencia a fármacos, cuando se evidenció que el ADN de líneas celulares resistentes que se transfirió a células no resistentes fue capaz de conferir resistencia a estas últimas y que esto estaba correlacionado con la expresión de la proteína. El gen de la glicoproteína P, llamado MDR1, se clonó en 1985, y la función propia de la proteína como una bomba dependiente de la energía que expulsa pequeñas moléculas del interior de las células se postuló sobre la base de homologías de secuencia con proteínas de la familia de los casetes de unión a ATP (ABCs).

Luego, en 1992, una nueva proteína que también confiere multirresistencia farmacológica fue clonada en un trabajo con una línea celular de cáncer de pulmón que era resistente a doxorrubicina y otros fármacos pero que no expresaba la P-glicoproteína. Esta nueva molécula fue llamada proteína asociada a multirresistencia a fármacos (MRP) y también se encuentra asociada a la superfamilia de los ABCs. Desde ese momento tanto la MRP como la P-glicoproteína han

sido objetivos importantes para los compuestos anticancerígenos. Posteriormente, en el 2001, se encontró que la molécula p53 tenía una función regulatoria de la apoptosis y, por lo tanto, estaba implicado en una vía molecular específica de resistencia a los agentes anticancerígenos en general. En 2009, La baja respuesta de la quimioterapia observada en los cultivos primarios de cáncer de pulmón se explicó, en parte, por los altos niveles de proteínas MDR (fenotipo MDR intrínseco) y también por su sobreexpresión inducida después de la exposición prolongada a medicamentos (fenotipo MDR adquirido), que aumentan la resistencia al tratamiento.^{5,6}

PROTEÍNAS MDR

Generalidades

Las proteínas de multirresistencia a fármacos (por sus siglas en inglés, MDR), también llamada P-glicoproteínas (P-gp), son proteínas integrales de membrana que funcionan como bombas de eflujo, las cuales utilizan energía derivada de la hidrólisis del ATP para el transporte de los sustratos en contra de su gradiente de concentración. Debido a su estructura y mecanismo de acción son clasificadas dentro de la familia de los Casetes de Unión a ATP (ABC).⁷

La familia de los ABC humanos se clasifican en siete subfamilias (A-G) de acuerdo a sus dominios

transmembrana (TMD) y de unión a nucleótidos (NBD). Estos se encargan de transportar una gran variedad de sustratos, incluidos aminoácidos, lípidos, iones inorgánicos, fármacos y proteínas. De esta familia, las subfamilias B, C y G son las que, hasta ahora, han sido asociadas a resistencia farmacológica (**Tabla 1.1**); dentro de estas, solo tres transportadores son conocidos por tener implicaciones clínicamente relevantes: la glicoproteína P (P-gp; MDR1 / ABCB1), proteína asociada a MDR (MRP1; ABCC1) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP; ABCG2).^{4, 8, 9, 10}

La MDR1, que pertenece a la subfamilia B de las ABC. Esta es expresada de manera limitada en tejidos, la mayoría con función de barrera, incluyendo el epitelio renal, hepático, entérico y el endotelio capilar del cerebro, ovarios y testículos; su expresión en células inmunitarias donde desempeña un papel protector de los xenobióticos y las toxinas. Por otro lado, las proteínas relacionadas a MDR (MRP), pertenecientes a la subfamilia C, son un grupo de 6 transportadores que se expresan ampliamente en diferentes tejidos y orgánulos celulares. Entre estos se encuentran los testículos, riñones, placenta y otras barreras. Estas también se encuentran en las mitocondrias donde pueden proteger el ADN mitocondrial a daño y evitar la

muerte celular inducida por esto. Estas bombas también se han detectado en otros orgánulos como el retículo endoplásmico y las vesículas endocíticas, posiblemente como un mecanismo de secuestro para evitar que los medicamentos alcancen su objetivo intracelular. Otra proteína asociada a resistencia tumoral es la BCRP, la cual pertenece a la subfamilia G. En humanos, la BCRP se expresa en la superficie apical de las células de los túbulos proximales, los enterocitos, los hepatocitos y las células endoteliales capilares del cerebro, lo que contribuye a la absorción, distribución y eliminación de fármacos y compuestos endógenos, así como a la protección del tejido contra la exposición tóxica a la xenobiótica.^{3, 8, 11, 12, 13}

MDR1 es expresada por muchos tipos de células inmunitarias, funcionando en la migración, diferenciación, supervivencia o función citotóxica. En cuanto a la inmunidad innata, las células con mayor nivel de expresión de esta bomba son las células "Natural Killers" (NK). Las células NK desempeñan un papel central en la defensa del huésped contra las infecciones virales. Se ha evidenciado que la inhibición de la actividad de la MDR1 en las células NK reduce su función citotóxica, lo que sugiere que la MDR1 está involucrada en la secreción de compuestos citotóxicos por parte de estas células, por ejemplo,

podría tener un papel en la secreción de perforinas. Sin embargo, el peso molecular de las perforinas (50 kD) supera con creces los límites de tamaño para la mayoría de los sustratos comunes de estos transportadores (1–2 kD). Aparte de las NK, otras células que expresan MDR1 son las células dendríticas (DC), incluidas las células de Langerhans y las DC derivadas de monocitos. Funcionalmente, MDR1 se requiere en estas células especialmente para su maduración eficiente. Además, bajo la hipoxia, la MDR1 se expresa a un nivel más alto en las DC maduras en comparación con las inmaduras, lo que también sugiere un papel en la maduración de estas y la modulación de su función por la hipoxia.^{12, 14, 15}

Por otro lado, en la inmunidad adaptativa, la célula con mayor expresión de MDR1 es el linfocito T CD8+. Esto así, independientemente de su etapa de diferenciación, pero con una asociación significativa a su expresión de CD73, una enzima que generalmente convierte AMP en adenosina. Sin embargo, varios estudios han arrojado luz sobre subconjuntos específicos de CD8 + que expresan niveles de MDR1 particularmente altos en línea con sus funciones. Al igual que las células NK, se ha demostrado que una alta expresión de MDR1 en las células T CD8 + puede contribuir a su función

citotóxica. Además, La resistencia xenobiótica de los linfocitos T CD8+ invariantes asociados a la mucosa (MAIT) se ha asociado a su expresión MDR1. Esto así su función adecuada y para preservarlos de estas toxinas que son particularmente abundantes en el intestino. En el caso de los linfocitos B, también se ha evidenciado la expresión de MDR1 funcional, sin embargo, trabajos recientes demostraron que la expresión de MDR1 sigue estando limitada a las células B ingenuas y las distingue de las células B de transición y de memoria. MDR1 podría desempeñar un papel en la migración de células B como en las CD o en la composición lipídica de su membrana, lo que es decisivo para la activación de las células B.^{12, 14, 15}

