

# Revista del Hospital Juárez de México

Vol. 89

Abril-Junio 2022

Núm. 2

Órgano Oficial de Difusión Científica de la Sociedad  
Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C.

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)



## Artículos originales

**Comparación de las habilidades básicas en laparoscopia antes y después de la realización de un programa de entrenamiento en residentes de cirugía general del Hospital General Zona Norte de Puebla.....** 55

Mónica Heredia-Montaño, Cheryl Z. Díaz-Barrientos, César I. Padilla-Gómez, Fernando Navarro-Tovar, Edgar Hernández-Pérez y Adrián E. Rivas-Chávez

**Correlation between rainfall and the prevalence of meningococemia: an observation from a tropical country .....** 61

Rujittika Mungmunpantipantip and Viroj Wiwanitkit

**Asociación del uso del sildenafil en pacientes con factor de riesgo para retinopatía del prematuro .....** 64

Enrique Villarreal-Abedrop, José Iglesias-Leboreiro, Isabel Bernárdez-Zapata, Moisés N. Gerardo-del Hoyo y Pedro Rivero-Borrel de la Parra

**Modelado matemático de la frecuencia cardíaca del ejercicio submáximo en adultos mayores.....** 69

Javier Padilla-Pérez

**Prevalencia de aneuploidías en blastocistos de día 5 vs. día 6: desfase de 24 horas como factor determinante.....** 76

David A. Laguna-Pérez, Carlos G. Salazar-López Ortiz, Jorge L. Lezama-Ruvalcaba, José C. Salazar-Trujillo, Ricardo Rodríguez-Calderón, Gerardo A. Paladino-Barquera y Eugenia I. Morán-Orozco

**Fibrinógeno sérico como biomarcador de severidad en los pacientes con infección por SARS-CoV-2.....** 82

Ana I. Pérez-Echavarría, Arely E. Contreras-Pacheco, Jesús Solís-Valdez, David A. Aguirre-Baca, José J. Montelongo-Santiesteban, María I. Saad-Manzanera, Manuel D. Pérez-Ruiz, Sofía C. González-Cristóbal, Juan A. Mata-Ortega, Luis B. Enríquez-Sánchez, Guadalupe B. Reyes-Robledo y Dalia G. Delgado-Ortega

## Artículos de revisión

**Manejo actual de la orejuela izquierda .....** 87

Jesús Saucedo-Castillo, Francisco J. Hernández, Astrid De la Torre y Carlos Riera-Kinkel

**Ventajas del uso de la malla de titanio en craneoplastia .....** 93

José de J. Lomelí-Ramírez, Alejandra G. del S. Pérez-Barrera y Monique N. Lomelí-Canavaggio

# Cena Baile

## 175 Aniversario



**175**  
1847-2022  
ANIVERSARIO



**26 de Agosto**  
**2022**

Se invita al personal del Hospital Juárez de México a la cena-baile con motivo de la celebración del 175 Aniversario del Hospital, en el salón

**LE CRILLON**  
SALONES & BANQUETES

Con la participación de



Ubicado en Av. Cuauhtémoc, No. 1438, Col. Del Valle, Alc. Benito Juárez, a partir de las 20:00 hrs.

*El costo del boleto es de \$900.00*

Banco HSBC **Depósito** - No. Cuenta: 4025392804 / No. Cliente: 38524607,  
**Transferencia** - Clabe No. : 021180040253928047  
**RFC: HJM050127ADO**

**Entregar voucher** en la  
Subdirección de Recursos Humanos Ext. 7602



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



# CONVOCATORIA RESIDENCIAS MÉDICAS

El Hospital Juárez de México, a través de la Dirección de Investigación y Enseñanza convoca a profesionales de la salud de las diversas escuelas y facultades de medicina nacionales y extranjeras al proceso de selección, para las residencias médicas del ciclo escolar 2023-2024.

Consulta la convocatoria  
escaneando el código QR



Convocatoria  
Residencias Médicas  
2023-2024



## CONTACTO

Dr. Erik Efraín Sosa Duran  
Jefe de Posgrado Hospital Juárez de México

Correo: [jefaturaposgradohjm@gmail.com](mailto:jefaturaposgradohjm@gmail.com)

Teléfono: 54477560 EXT. 7340 Y 7366

Página <https://www.gob.mx/salud/hjm>





# Revista del Hospital Juárez de México



Vol. 90

Abril-Junio 2022

Núm. 2

Órgano Oficial de Difusión Científica de la Sociedad  
Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C.

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

## DIRECTOR / DIRECTOR

DR. AGUSTÍN RODRÍGUEZ BLAS

*Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

## EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

DR. ÉRIK EFRAÍN SOSA DURÁN

*Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

## EDITORES ASOCIADOS / ASSOCIATE EDITORS

DRA. ELIZABETH PÉREZ CRUZ

*Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. LUIS ANTONIO GORORDO DELSOL

*Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. MARÍA DEL CONSUELO FIGUREOA GARCÍA

*Universidad Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México (México)*

DRA. MÓNICA ALETHIA CUREÑO DÍAZ

*Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. LUIS EDUARDO LÓPEZ ARREOLA

*Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

## COMITÉ EDITORIAL INTERNO / INTERNAL EDITORIAL COUNCIL

DRA. SONIA CHÁVEZ OCAÑA

*Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. VIRGILIO LIMA GÓMEZ

*Oftalmología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. MIRIAM PUEBLA MIRANDA

*Dermatología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. MARÍA ISABEL ROJO GUTIÉRREZ

*Alergología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO

*Reumatología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. JORGE CRUZ RICO

*Hematología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. AGUSTÍN RODRÍGUEZ BLAS

*Radiología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. GABRIELA IBAÑEZ CERVANTES