Síntesis

La MDR1 se sintetiza en el retículo endoplásmico como un precursor de 150 kDa que luego es glicosilada en el aparato de Golgi en tres residuos de asparagina (N91, N94, N99). Estos residuos se encuentran en el fragmento N terminal de la molécula en el primer bucle extracelular que conecta los segmentos transmembrana TM1 y TM2. El papel de la glicosilación de Pgp es poco conocido, ya que se demostró que las formas de MDR1 que carecen de los sitios de glicosilación conservan su capacidad para transportar los sustratos. Se sugirió que la glicosilación es

necesaria para la translocación del transportador a la membrana plasmática y la correcta orientación de la proteína en la membrana, con lo que forma un complejo funcional. Además, la MDR1 está fosforilada por las proteínas quinasas A y C en cuatro residuos de serina (S661, S667, S671, S683) en el fragmento enlazador. Sin embargo, los mutantes Pgp que carecen de sitios de fosforilación conservan su actividad funcional; por lo tanto, la importancia de la fosforilación sigue siendo desconocida.⁷

Estructura (MDR-1/PGP)

La MDR1 humana está compuesta por 1276-1280 aminoácidos que se organizan como dos unidades de repetición. Cada una de las unidades de repetición incluye un dominio hidrófilo intracelular que contiene dos dominios de unión a nucleótidos (NBDs) y dos dominios transmembrana (TMD1 y TMD2), con seis segmentos transmembrana (TM) cada uno, conectados por bucles hidrófilos extra e intracelulares (**Figura 1.1**). Cuando se ve desde arriba, la proteína es toroidal con simetría hexagonal y diámetro de aproximadamente 10 nm. Hay un gran poro central de aproximadamente 5 nm de diámetro y 8 nm de profundidad, que está cerrado en la cara citoplásmica de la membrana, formando una cámara acuosa dentro de la membrana. Se cree que los

residuos de aminoácido en los segmentos TM1; TM4; TM5; TM6; TM7; TM10; TM11; y TM12 contribuyen más a la unión al sustrato y a la acción de translocación de la Pgp. (**Figura 1.2**). Todos estos son elementos estructurales individuales que interactúan entre sí para proporcionar la función de transporte de la proteína. Estos sitios de unión se ubican dentro del poro formado por 12 segmentos TM y representan estructuralmente un bolsillo. Este es relativamente grande y puede acomodar simultáneamente más de un sustrato. Cada sustrato genera su propio sitio de unión mediante el uso de una combinación única de residuos de varios segmentos TM, el número y tipo de residuos de aminoácidos determina la especificidad y afinidad de la bomba por el sustrato. Las paredes de las partes centrales del bolsillo de unión al fármaco contienen dos "puertas" lo suficientemente grandes para que los sustratos se difundan a través. Las "puertas" están ubicadas entre los segmentos 5 y 8 de TM en un lado y los segmentos 2 y 11 de TM en el lado opuesto del "bolsillo". Varios informes han propuesto la existencia de un sitio de unión denominado sitio R por su preferencia por la rodamina 123. Parece que se coloca cerca del límite de la membrana del prospecto citoplásmico. Por lo tanto, Pgp puede operar como una flipasa de medicamentos, moviendo los sustratos desde el prospecto

interno al externo de la membrana plasmática.^{7, 16, 17}

Los NBD están ubicados en la superficie citoplasma de la membrana plasmática y pueden formar dímeros. Están cerca uno del otro y son esenciales para la unión e hidrólisis del ATP. Cada NBD consiste en una secuencia de aminoácidos altamente conservada que incluye los motivos A y B de Walker (WA y WB). También contienen una secuencia conservada llamada motivo C (péptido enlazador, dominio LSGGQ) y los bucles D, H, Q y A. Estos dominios se organizan de manera dimérica en un arreglo antiparalelo.^{7, 16, 17} (**Figura 1.3**)

El motivo WA del primer NBD es el sitio principal de unión a ATP; su secuencia contiene muchos residuos de lisina. El motivo WB está enriquecido con residuos de ácido aspártico y puede unirse a Mg^{2+} y al motivo C. Este último está cerca del motivo WA del otro NBD y participa en la formación del sitio de unión a ATP. Aunque el motivo C se conserva en todos los transportadores ABC, su función exacta sigue siendo desconocida. De todos los bucles NBD, el bucle A desempeña un papel clave en la hidrólisis del ATP, debido a que posee un residuo de tirosina casi paralelo al anillo de adenina del ATP. Las dos mitades de MDR1 están conectadas por la región de unión de ~60 residuos que contienen varios sitios

de fosforilación. La flexibilidad de la región enlazadora es suficiente para el funcionamiento coordinado de las dos mitades del transportador.⁷

La MRP1 recién sintetizada es una proteína inmadura polipeptídica de 170 kDa, que se procesa rápidamente en su forma de 190 kDa después de la glicosilación N-terminal. Actualmente, la topología más aceptada de MRP1 incluye tres TMD (TMD0, TMD1, TMD2) y dos NBD (NBD1, NBD2). Hay 17 segmentos transmembrana (TM) distribuidos entre estos tres TMD: TM 1–5 (TMD0), TM 6–11 (TMD1) y TM 12–17 (TMD2). La BCRP, por otro lado, se descubrió inicialmente en líneas celulares de cáncer de mama resistentes a múltiples fármacos.^{12, 18} No existen datos estructurales de alta resolución para BCRP y, por lo tanto, los modelos de topología BCRP se basan en herramientas bioinformáticas y homología con otros transportadores ABC. BCRP es un medio transportador ABC que consiste en un NBD y un TMD. Se predijeron seis α -hélices (TM) transmembrana que constituyen el TMD, precedidas por el NBD. (**Figura 1.4**) Varios estudios revelaron que el BCRP parece funcionar como un oligómero de orden superior. El comportamiento cinético de los sustratos farmacológicos sugiere múltiples sitios de unión a sustrato distintos o parcialmente superpuestos en el transportador.^{7, 19}

Mecanismo general (MDR-1)

Debido a que la MDR1 se une a los fármacos hidrófobos cargados positivamente dentro de la membrana plasmática, muchos fármacos anticancerígenos diferentes y otros fármacos de uso común son sustratos para este sistema de transporte. MRP1, a diferencia de MDR1, transporta medicamentos de carga natural de carga negativa y medicamentos que han sido modificados por glutatión, conjugación, glucosilación, sulfatación y glucuronidación. En algunos casos, puede ocurrir el transporte de glutatión con medicamentos cargados positivamente, como la vinblastina. MRP1 también se expresa ampliamente en muchos tejidos y cánceres humanos.

Se han sugerido varios modelos que describen la secuencia de eventos en el ciclo de transporte de fármacos. El modelo más aceptado afirma que la hidrólisis de ATP en uno de los NBD provoca cambios conformacionales que resultan en la translocación de los sitios de unión al sustrato hacia el espacio extracelular y la pérdida de la afinidad al sustrato, que luego se transporta fuera de la célula. Después de que se liberan ADP y fosfato inorgánico, el transportador aún conserva su baja afinidad con los sustratos hasta que la hidrólisis de la segunda molécula de ATP por parte del otro NBD restablece la proteína a su conformación inicial.^{17, 20}

Varios estudios han demostrado que la unión de ATP en lugar de su hidrólisis induce cambios de conformación en la MDR1 que reúnen los segmentos 2 y 11 de TM. La unión de ATP también disminuye la afinidad de ésta hacia sus sustratos.^{17,20} De acuerdo con el modelo de dimerización de NBD regulada por ATP que inicia la actividad de flujo de salida del transportador, la interacción del sustrato con los sitios de unión a sustrato de alta afinidad promueve la unión de dos moléculas de ATP a los sitios de unión de ATP, lo que inicia la dimerización NBD. Esto a su vez induce cambios conformacionales en los TMD y promueve la transición del sitio de unión del sustrato al estado de baja afinidad, lo que resulta en el flujo de salida del sustrato. El último paso en el ciclo de transporte es la hidrólisis de ATP, que es crucial para restablecer el transportador a su estado de configuración inicial.^{17, 20}

Regulación (MDR-1)

A nivel transcripcional, una variedad de factores transcripcionales, tales como p53, YB-1 y NF-B, están implicados en la regulación directa de la MDR1 mediante la unión a las regiones promotoras de su gen. Muchas vías de señalización celular también están involucradas en la regulación transcripcional de esta. Por ejemplo, se informó que la vía PI3K / Akt y la vía Wnt / β -catenina regulan positivamente la expresión. Se ha

sugerido que la vía MAPK / ERK está involucrada en la regulación positiva de la P-gp; la ruta de p38 MAPK regula negativamente la expresión de la bomba; y la vía JNK estaba involucrada tanto en la regulación positiva como en la regulación negativa de la MDR1.⁷

Los microARN (miARN) también se identifican como reguladores de la expresión a nivel transcripcional y postranscripcional. Algunos miembros de miRNAs disminuyen la expresión de P-gp. Por ejemplo, miRNA-200c regula a la baja la expresión de P-gp a través de la vía de señalización JNK; miR-145 regula a la baja el ARNm de P-gp uniéndose directamente a la 3'-UTR del gen de la MDR1 y, por lo tanto, suprime la traducción de esta. Algunos otros miembros de miRNAs aumentan la expresión de esta glicoproteína. Por ejemplo, miR-27a regula al alza la expresión de la P-gp al suprimir la proteína inhibidora de la cinasa Raf (RKIP); alternativamente, miR-27a también puede unirse directamente al promotor del gen P-gp, que funciona de manera similar con el mecanismo de acción de los factores transcripcionales.⁷

La expresión también está regulada por eventos post-traduccionales, como la modificación post-transcripcional, la degradación y el tráfico intracelular. Pim-1 protege la MDR1 de la

ubiquitinación y la siguiente degradación en el proteosoma. La GTPasa pequeña Rab5 regula a la baja el tráfico endocítico de MDR1 y, por lo tanto, aumentan el nivel funcional de esta en la membrana celular; mientras que la GTPasa pequeña Rab4 funciona de manera opuesta: Rab4 regula a la baja el tráfico exocitótico de la proteína. desde los compartimentos intracelulares a la membrana celular, y por lo tanto disminuye el nivel funcional de P-gp en la membrana celular.⁷

Fármacos que interactúan con la MDR1

MDR1 tiene un amplio espectro de afinidad para diferentes agentes, para los cuales tiene sitios de unión únicos. A continuación, se presentarán dos ejemplos de los más estudiados, en la **Tabla 1.2** se encuentran otros ejemplos. Paclitaxel es un inhibidor mitótico usado en la quimioterapia contra el cáncer. Se une específicamente a la subunidad β de la tubulina y detiene su función al hiperestabilizar su estructura, interfiriendo con la función normal del crecimiento de los microtúbulos. Esto destruye la capacidad de la célula para usar su citoesqueleto de una manera flexible. Las interacciones hidrófobas fuertes se consideran la interacción principal entre paclitaxel y proteína MDR1, específicamente en los residuos Phe71, Phe331, Phe332, Phe339, Phe728, Phe979, Tyr306,

Tyr949 y Met945 de la bomba. Los cambios conformacionales de la cadena lateral de Phe339 durante el proceso de disociación: La cadena lateral se inclina gradualmente y luego cambia radicalmente la orientación del grupo bencilo para dar paso al paclitaxel. Otros residuos, como Phe332, también desempeñan un papel para ayudar al paclitaxel a realizar el movimiento relevante de la cadena lateral.²¹

La doxorubicina, otro fármaco anticancerígeno, inhibe la replicación del ADN, la transcripción y síntesis proteica lo que le da un amplio efecto citotóxico. Hay tres salidas principales de doxorubicina. La probabilidad más alta de que la doxorubicina salga de la MDR1 es el portal TM4 / TM6. El segundo es desde el centro del portal TM10 / TM12 y los NBD. La tercera es desde la mitad de dos NBD. Los datos muestran que la doxorubicina favorece a la cavidad, revelando que la interacción dentro de la cavidad es relativamente fuerte. El movimiento de cadena lateral del residuo Phe339 también es el más obvio en el sistema de doxorubicina. Cuando la doxorubicina atraviesa el Phe339, el grupo bencilo cambia en gran medida su orientación y luego recupera su configuración original.²¹

Resistencia tumoral

La resistencia tumoral es la respuesta disminuida o fallida del tumor a la

eficacia prevista de un producto químico o fármaco. Esta puede estar dada por diversos mecanismos en diferentes tipos de tejidos. Incluso, varios mecanismos pueden solaparse en un mismo grupo celular.²⁶