*Inmunología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. OMAR HERNÁNDEZ LEÓN

*Urología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. NURIA PÉREZ Y LÓPEZ

*Gastroenterología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. IRMA CRUZ MENDOZA

*Cirugía General, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. SCHEHZADA MARÍA ISABEL MEJÍA LOZA

*Gastroenterología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. JAIME MELLADO ABREGO

*Alergología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. VÍCTOR MANUEL FLORES MÉNDEZ

*Ginecología y obstetricia, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. RAMÓN ESPINOZA HERNÁNDEZ

*Trasplantes, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. VÍCTOR MANUEL PINTO ANGULO

*Cirugía General, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. ALBERTO DE MONTECINOS SAMPEDRO

*Neurocirugía, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. XICOTENCATL JIMÉNEZ VILLANUEVA

*Oncología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. KATY ALEJANDRA SÁNCHEZ POZOS

*Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. MARÍA EVELIN CORTÉS GUTIÉRREZ

*Patología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. VÍCTOR MANUEL VARGAS HERNÁNDEZ

*Ginecología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. JOSÉ BONILLA DELGADO

*Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. JUAN MANUEL CRUZ REYES

*Cirugía General, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. PATRICIA HERNÁNDEZ SOLÍS

*Clinica del dolor, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. ENOC MARIANO CORTÉS MALAGÓN

*Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. MADELEINE EDITH VÉLEZ CRUZ

*Cirugía Maxilo facial, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA

*Pediatría, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. MARTIN ANTONIO MANRIQUE

*Endoscopia gastrointestinal, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. DAVID GERARDO MIRANDA GÓMEZ

*Traumatología y Ortopedia, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. JUAN MANUEL BELLO LÓPEZ

*Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. MIGUEL ÁNGEL CHÁVEZ GARCÍA

*Endoscopia gastrointestinal, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

## CONSEJO EDITORIAL NACIONAL / NATIONAL EDITORIAL COUNCIL

DR. OCTAVIO DANIEL REYES HERNÁNDEZ  
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza – Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México (México)

DR. MARIEL ANTONIO CAZÁREZ ANGUILLAS  
Cirugía General, Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa (México)

DR. LUIS CARLOS CHAN NÚÑEZ  
Cirugía Hepatopancreato biliar, Hospital Médica Sur, Ciudad de México (México)

DRA. CECILIA JULIETA GONZÁLEZ  
Hospital Ángeles Lindavista, Ciudad de México (México)

DR. EDGAR TORRES LÓPEZ  
Cirugía laparoscópica, Hospital Ángeles Lindavista, Ciudad de México (México)

DR. DAVID RICARDO OROZCO SOLÍS  
Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México (México)

DR. MANUEL GONZÁLEZ DEL CARMEN  
Facultad de Medicina - Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz (México)

DR. MARCO ANTONIO RAMÍREZ ORTIZ  
Hospital Infantil de México, Ciudad de México (México)

DR. ISMAEL PASCASIO DÍAZ  
Hospital Vossan, Campeche (México)

DR. GERARDO LEYVA GÓMEZ  
Facultad de Química – Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México (México)

DR. JOSÉ MORENO RODRÍGUEZ  
DRA. GUADALUPE ESPINOZA ZÚÑIGA  
Hospital Infantil Privado, Ciudad de México (México)

DR. JOSÉ LUIS LIMÓN AGUILAR  
Hospital Ángeles – Clínica Londres, Ciudad de México (México)

DR. MOISÉS FRANCO VALENCIA  
Área de Investigación – Hospital General de Xoco, Ciudad de México (México)

DR. MARIO ADÁN MORENO EUTIMIO  
DR. FRANCISCO CORONA CRUZ  
Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México (México)

DR. CARLOS ANDRES COLUNGA TINAJERO  
Cirujano Pediatra, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco (México)

DR. FERNANDO ACOSTA FÉLIX  
Hospital Mexicali, Mexicali (México)

DRA. LETICIA QUINTANILLA MARTÍNEZ  
Universidad Tübingen, Tübingen (Alemania)

DR. GONZALO MONTOYA AYALA  
Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México (México)

DR. VICTOR HUGO CARMONA ORNELAS  
Ginecología y obstetricia, Hospital General de México, Ciudad de México (México)

DRA. LETICIA ASCENCIO HUERTAS  
Tanatología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México (México)

DRA. SANDY MARIEL MUNGUÍA MOGO  
Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

ANDREA PAREDES TREJO  
Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

## COMITÉ INTERNACIONAL / INTERNATIONAL COUNCIL

DR. MIGUEL REYES MUGICA  
Hospital Infantil de Pittsburgh, Pittsburgh (Estados Unidos de América)

DR. FABIÁN ALEJANDRO URRESTA BURBANO  
Hospital Metropolitano, Quito (Ecuador)

DRA. CRISTINA RAMÍREZ FUENTES  
Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia (España)

DR. RICARDO PEDRINI CRUZ  
Hospital nuestra señora de la concepcion, Porto Alegre (Brasil)

DR. SALMAN ABDULAZIZ AHMED SALMAN  
King Saud Medical City, Dubai (Emiratos Árabes Unidos)

DR. GUSTAVO ANDREAZZA LAPORTE  
Santa Casa, Porto Alegre (Brasil)

DRA. MARÍA EULALIA FERNÁNDEZ MONTOLI  
Departamento de Ginecología, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona, Barcelona (España)

REVISTA DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO es una revista *open access* con licencia *Creative Commons*. Las opiniones, resultados y conclusiones son las de los autores. El editor y la editorial no son responsables de los contenidos publicados en la revista. © 2022 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

REVISTA DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO is an open access journal with a Creative Commons license. Opinions, results and conclusions expressed in the journal are those of the authors. The editor and the publisher are not responsible for the contents published in the journal. © 2022 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Published by Permanyer. This is an open access publication under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Puede enviar su manuscrito en / Please, submit your manuscript in:

<https://publisher.rhjm.permanyer.com/main.php>



**Permanyer**  
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
[permnyer@permnyer.com](mailto:permnyer@permnyer.com)

**Permanyer México**  
Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
[mexico@permnyer.com](mailto:mexico@permnyer.com)



ISSN: 1405-9622  
Ref.: 7012AX212

### Reproducciones con fines comerciales:

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

# Comparación de las habilidades básicas en laparoscopia antes y después de la realización de un programa de entrenamiento en residentes de cirugía general del Hospital General Zona Norte de Puebla

## Comparison of basic skills in laparoscopy before and after carrying out a training program in General Surgery residents of the Hospital General Zona Norte de Puebla

Mónica Heredia-Montaña<sup>1\*</sup>, Cheryl Z. Díaz-Barrientos<sup>2</sup>, César I. Padilla-Gómez<sup>1</sup>, Fernando Navarro-Tovar<sup>1</sup>, Edgar Hernández-Pérez<sup>1</sup> y Adrián E. Rivas-Chávez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía General, Hospital General Zona Norte de Puebla; <sup>2</sup>Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario de Puebla. Puebla, México

### Resumen

**Introducción:** La cirugía de mínima invasión ha exigido el desarrollo de nuevas tecnologías para el desarrollo de nuevas habilidades. **Objetivos:** Comparar habilidades básicas laparoscópicas antes y después de realizar un programa de entrenamiento. **Material y métodos:** Estudio longitudinal, comparativo, experimental, prolectivo y homodémico. Los residentes de todos los grados realizaron una sesión inicial en la que ejecutaron cinco ejercicios de laparoscopia básica en un simulador de laparoscopia artesanal. **Resultados:** La media de tiempo de la sesión inicial de todos los residentes de cirugía general es de  $9.64 \pm 5.14$  min, y una media de  $2.87 \pm 1.57$  min en el tiempo final. En la comparación entre los tiempos iniciales y finales en todos los grupos de residentes se obtiene una  $p = 0.000$ . **Conclusiones:** El entrenamiento en laparoscopia básica en residentes de cirugía se puede realizar de forma óptima mediante el uso de programas estandarizados y avalados por los colegios nacionales e internacionales.

**Palabras clave:** Simulación. Habilidad quirúrgica básica. Programa de entrenamiento. Laparoscopia.

### Abstract

**Introduction:** Minimally invasive surgery has required the development of new technologies for the development of new skills. **Objectives:** To compare basic laparoscopic skills before and after performing a training program. **Material and methods:** Longitudinal, comparative, experimental, prolective, homodemic study. Residents of all grades conducted an initial session in which they performed 5 basic laparoscopy exercises on a craft laparoscopy simulator. **Results:** The mean time of the initial session of all general surgery residents is  $9.64 \pm 5.14$  min, and a mean of  $2.87 \pm 1.57$  min in the final time. In the comparison between the initial and final times in all groups of residents, a  $p = 0.000$  is obtained. **Conclusions:** Training in basic laparoscopy in surgery residents can be optimally performed by using standardized programs endorsed by the National and International Colleges.

**Keywords:** Simulation. Basic surgical skill. Training program. Laparoscopy

### Correspondencia:

\*Mónica Heredia-Montaña

E-mail: monabuhu@hotmail.com

Fecha de recepción: 28-05-2021

Fecha de aceptación: 28-12-2021

DOI: 10.24875/RHJM.21000031

Disponible en internet: 29-06-2022

Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(2):55-60

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

1405-9622/© 2021 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

En la actualidad la cirugía de mínima invasión se encuentra en auge, debido a es posible realizar una gran proporción de los procedimientos quirúrgicos con este método. Los procedimientos de mínima invasión incluyen la cirugía laparoscópica, endoscopia, cirugía endoscópica por transiluminación de orificios naturales (NOTES), así como la cirugía facilitada por computadoras (cirugía robótica)<sup>1</sup>.

Se requiere el desarrollo de habilidades psicomotoras básicas y avanzadas para dar a los cirujanos las herramientas necesarias para completar los procedimientos quirúrgicos de la forma más segura mediante este método de mínima invasión, por lo tanto, su aprendizaje se ha convertido en una de las piedras angulares del currículo del entrenamiento laparoscópico. Los aprendices de cirugía de mínima invasión requieren demostrar habilidades básicas y de cada procedimiento específico antes de operar en pacientes, por lo que se han desarrollado diferentes modalidades de entrenamiento, por ejemplo, simuladores de realidad virtual, entrenadores de caja inanimada y entrenadores en órganos cadavéricos. Medios que pueden usarse de forma segura, de acuerdo con principios éticos y efectivos. Lo cual contrasta con el método tradicional, que consiste en que un cirujano experto supervisa la ejecución de un procedimiento por el residente quirúrgico desde sus primeros años<sup>2</sup>.

La simulación proporciona una oportunidad para adquirir y mejorar las habilidades en un entorno donde los errores pueden presentarse sin consecuencias en pacientes reales. Aunque es relativamente difícil enseñar una operación laparoscópica completa, las operaciones se han evaluado para definir qué habilidades se requieren desarrollar para cada procedimiento. Estas habilidades se pueden enseñar con simuladores, con el propósito de «entrenamiento de tareas»: Por ejemplo, una funduplicatura tipo Nissen laparoscópica requiere de habilidades de sutura, que pueden enseñarse usando un entrenador<sup>3</sup>.