Modelos

Dos modelos conocidos, el modelo de células madre cancerígenas, y el modelo de resistencia a los fármacos mediada por el medio ambiente, los cuales no se excluyen mutuamente, podrían explicar el origen de las células multirresistentes. Bajo la presión de selección impuesta por el fármaco, estas células permanecen en su refugio protector, experimentando cambios genéticos hasta que finalmente alcanzan un fenotipo de resistencia adquirida más permanente. La diferencia entre estos reside en que en el primero se establece que en una masa tumoral existen células que están en estado de quiescencia a modo de reserva. Estas tienen la capacidad de regenerarse y, a la vez, diferenciarse en otros tipos celulares, dando diversidad al tumor creciente. Entre estas células quiescentes existen grupos que son intrínsecamente resistentes y que hay otras que no. El segundo modelo establece que en la presencia misma del fármaco la que induce que la célula entre en el estado de quiescencia hasta que logre desarrollar algún mecanismo de protección.⁷

Mecanismos

Los medios por los cuales los medicamentos ingresan a las células dependen de su naturaleza química y, principalmente, requieren el uso de receptores, a los que se unen y transmiten sus efectos sin entrar a la célula, o transportadores, que permitan su entrada. En este nivel, la resistencia puede resultar de mutaciones que modifican la actividad o reducen la expresión de los receptores y transportadores de superficie. Una vez en el compartimento intracelular, las enzimas del metabolismo de los fármacos son la segunda línea de resistencia celular. Este proceso de inactivación metabólica incluye, por ejemplo, la conjugación del fármaco con GSH, un poderoso antioxidante que protege a las células contra los efectos dañinos de las especies reactivas de oxígeno. En el caso de otros fármacos, para poder ejercer sus efectos citotóxicos, muchos deben sufrir una activación metabólica. Para evitar los efectos de estos medicamentos, las células cancerosas desarrollan resistencia a través de la disminución de la activación de los medicamentos. Esto ocurre a través de la regulación descendente o la mutación de las enzimas involucradas en esta vía metabólica.^{3, 4, 13, 22, 23}

También se han descrito otros mecanismos por los cuales las células cancerígenas evitan los efectos de los

inhibidores dirigidos, incluida la amplificación de oncogenes alternativos o la inactivación de vías de supervivencia alternativas. En algunos casos, la orientación de una proteína sola (de la que las células muestran dependencia) puede volverse ineficaz porque otra vía paralela apoya la supervivencia del tumor. Además, la resistencia podría resultar de la evasión de vías apoptóticas desencadenadas por la adquisición de mutaciones inactivadoras en genes que codifican proteínas apoptóticas, como p53, o activaciones de mutaciones en genes que codifican proteínas antiapoptóticas, como el linfoma de células B 2. (Bcl -2).^{3, 4, 13, 22, 23}

Finalmente, ¿qué es lo que quiere la célula cuando el fármaco entra en ella? Sacarlo. Pues, esto es posible por la presencia de diversas bombas de eflujo encontradas en la membrana plasmática, dentro de las cuales se encuentran las proteínas MDR. Existen varios mecanismos más por los cuales se da la resistencia farmacológica, pero estos presentados son los que hasta la actualidad han sido más estudiados debido a que se presentan en la mayoría de los casos.^{3, 4, 13, 22, 23}

Rol de la proteína MDR

Hasta hace poco, se pensaba que las interacciones farmacológicas resultan de la inhibición del metabolismo de estos, la inhibición de la excreción

renal, o el desplazamiento de la unión a la proteína. Sin embargo, la interferencia en el nivel del casete de unión de ATP (ABC) y otros transportadores ha ido cada vez más como mecanismo detrás de las interacciones clínicamente importantes. Las principales causas de las interacciones son los cambios en la farmacocinética de los fármacos, aunque también son posibles las interacciones a nivel farmacodinámico. Muchos medicamentos se eliminan mediante biotransformación y, posteriormente, se transportan mediante MDR1, BCRP u otros transportadores. La expresión o actividad alterada de estas proteínas puede conducir a una menor eficacia terapéutica o mayor toxicidad. Se han estudiado interacciones clínicas fármaco-fármaco entre la digoxina y otros fármacos, como la quinidina, verapamil, talinolol, claritromicina, itraconazol, eritromicina y propafenona. Se espera que el mayor conocimiento de este fenómeno y de los factores genéticos que afectan a la farmacocinética y la farmacodinamia permitan la terapia farmacológica adaptada a las necesidades individuales de los pacientes.^{21, 24, 25}

Ejemplos de cánceres y resistencia tumoral

Muchos tipos de células inmunitarias que dan lugar a neoplasias malignas hematológicas expresan naturalmente MDR1 como se describió

anteriormente (células B, células T, células mieloides). Por lo tanto, los tumores hematológicos emergentes a menudo son resistentes a las quimioterapias que son sustratos MDR1. Los pacientes con linfoma mieloide agudo (AML) o con mielomas múltiples (MM) que muestran una alta expresión de MDR1 en células malignas muestran una respuesta más deficiente a muchos tratamientos en comparación con los pacientes con una menor expresión de MDR1. Esta expresión natural de las células mieloides y linfoides también se ve reforzada por los mecanismos oncogénicos que inducen la reexpresión aberrante de MDR1 en los tipos de células que normalmente son MDR1neg (por ejemplo, células de memoria B) como el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y el linfoma folicular (FL) Expresión de MDR1 preexistente (p. ej., células B vírgenes y transitorias, monocitos). De hecho, la regulación positiva de ABCB1 está relacionada con la hiperactivación de la vía de transducción de señales MAPK / ERK que activa la translocación nuclear YB-1 y este bucle de amplificación aumenta en los linfomas de células B. Por lo tanto, la comprensión de los procesos de regulación de MDR1 en células inmunitarias neoplásicas y normales aparece como una ventaja interesante para mejorar las opciones de terapia de combinación en tumores hematológicos y descubrir nuevas

moléculas que bloquean la actividad de MDR1 de manera eficiente con efectos secundarios limitados.^{3,14}

La detección de transportadores ABC en tumores sólidos humanos es más complicada en comparación con la de las muestras leucémicas. Entre diferentes ejemplos, la resistencia a los medicamentos en la quimioterapia contra el cáncer de pulmón es una preocupación importante. Varios informes han demostrado la expresión de niveles altos de MRP1 y 3 en muestras de cáncer de pulmón, con una incidencia mucho mayor de la expresión de MRP1 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en comparación con el de células pequeñas. Este hallazgo no es sorprendente ya que está presente en cantidades abundantes en el tejido pulmonar normal. Así mismo, el cáncer renal es uno de los cánceres clínicamente más resistentes a los medicamentos y varios estudios han confirmado la expresión del ARNm de ABCB1 en el cáncer renal. Similarmente, en el cáncer de vejiga localmente avanzado tratado con quimioterapia neoadyuvante, el 28% de los pacientes tenía niveles altos de expresión de ABCG2, pero esto no se correlacionó con la importancia pronóstica.^{3,14}

Perspectiva futura

La modulación de diversos procesos de la homeostasis metabólica celular

puede estar involucrada en la reversión de la resistencia tumoral mediada por las proteínas MDR. Las sustancias que ejercen un antagonismo eficaz contra las acciones de preservación celular inducidas por estas pueden representar herramientas útiles para mejorar la quimioterapia contra el cáncer. Los agentes de reversión de la P-gp (también denominados agentes de superación de la MDR o quimiosensibilizadores) comprenden un grupo diverso de sustancias bien caracterizadas, que incluyen bloqueadores de los canales de calcio y sodio, antagonistas de calmodulina, anestésicos locales, compuestos relacionados con esteroides y estructuras, agentes inmunosupresores, inhibidores de la proteína quinasa, , detergentes, alcaloides de indol, compuestos macrólidos, metilxantinas derivadas de pentoxifilina, y otros. El verapamilo y la ciclosporina A se usan comúnmente como inhibidores de los agentes de inversión de la MDR1. Su utilidad en la mejora de la terapia contra el cáncer es elevada por el hecho de que ambos grupos representan sustancias bien caracterizadas que se usan comúnmente en la práctica clínica y por lo tanto, muchos de sus efectos secundarios ya fueron descritos. Por otro lado, la MDR1 media en el transporte de fármacos utilizando energía de la hidrólisis de ATP; así

que, un enfoque lógico para inhibir la actividad de esta es bloquear los sitios de unión / hidrólisis de ATP. Los análogos de nucleótidos de adenina, y el vanadato se han examinado para determinar su posible uso como inhibidores de la actividad ATPasa.^{30, 31, 32, 33}

CONCLUSIÓN

Existen diversos tipos de terapias para tratar de eliminar o aminorar el crecimiento de las células cancerígenas, entre los cuales se encuentran la cirugía, terapia con radiación, la quimioterapia y la medicina de precisión. Todas ofrecen diversos beneficios a los pacientes, aunque no todas son asequibles. La resistencia farmacológica es un complejo sistema de protección de las poblaciones celulares contra numerosos compuestos, tanto endógenos como exógenos. Este es un fenómeno completamente normal y altamente necesario.

La resistencia a fármaco se desarrolla a modo de ataque, defensa y contraataque. Esta resistencia puede darse por diversos mecanismos, los cuales se clasifican en mecanismos primarios, cuando el organismo los posee normalmente como parte de sus atributos intrínsecos; y mecanismos adquiridos, cuando son generados en respuesta a un estímulo nocivo.

Comprender el papel que desempeñan las proteínas MDR en la resistencia tumoral, el desarrollo de nuevas técnicas de purificación y reconstrucción de la estructura de estas y sus implicaciones clínicas puede permitirnos identificar las diferencias que pueden explotarse terapéuticamente.

CONFLICTOS DE INTERESES

La realización de este artículo es como requisito para optar por el título de asistente de profesor del Área Ciencias Fisiológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Glosario de términos | RadiologyInfo.org [Internet]. Radiologyinfo.org. 2019.
2. Types of Cancer Treatment [Internet]. National Cancer Institute. 2017.
3. K. Tiwari A, Sodani K, Dai C, R. Ashby C, Chen Z. Revisiting the ABCs of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2011. ¿
4. Zahreddine H, Borden K. Mechanisms and insights into drug resistance in cancer. Frontiers in Pharmacology. 2013.
5. Persidis A. Cancer multidrug resistance. Nature Biotechnology. 1999.
6. Keating P, Cambrosio A, Nelson N, Mogoutov A, Cointet J. Therapy's Shadow: A Short History of the Study of Resistance to Cancer

- Chemotherapy. *Frontiers in Pharmacology*. 2013.
7. Yakusheva E, Titov D. Structure and Function of Multidrug Resistance Protein 1. *Biochemistry (Moscow)*. 2018.
 8. Dean M. The Human ATP-Binding Cassette (ABC) Transporter Superfamily. *Genome Research*. 2001.
 9. Van Veen H, Putman M, Margolles A, Sakamoto K, Konings W. Structure-function analysis of multidrug transporters in *Lactococcus lactis*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 1999
 10. Omran Z, Scaife P, Stewart S, Rauch C. Physical and biological characteristics of multi drug resistance (MDR): An integral approach considering pH and drug resistance in cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 2017
 11. Donnenberg V, Donnenberg A. Multiple Drug Resistance in Cancer Revisited: The Cancer Stem Cell Hypothesis. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2005.
 12. Chen Z, Shi T, Zhang L, Zhu P, Deng M, Huang C et al. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family in multidrug resistance: A review of the past decade. *Cancer Letters*. 2016.
 13. Szöllósi D, Rose-Sperling D, Hellmich U, Stockner T. Comparison of mechanistic transport cycle models of ABC exporters. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2018
 14. Pan S, Li Z, He Z, Qiu J, Zhou S. Molecular mechanisms for tumour resistance to chemotherapy. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2016.
 15. Lu J, Pokharel D, Bebawy M. MRP1 and its role in anticancer drug resistance. *Drug Metabolism Reviews*. 2015.
 16. Gillet J, Gottesman M. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer. *Methods in Molecular Biology*. 2009.
 17. Bossennec M, Di Roio A, Caux C, Ménétrier-Caux C. MDR1 in immunity: friend or foe? *OncoImmunology*. 2018.
 18. Van de Ven R, Oerlemans R, van der Heijden J, Scheffer G, de Gruijl T, Jansen G et al. ABC drug transporters and immunity: novel therapeutic targets in autoimmunity and cancer. *Journal of Leukocyte Biology*. 2009.
 19. Rees D, Johnson E, Lewinson O. ABC transporters: the power to change. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2009.
 20. Wilkens S. Structure and mechanism of ABC transporters. *F1000Prime Reports*. 2015.
 21. Sodani K, Patel A, Kathawala R, Chen Z. Multidrug resistance associated proteins in multidrug resistance. *Chinese Journal of Cancer*. 2012.
 22. Jani M, Ambrus C, Magnan R, Jakab K, Beéry E, Zolnercijs J et al. Structure and function of BCRP, a

broad specificity transporter of xenobiotics and endobiotics. *Archives of Toxicology*. 2014.

23. Gottesman M. Mechanisms of Cancer Drug Resistance. *Annual Review of Medicine*. 2002.

24. Zhang J, Li D, Sun T, Liang L, Wang Q. Interaction of P-glycoprotein with anti-tumor drugs: the site, gate and pathway. *Soft Matter*. 2015.

25. Sánchez-Suárez, Patricia & Benítez-Bribiesca, Luis. *Procesos Biomoleculares de la Resistencia a Drogas*. *Cancerología*. 2006.