La capacitación con el modelo de caja parece mejorar las habilidades técnicas en comparación con la falta de capacitación en aprendices sin experiencia previa en laparoscopia. Se desconocen los impactos de este tiempo reducido en los pacientes. No parece haber diferencias significativas en la mejora de las habilidades técnicas entre los diferentes métodos de entrenamiento del modelo de caja. Se necesitan ensayos para evaluar el impacto del entrenamiento con modelo de caja en habilidades quirúrgicas tanto a corto como a

largo plazo, así como también resultados clínicos cuando el aprendiz se vuelve competente para operar en pacientes<sup>4</sup>.

## Objetivos

Determinar si existe o no diferencia en las habilidades quirúrgicas básicas de cada grado de residentes de cirugía general, antes y después de realizar un programa de entrenamiento básico en un modelo de simulación artesanal de laparoscopia.

Establecer el tiempo requerido para completar de forma satisfactoria cada uno de los ejercicios básicos de laparoscopia por los residentes de primero, segundo, tercero y cuarto año en la primera sesión.

Establecer el tiempo requerido para completar de forma satisfactoria cada uno de los ejercicios básicos de laparoscopia por los residentes de cirugía general de cada grado en la sesión n.º 15 del programa de entrenamiento.

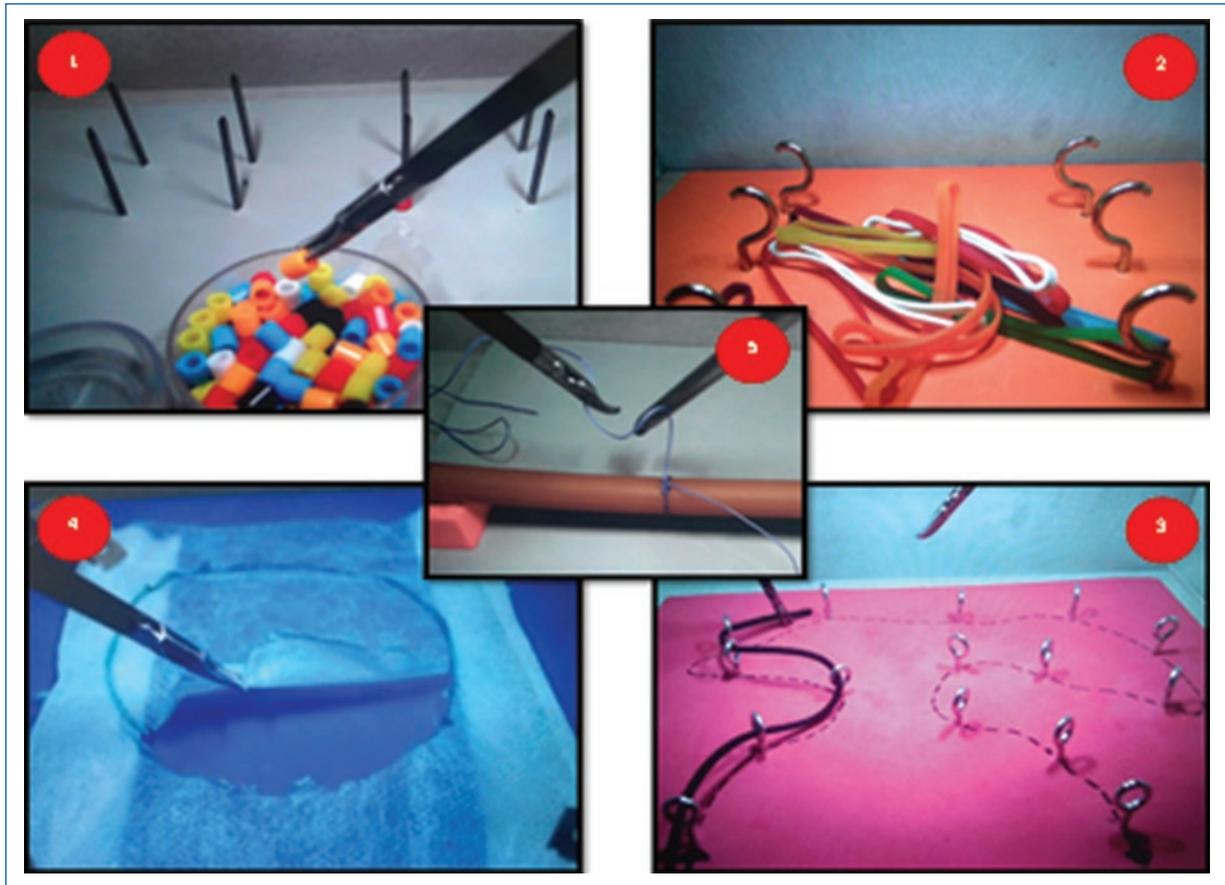
## Material y métodos

Se evaluó a todos los residentes de cirugía general de un hospital general, en el periodo de tiempo comprendido de octubre de 2016 a junio de 2017. Se incluyeron en este estudio médicos residentes de cirugía general de primero, segundo, tercero y cuarto año, residentes de ambos sexos, con y sin experiencia previa en laparoscopia de la forma tradicional.

Los residentes con entrenamiento certificado en cirugía de mínima invasión básica o avanzada fueron excluidos.

Todos los residentes realizaron una sesión inicial en la que ejecutaron cinco ejercicios de laparoscopia básica en un simulador de laparoscopia artesanal, posteriormente realizaron un programa de 15 sesiones de entrenamiento en laparoscopia básica en el mismo simulador. En cada sesión se registró en la hoja de recolección de datos el tiempo requerido para completar cada uno de los ejercicios de forma satisfactoria.

Para el programa de entrenamiento básico en cirugía de mínima invasión se realizaron los siguientes ejercicios: 1) movilización selectiva de objetos (colocación de tres argollas en cada poste, siendo un total de ocho postes); 2) colocación de bandas de goma sujeta a dos postes (tres anteriores, tres medios y tres posteriores); 3) inserción progresiva de una cuerda entre argollas (15 en total); 4) corte de un patrón circular (diámetro de 8 cm), y 5) cinco lazadas intracorpóreas en un nudo preformado (Fig. 1).



**Figura 1.** Modelo de simulación artesanal de laparoscopia.

De acuerdo con el programa Fundamentos de Cirugía Laparoscópica (FLS) de la *Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons* (SAGES), el tiempo máximo para la realización del ejercicio 1 es de 5 minutos, para el ejercicio 2 el tiempo máximo es de 3 minutos, mientras que para el ejercicio 3 es de 7 minutos, por último, para los ejercicios 4 y 5, el tiempo máximo es de 5 y 10 minutos respectivamente<sup>5</sup>.

Se obtuvo la media de los tiempos para completar cada uno de los ejercicios por cada grado de residentes. Se evaluó si en la primera sesión existe diferencia entre los tiempos para completar los ejercicios entre cada grado de residentes. Y posteriormente se evaluó si existe diferencia entre los tiempos iniciales y los tiempos obtenidos una vez finalizado el programa de entrenamiento.

El análisis de datos se realizó con estadística descriptiva media, desviación estándar (DE) de las variables, así como prueba de t de Student para grupos relacionados para variables paramétricas con  $p = 0.005$  y un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

## Resultados

Se incluyeron un total de ocho residentes, dos de primer año, dos de segundo, tres de tercero y uno de cuarto año. Se realizó el registro de un total de 15 sesiones, donde los residentes de cirugía general ejecutaron en cada sesión cinco ejercicios de laparoscopia básica en un modelo artesanal de laparoscopia, en el periodo de tiempo comprendido de octubre de 2016 a junio de 2017. Se obtuvo una edad promedio de 26.2, con una  $DE \pm 1.4$ , con predominio del sexo masculino (Fig. 2).

Se clasificó a los residentes de cirugía general en cuatro grupos, de acuerdo con el grado. La distribución no es homogénea en cuanto al número de integrantes de cada grupo de residentes (Fig. 3).

Los residentes de cirugía general de todos los grados ejecutaron una sesión inicial, en la que se registró el tiempo necesario para completar de forma satisfactoria cada uno de los ejercicios de laparoscopia básica. Cada residente completó un programa de

**Tabla 1.** Medias de tiempo por grupo de residentes

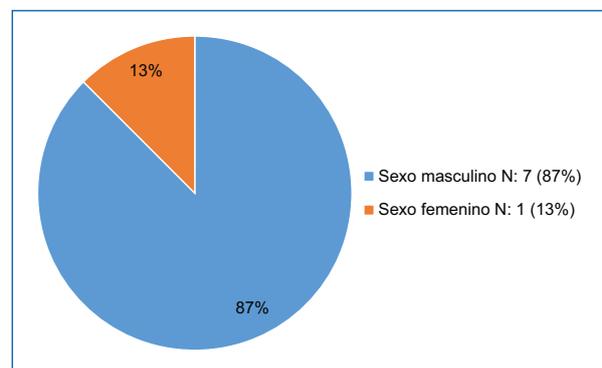
Tiempos iniciales y finales (medias) por cada grupo de residentes y ejercicios					
Grupo	N.º de ejercicio	Media tiempo sesión 1 (min)	DE	Media tiempo sesión 15 (min)	DE
R1	1	19.92	± 4.43	5.42	± 0.11
	2	8.30	± 0.21	2.4	± 0.07
	3	12.41	± 2.97	4.05	± 0.21
	4	7.44	± 1.14	1.54	± 0.02
	5	13.93	± 3.74	1.42	± 0.01
Duración de sesión (min)		61.99		14.83	
R2	1	17.40	± 0.42	5.5	± 0.01
	2	6.90	± 0.27	2.2	± 0.17
	3	15.23	± 2.40	4.05	± 0.07
	4	11.45	± 0.63	1.45	± 0.08
	5	18.33	± 3.40	1.41	± 0.02
Duración de sesión (min)		69.31		14.61	
R3	1	12.40	± 3.69	5.2	± 0.21
	2	5.10	± 0.27	2.1	± 0.10
	3	8.46	± 0.50	3.88	± 0.11
	4	5.63	± 0.94	1.52	± 0.06
	5	5.60	± 0.99	1.58	± 0.62
Duración de sesión (min)		37.19		14.28	
R4	1	6.58	± 0.0	5.2	± 0.0
	2	4.90	± 0.0	2	± 0.0
	3	6.33	± 0.0	3.85	± 0.0
	4	2.95	± 0.0	1.46	± 0.0
	5	3.60	± 0.0	1.36	± 0.0
Duración de sesión (min)		24.36		13.87	

DE: desviación estándar; R1: residentes de primer año; R2: residentes de segundo año; R3: residentes de tercer año; R4: residentes de cuarto año; min: minuto.

entrenamiento de 15 sesiones, registrando de la misma manera los tiempos de cada uno de los ejercicios en cada una de las sesiones (Tabla 1).

Se obtuvo una media de todos los tiempos para completar los ejercicios en todos los grupos de residentes (grados). Se encontró una media de  $9.64 \pm 5.14$  minutos en el tiempo inicial. Una media de  $2.87 \pm 1.57$  minutos en el tiempo final (Tabla 2).