26. Kartal-Yandim M, Adan-Gokbulut A, Baran Y. Molecular mechanisms of drug resistance and its reversal in cancer. *Critical Reviews in Biotechnology*. 2015.

27. Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen J, Schellens J. Concise Review: Clinical Relevance of Drug Drug and Herb Drug Interactions Mediated by the ABC Transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *The Oncologist*. 2007.

28. Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, Schwab M, Nies A. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clinical Pharmacokinetics*. 2015.

29. MeSH Browser [Internet]. Meshb.nlm.nih.gov. 2015

30. Breier, Gibalova L, Seres M, et. al. New Insight into P-Glycoprotein as a Drug Target. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2013.

31. He M, Wei M. Reversing multidrug resistance by tyrosine kinase inhibitors. *Chinese Journal of Cancer*. 2012

32. Curiel T. Immunotherapy: A useful strategy to help combat multidrug resistance. *Drug Resistance Updates*. 2012

33. Keppler D. Multidrug Resistance Proteins (MRPs, ABCs): Importance for Pathophysiology and Drug Therapy. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2010

Nomenclatura	Alias	Localización
ABCB1	MDR-1/P-gp	7q21.12
ABCB4	P-gp-3	7q21.12
ABCC1	MRP1	16p13.12
ABCC2	MRP2	10q24.2
ABCC3	MRP3	17q21.33
ABCC4	MRP4	13q32.1
ABCC5	MRP5	3q21.1
ABCC6	MRP6	16p13.12
ABCG2	BCRP	4q22

Tabla 1.1: Nomenclatura y localización genética de los miembros de la familia ABC con función clínicamente significativa en la resistencia tumoral. De Autoría propia.

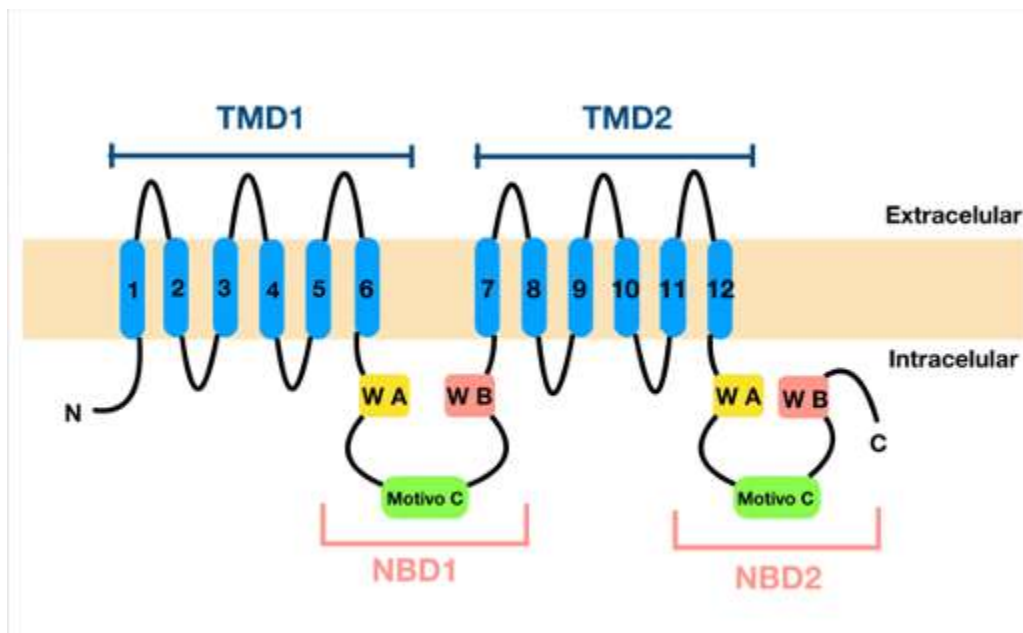


Figura 1.1: Esquema de estructura básica de la proteína MDR1/P-gp. De autoría propia.

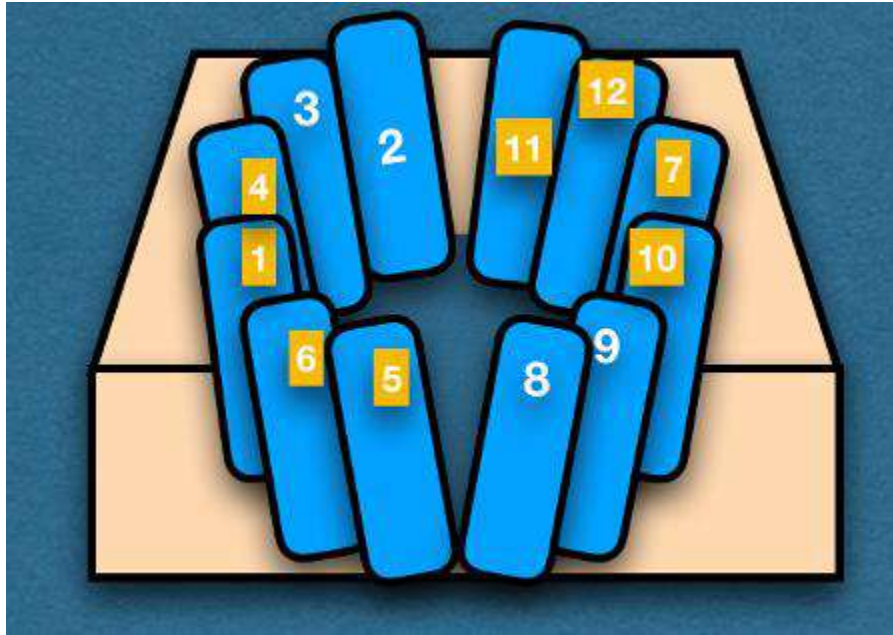


Figura 1.2: Configuración tridimensional del dominio transmembrana de la MDR1. De autoría propia. Los segmentos resaltados representan los segmentos transmembrana que intervienen en la unión a sustrato.



Figura 1.3: Organización de los motivos del dominio de unión a nucleótido. De autoría propia.