Se compararon los tiempos de la sesión inicial y final de cada residente, así como el análisis entre grupos. Se realizó un análisis de t pareada para grupos relacionados con un IC 95%, encontrando una  $p = 0.000$ ,



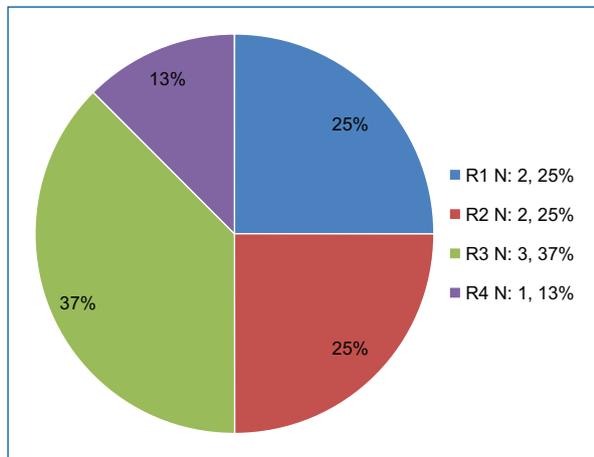
**Figura 2.** Distribución de la población estudiada por sexo. N: tamaño de la muestra.

**Tabla 2.** Promedio de tiempos iniciales y finales de los residentes de todos los grados

	Media	Tamaño de la muestra	Desviación estándar	Media de error estándar
Tiempo inicial	9.6430	20	5.14119	1.14960
Tiempo final	2.8795	20	1.57002	0.35107

**Tabla 3.** Comparación de los tiempos iniciales y finales en todos los grupos de residentes con una  $p = 0.000$ 

	Diferencias emparejadas				t de Student	Grados de libertad	Significación (bilateral)	
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	Intervalo de confianza del 95% de la diferencia				
				Inferior				Superior
Tiempo inicial-tiempo final	6.76350	4.61640	1.03226	4.60296	8.92404	6.552	19	0.000

**Figura 3.** Distribución de la población en grupos (grados). R1: residentes de primer año; R2: residentes de segundo año; R3: residentes de tercer año; R4: residentes de cuarto año; N: tamaño de la muestra.

lo que muestra una significancia estadística entre la medición de los tiempos iniciales y los tiempos posteriores a la realización del programa básico (Tabla 3).

## Discusión

En nuestro estudio, al comparar los tiempos obtenidos en la primera sesión con los tiempos finales, alcanzados tras completar un programa de entrenamiento en cirugía de mínima invasión básica en un modelo artesanal de laparoscopia, se observó una reducción significativa de los tiempos en los residentes de cirugía general sin distinguir el grado dentro de la especialidad (la media de tiempo de la sesión inicial de todos los residentes de cirugía general es de  $9.64 \pm 5.14$  min, y

una media de  $2.87 \pm 1.57$  min en el tiempo final; en la comparación entre los tiempos iniciales y finales en todos los grupos de residentes se obtiene una  $p = 0.000$ ), como había reportado González (2011)<sup>6</sup>.

En la comparación de los tiempos iniciales y finales en cada uno de los grupos de residentes existe también significancia estadística. En el grupo de residentes de primer año se observó una media de  $12.40 \pm 5.00$  min en el tiempo inicial y una media de  $5.42 \pm 1.72$  min en el tiempo final, con  $p < 0.005$  en esta comparación. En el grupo de residentes de segundo grado se observó una media de  $13.86 \pm 4.70$  min en el tiempo inicial y una media de  $2.92 \pm 1.79$  min en el tiempo final, con  $p < 0.005$ . En el grupo de residentes de tercer grado se observó una media de  $7.43 \pm 3.07$  min en el tiempo inicial y una media de  $2.85 \pm 1.62$  min en el tiempo final, con  $p < 0.003$ . En el grupo de residentes de cuarto grado, se observó una media de  $4.87 \pm 1.60$  min en el tiempo inicial y una media de  $2.77 \pm 1.68$  min en el tiempo final, con  $p < 0.002$  en la comparación, como se había documentado por Gurusamy et al. (2014)<sup>7,8</sup> y Morandeira (2010)<sup>9</sup>. Es importante mencionar que ninguno de los participantes en el estudio contaba con formación complementaria mediante los diferentes medios de simulación en laparoscopia disponibles previo al estudio.

El desarrollo de las habilidades quirúrgicas básicas es más evidente en jerarquías menores en comparación con las mayores, debido a que estos últimos adquieren y desarrollan sus habilidades básicas de la forma tradicional, es decir con la ejecución de sus primeros procedimientos laparoscópicos en el quirófano bajo la tutela de un cirujano experto, ya reportado por Swanström (2014)<sup>3</sup> y Sosa (2014)<sup>10</sup>. De ahí la importancia de integrar durante la formación de los residentes

quirúrgicos el uso de modelos de simulación de laparoscopia para el desarrollo de habilidades quirúrgicas básicas.

## Conclusiones

En nuestro estudio se determinó que sí existe diferencia en las habilidades quirúrgicas básicas de cada grado de residentes de cirugía general después de realizar un programa de entrenamiento básico en un modelo de simulación artesanal de laparoscopia; el tiempo requerido para completar de forma satisfactoria cada uno de los ejercicios básicos de laparoscopia por los residentes de primero, segundo, tercero y cuarto año en la primera sesión y en la sesión n.º 15, se resume en la [tabla 1](#), demostrando que el tiempo requerido para la realización de forma satisfactoria de los ejercicios en la primera sesión no fue el óptimo en los residentes de primer y segundo grado, para ninguno de los ejercicios planteados, para los de tercer y cuarto se logró en un tiempo menor al requerido en los ejercicios 4 y 5.

Para el final de la sesión n.º 15, los residentes de todos los grados lograron los tiempos mínimos requeridos para la realización de todos los ejercicios, con excepción del ejercicio número 1, en donde ninguno completó la prueba en 5 minutos o menos.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a los participantes del presente estudio.

## Financiamiento

Los autores hacen constar que no existió ningún tipo de financiamiento para la realización de este trabajo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses en la realización de esta publicación.

## Bibliografía

- Hunter JG. Cirugía de mínimainvasión, robótica y cirugía endoscópica por transluminación de orificios naturales. En: Brunicaardi FC, editor. Principios de cirugía Schwartz. Houston, Texas: McGraw Hill; 2011. pp. 359-378.
- Hendrie JD, Nickel F, Bruckner T, Kowalewski KF, Garrow CR, Mantel M, et al. Sequential learning of psychomotor and visuospatial skills for laparoscopic suturing and knot tying - study protocol for a randomized controlled trial "The shoebox study". *BioMed Central*. 2016;17(14).
- Scott DJ. Teaching and learning laparoscopic procedures. En: Swansstrom LL, Soper NJ, editores. *Mastery of endoscopic and laparoscopic surgery*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. pp. 3-12.
- Nagendran M, Toon CD, Davidson BR, Gurusamy KS. Laparoscopic surgical box model training for surgical trainees with no prior laparoscopic experience. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;17(1):1-73.
- Fundamentals of laparoscopic surgery. FLS Manual Skills Written Instructions and Performance Guidelines [Internet]. FLS™ Fundamentals of laparoscopic surgery; 2014. Disponible en: <https://www.flsprogram.org/wp-content/uploads/2014/03/Revised-Manual-Skills-Guidelines-February-2014.pdf>
- González Ruiz V, González Calatayud M, Justo Janeiro J, Valadez Caballero D, Santana Domínguez MD. Confiabilidad y validez de simuladores inanimados de bajo costo para el desarrollo de habilidades básicas en cirugía de invasión mínima. *Cirugía Endoscópica*. 2011;12(1):23-30.
- Sachdeva AK, Pellegrini CA, Johnson KA. Support for simulation-based surgical education through American College of Surgeons - Accredited Education Institutes. *World J Surg*. 2008;32:136-207.
- Rooney DM, Santos BF, Hungness ES. Fundamentals of laparoscopic surgery (FLS) manual skills assessment: surgeon vs nonsurgeon raters. *J Surg Educ*. 2012;69(5):588-92.
- Morandeira Rivas A, Cabrera Vilanova A, Sabench Pereferrer, F, Hernández González M, del Castillo Déjardin D. Simulador de bajo coste para el entrenamiento de habilidades laparoscópicas básicas. *Cir Esp*. 2010;87(1):26-32.
- Sosa Durán EE, Aboharp Hasan Z, Jiménez Villanueva X, Bazán Soto A, Jiménez Gómez F, Villegas Ortiz M. Papel de la simulación en la educación quirúrgica de mínimo acceso. *Rev Hosp Jua Mex*. 2014;81(4):245-9.

# Correlation between rainfall and the prevalence of meningococemia: an observation from a tropical country

## Correlación entre las precipitaciones y la prevalencia de meningococemia: una observación de un país tropical

Rujittika Mungmunpantipantip<sup>1\*</sup> and Viroj Wiwanitkit<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Private Academic Consultant, Bangkok, Thailand; <sup>2</sup>Department of Community Medicine Dr. D. Y. Patil University, Pune, Maharashtra, India

### Abstract

**Introduction:** Meningococemia is an important deadly bacterial infection. This infection is reported from several developing countries worldwide. In Indochina, this disease still exists and is an important disease under surveillance. In Indochina, meteorological background, humid, and hot and the spreading of meningococemia might be promoted. **Materials and methods:** In this study, the authors report on a study on correlation between rainfall and the prevalence of meningococemia in Thailand. **Results and conclusions:** From analysis on primary data, the least square equation interrelating between prevalence of meningococemia (Y) versus rainfall (X) is “ $Y = 1.42 X - 8.37$  ( $r = 0.48, p < 0.05$ ).” Hence, impact of rainfall is possible. The present analysis can support the previous observations. However, the observed correlation coefficient is weak; hence, effect of other local factors is possible.

**Keywords:** Rainfall. Meningococemia. Climate.

### Resumen

**Introducción:** La meningococemia es una importante infección bacteriana mortal. Esta infección se informa en varios países en desarrollo de todo el mundo. En Indochina, esta enfermedad todavía existe y es una enfermedad importante bajo vigilancia. En Indochina, se pueden promover los antecedentes meteorológicos, húmedos y calurosos y la propagación de la meningococemia. **Materiales y métodos:** En este estudio, los autores informan sobre un estudio sobre la correlación entre las precipitaciones y la prevalencia de meningococemia en Tailandia. **Resultados conclusiones:** A partir del análisis de datos primarios, la ecuación de mínimos cuadrados que se interrelaciona entre la prevalencia de meningococemia (Y) y la precipitación (X) es “ $Y = 1,42 X - 8,37$  ( $r = 0.48, p < 0.05$ ).” Por lo tanto, el impacto de la lluvia es posible. El presente análisis puede apoyar las observaciones anteriores. Sin embargo, el coeficiente de correlación observado es débil, por lo que es posible el efecto de otros factores locales.

**Palabras clave:** Precipitaciones. Meningococemia. Clima.

### Introduction

Meningococemia is bacterial infection caused by several neurological problems<sup>1,2</sup>. This neurological infection might present with a severe disease, but it can

also show asymptomatic clinical characteristic<sup>1-3</sup>. In Indochina, meningococemia is still an important disease and routine surveillance is done in this area<sup>4</sup>. Local meteorological background, humid, and hot might and association with epidemiology of this disease is an

### Correspondence:

\*Rujittika Mungmunpantipantip  
E-mail: rujittika@gmail.com

Date of reception: 30-06-2021

Date of acceptance: 05-12-2021

DOI: 10.24875/RHJM.21000037

Available online: 29-06-2022

Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(2):61-63

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

1405-9622/© 2021 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

interesting issue. In general, infectious disease that is usually a local public health problem and a good epidemiological data analysis is necessary. It is an important step for a good disease control planing<sup>5</sup>. In this study, the authors report on a study on correlation between rainfall and the prevalence of meningococemia in, a developing country in Indochina.