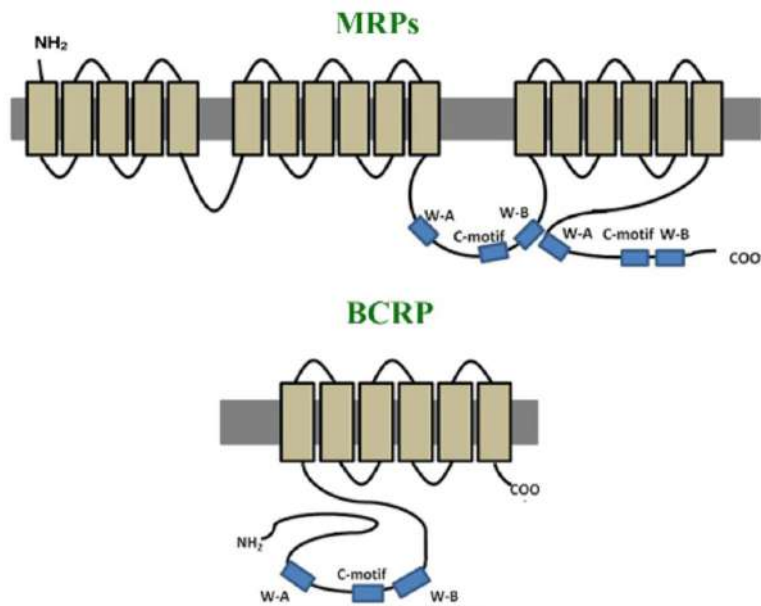


Figura 1.4: Esquema de la estructura de las MRPs y la BCRP. Fuente: Ferreira M, Costa J, Reis-Henriques M. ABC transporters in fish species: a review. *Frontiers in Physiology*. 2014.

Fármacos transportados por la MDR-1
• Doxurubicin
• Daunorubicin
• Docetaxel
• Vinblastina
• Paclitaxel
• Irinotecan
• Topotecan
• Glucocorticoides
• Methotrexato
• Etopósido
• Chloroquina

Tabla 1.2: Ejemplos de fármacos que son sustrato de la MDR1. De autoría propia.



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA MADRE Y MAESTRA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA

ANALES DE MEDICINA PUCMM

Guía para la Elaboración del Manuscrito de Publicación

El propósito de esta guía es ofrecer los requerimientos para la publicación de artículos de investigación en la revista de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.

Normas Generales

Los manuscritos que se someten a la revista pueden ser **reportes de caso, artículos originales o artículos de revisión.**

Los manuscritos que se someten no pueden haber sido publicados ni encontrarse actualmente en un proceso de evaluación en otra revista.

Los manuscritos deben remitirse de la siguiente manera:

- El manuscrito debe enviarse al correo analesdemedicina@pucmm.edu.do como un documento de Microsoft Word y debe escribirse a doble espacio en todas las secciones.
- El texto del manuscrito debe estar escrito en español o en inglés.
- Las tablas, figuras y gráficas deberán presentarse individualmente en hojas al final del manuscrito, con sus respectivos títulos y leyendas, enumeradas y a espacio doble. En el caso de las figuras, deberán obtenerse los permisos correspondientes para su uso, en caso de que no sean de la propia autoría de los autores. Se recomienda un máximo de 6 tablas/figuras/gráficas por artículo.
- Se espera que el manuscrito no contenga más de 2,500 palabras (reporte de caso), 4,000 palabras (artículo original) o 5,000 palabras (artículo de revisión), sin incluir el resumen analítico/abstract, referencias, tablas, figuras y gráficas.
- Las citas bibliográficas en el manuscrito deberán estar entre paréntesis y no como superíndices.

Se recomienda que los autores tomen en cuenta las listas de comprobación de artículos, disponibles en la Red EQUATOR (<https://www.equator-network.org/>).

A continuación, se presentan los requerimientos específicos para cada tipo de manuscrito.

Reporte de Caso

El contenido del reporte de caso es como se muestra a continuación:

- **Página de presentación.** La página de presentación contendrá la información básica del reporte de caso que aparecerá en la página inicial del documento. Debe de presentar:
 1. **Título:** preferiblemente conciso e informativo. Se recomienda entre 8 a 12 palabras, como máximo. No debe ser un título resumido o abreviado, sino el título completo del reporte de caso.
 2. **Autores:** se debe incluir sus nombres y afiliaciones. Todas las afiliaciones deben estar indicadas con letra superíndice minúscula después del nombre de cada autor.
 3. **Autor por correspondencia:** indicar claramente el autor determinado a manejar la correspondencia en todas las etapas de evaluación durante la publicación, así como después de ser publicado. Se debe asegurar de proporcionar la dirección de correo electrónico y de agregar datos de contacto actualizados.
 4. **Conteo de palabras.** No se incluyen en este conteo: resumen analítico (abstract), agradecimientos, leyendas y referencias.
- **Resumen** (tanto en español como en inglés) con sus palabras claves incluidas (3-5).
- **Introducción.** Breve revisión de la literatura sobre los antecedentes del reporte de caso.
- **Descripción del caso** (información del paciente, hallazgos clínicos, estudios diagnósticos, tratamiento, seguimiento y resultados).
- **Discusión.** Comparación/contraste con otros autores, implicaciones de los hallazgos.
- **Referencias bibliográficas** (10-15). Utilice las Recomendaciones ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

Artículo Original

El artículo original que se somete para publicación, tanto de estudios observacionales como experimentales, debe estar organizado en las siguientes secciones: introducción, métodos, resultados y discusión.

El contenido del manuscrito es como se muestra a continuación:

- **Página de presentación.**
 1. **Título:** preferiblemente conciso e informativo. Se recomienda entre 8 a 12 palabras, como máximo. No debe ser un título resumido o abreviado, sino el título completo del artículo.
 2. **Autores:** se debe incluir sus nombres y afiliaciones. Todas las afiliaciones deben estar indicadas con letra superíndice minúscula después del nombre de cada autor.
 3. **Autor por correspondencia:** indicar claramente el autor determinado a manejar la correspondencia en todas las etapas de evaluación durante la publicación, así como después de ser publicado. Se debe asegurar de proporcionar la dirección de correo electrónico y de agregar datos de contacto actualizados.
 4. **Fuente de financiamiento.**
 5. **Conteo de palabras.** No se incluyen en este conteo: resumen analítico (abstract), agradecimientos, leyendas y referencias.
 6. **Cantidad de figuras y tablas.**

- **Declaración de conflicto de intereses**
Puede descargar el modelo del ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors), disponible en el siguiente sitio de internet: <http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/conflict-of-interest-disclosure-forms/>. También puede redactar una comunicación tomando esta información de base.
- **Resumen analítico/Abstract.** Es una parte muy importante del manuscrito. Debe estar escrito de forma clara, con suficiente detalle, tanto en español como en inglés. Para algunos, éste es la carta de presentación del artículo, ya que muchos lectores se refieren a él para buscar más información sobre el estudio; en otros casos, este es la única información a la que tienen acceso algunos lectores. De esta manera, es imprescindible que esta sección refleje el contenido del artículo con la mayor precisión posible. Se recomiendan 200-250 palabras para los estudios descriptivos y los estudios observacionales; en el caso de ensayos clínicos o estudios experimentales se recomiendan 250-300 palabras. Deberá incluir: introducción, métodos, resultados, conclusión y palabras claves (3-5), estas últimas basadas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) o Medical Subject Headings (MeSH).
- **Introducción.** Debe proveer de forma clara y precisa el contexto o los antecedentes del problema estudiado. Debe expresar el propósito o el objetivo del estudio o la hipótesis que se evalúa en el mismo. Utilice solo referencias que sean pertinentes y no incluya datos o conclusiones del trabajo que se está presentando en este artículo.
- **Métodos.** Debe incluir la información que estaba disponible cuando se escribió el protocolo del estudio. Si apareciera algún dato durante o después del estudio, deberá referirse en la sección de resultados. Su contenido incluye:
 1. **Diseño del estudio y participantes.** Describa el tipo de estudio, población y muestreo (si aplica), así como también los criterios de inclusión y de exclusión. Es importante explicar cómo se midieron estos criterios y su relevancia para el estudio.
 2. **Variabes.** Especifique las variables de la investigación, así como también los cuestionarios, equipos y métodos utilizados para su medición. Si alguno de los métodos ha sido tomado de otros estudios, ofrezca las referencias adecuadas.
 3. **Procedimientos de recolección.** Describa los procedimientos realizados para encontrar, seleccionar, extraer y resumir los datos obtenidos, con suficiente detalle como para que se puedan reproducir los resultados.
 4. **Análisis estadístico.** Debe detallarse lo suficiente como para que cualquier lector pueda tomar la información original y verificar los resultados que se reportan. Mencione el paquete estadístico utilizado, el tipo de análisis realizado (univariado, bivariado, multivariado, etc.), y los métodos utilizados (medidas de resumen, pruebas de hipótesis, intervalos de confianza, etc.)
 5. **Consideraciones éticas.** Especifique si la investigación fue aprobada por un comité de bioética, así como también la forma en que se respetaron los principios bioéticos.
- **Resultados.** Los resultados deben presentarse en un orden lógico. Utilice tablas y/o gráficas. Presente los resultados más importantes al inicio. No describa todos los resultados de las tablas o de las gráficas en el texto, refiérase solo a los más relevantes. Es

importante presentar los datos relativos y las cifras absolutas relacionadas. No presente los mismos datos en tablas y en gráficas.

- **Discusión.** Debe presentar los aspectos novedosos y más relevantes del estudio y las conclusiones que se derivan de esta investigación a la luz del contexto en el que se realizó. No debe detallar ninguna información que ha sido presentada en la introducción ni en la sección de resultados. Puede ser beneficioso iniciar con un breve resumen de los datos y luego tratar de explicar estos hallazgos, comparar/contrastar con la literatura existente, declarar las limitantes del estudio y las fortalezas. Es importante que se describan las implicaciones de estos hallazgos para futuras investigaciones, para la práctica clínica o para la salud pública.
- **Agradecimientos (opcional).** Se pueden indicar los nombres completos de las personas o instituciones, así como sus contribuciones específicas al proyecto (si aplica).
- **Referencias.** Debe incluir al menos 15 referencias. Utilice las Recomendaciones ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

Artículo de Revisión

El contenido del artículo de revisión es como se muestra a continuación:

- **Página de presentación**

La página de presentación contendrá la información básica del artículo que aparecerá en la página inicial del documento. Debe de presentar:

1. **Título:** preferiblemente conciso e informativo. Se recomienda entre 8 a 12 palabras, como máximo. No debe ser un título resumido o abreviado, sino el título completo del artículo.
2. **Autores:** se debe incluir sus nombres y afiliaciones. Todas las afiliaciones deben estar indicadas con letra superíndice minúscula después del nombre de cada autor.
3. **Autor por correspondencia:** indicar claramente el autor determinado a manejar la correspondencia en todas las etapas de evaluación durante la publicación, así como después de ser publicado. Se debe asegurar de proporcionar la dirección de correo electrónico y de agregar datos de contacto actualizados.
4. **Conteo de palabras.** No se incluyen en este conteo: resumen analítico (abstract), agradecimientos, leyendas y referencias.

- **Resumen**

Incluye una descripción de los temas cubiertos y/o una idea general del artículo. Esta es la información inicial que el lector revisará. Debe de ser preciso e informativo, tanto en español como en inglés. Se recomienda que este incluya entre 200-250 palabras. Inmediatamente después del resumen, proporcione 3-5 palabras clave, evitando términos plurales y conceptos múltiples (evite, por ejemplo, "y", "de"). Estas palabras clave se utilizarán para fines de indexación basados en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) o Medical Subject Headings (MeSH).

- **Abreviaturas (opcional)**

Puede definir las abreviaturas que no son estándar en este campo en una nota al pie que se colocará en la primera página del artículo. Tales abreviaturas que son inevitables en el resumen deben definirse en su primera mención allí, así como en la nota al pie. Asegure la consistencia de las abreviaturas a lo largo del artículo.

- **Tabla de contenido (opcional)**

Puede incluir una tabla (o índice) de contenido que facilite al lector la organización del texto y debe indicar la página por sección o título del artículo.

- **Cuerpo del artículo**

Debe señalar y diferenciar cada acápite del cuerpo del artículo: los títulos o secciones en negrita, y subtítulos o subsecciones en letra cursiva. Además, se recomienda dividir el artículo en secciones claramente definidas y numeradas en orden secuencial (1.1, 1.2, etc.), sin incluir el resumen. Se sugiere seguir el siguiente esquema general:

1. **Introducción:** Incluye una descripción del tema y antecedentes relevantes de la revisión del tema.
2. **Desarrollo:** Representa 70-90% de todo el texto.
3. **Conclusión:** Establece las implicaciones de los hallazgos e identificar posibles nuevos campos de investigación.

- **Agradecimientos (opcional)**

Se pueden indicar los nombres completos de las personas o instituciones, así como sus contribuciones específicas al manuscrito (si aplica).

- **Referencias**

Debe incluir por lo menos 25 referencias. Utilice las Recomendaciones ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

Referencias bibliográficas

- Nature. Formatting guide.
- Mayer P. Guidelines for writing a Review Article. Plant Science Center. 2009.
- Axinthe D. International Journal of Machine Tools and Manufacture. Elsevier. 2017.
- Villatoro Villar M. Importancia de los reportes de caso. Guía para su diseño y elaboración. Revista de Sanidad Militar. 2017.
- Organización Panamericana de la Salud. Instrucciones para los autores y pautas para la presentación de manuscritos. Revista Panamericana de Salud Pública.