## Materials and Methods

This is a medical geographical study. The study was performed based on standard referencing published technique described in the previous referencing works in infectious medicine<sup>6-8</sup>. The aim of this study is to assess the correlation between prevalence of meningococemia and rainfall. The setting is a tropical country, namely, Thailand.

For medical geographical study, the authors used two main sets of the primary local data. The first data set are on prevalence of meningococemia from local Center of Disease Control, Ministry of Public Health (available online at <http://epid.moph.go.th>, Accessed 15 May 2021) and the second data set are on average rainfall value (Irrigation Department, available online at <http://www.rid.go.th/bid/bid.html>, Accessed 15 May 2021). Two datasets in this analysis are public data and freely accessed on the mentioned public freely accessible websites. The year 2020 data are used for all medical geographical analyses to derive the most update situation. In addition, the authors also use GIS technique, as used in reference publications<sup>6-8</sup>, for showing a map predicting the prevalence of meningococemia based on the data on average rainfall.

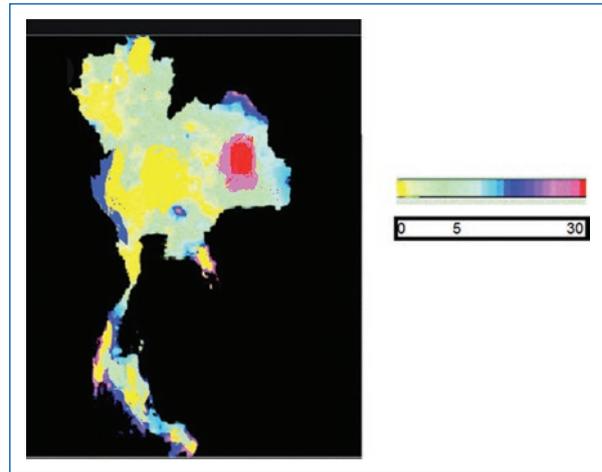
## Results

From analysis on the primary data, averages for rainfall and prevalence of meningococemia are equal to 6.9 (inches) and 0.8 (/100,000), respectively. The least square equation interrelating between prevalence of meningococemia (Y) versus rainfall (X) is “ $Y = 1.42X - 8.37$  ( $r = 0.48$ ,  $p < 0.05$ ).”

From further GIS analysis, the map predicting the prevalence of meningococemia based on the data on average rainfall is presented in [figure 1](#).

## Discussion

There are many important bacterial infections in developing countries. In tropical Indochina, meningococemia is still a local endemic problem. Due to its serious clinical spectrum, the surveillance of the disease is routinely



**Figure 1.** Map predicting the prevalence of meningococemia based on the data on average rainfall.

done in this area. For disease forecasting, applying of local data is interesting. An interrelationship between background rainfall value and prevalence of infectious disease is detectable in many diseases in the previous reports from tropical Indochina<sup>6-8</sup>. In this work, the present focus is on meningococemia, an important bacterial neurological infection.

The association between prevalence of meningococemia and rain is rarely reported. In a report from Nigeria, “*The epidemic started toward the end of the dry season when it was hot, dry, and dusty and finished shortly after the onset of the rains*<sup>9</sup>.” Hence, impact of rainfall is possible. The present analysis can support the previous observations. Some previous reports show that there were more cases in areas with more humidity<sup>10,11</sup>.

Although a correlation of 0.48 suggests that there might be a correlation between rain and meningococcal cases, more analysis is needed. In our settings, it is a tropical country with a heavy rainfall (average rainfall 1660 mm/year), the association between rainfall and prevalence of disease is interesting. In general, the previous reports are usually from non-tropical countries<sup>10-11</sup>. In our setting, it might seem that there might be a weak association. From GIS mapping, the area with amount of rain <1250 mm/year has a higher number of case. Since the observed correlation coefficient in this report is weak; hence, effect of other local factors are possible. Further studies evaluating other climate factors, such as temperature and sunlight, are recommended.

## Conclusions

Rainfall could have an impact. The results of this study back up the prior findings. However, while the

observed correlation coefficient is low, other local factors may have an impact.

## Funding

The authors declare that no funding was received.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Ethical disclosures

**Protection of human and animal subjects.** The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

**Confidentiality of data.** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Right to privacy and informed consent.** The authors declare that no patient data appear in this article.

## References

1. Takada S, Fujiwara S, Inoue T, Kataoka Y, Hadano Y, Matsumoto K, et al. Meningococemia in adults: A review of the literature. *Intern Med.* 2016;55:567-72.
2. Salzman MB, Rubin LG. Meningococemia. *Infect Dis Clin North Am.* 1996;10:709-25.
3. Coureuil M, Join-Lambert O, Lécuyer H, Bourdoulous S, Marullo S, Nassif X. Pathogenesis of meningococemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3:a012393.
4. Pancharoen C, Hongsiriwon S, Swasdichai K, Puthanakit T, Tangsathapornpong A, Lolekha S, et al. Epidemiology of invasive meningococcal disease in 13 government hospitals in Thailand, 1994-1999. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2000;31:708-11.
5. Ogden NH. Climate change and vector-borne diseases of public health significance. *FEMS Microbiol Lett.* 2017;364:186.
6. Wiwanitkit S, Wiwanitkit V. Predicted pattern of Zika virus infection distribution with reference to rainfall in Thailand. *Asian Pac J Trop Med.* 2016;9:719-20.
7. Wiwanitkit V. Correlation between rainfall and the prevalence of malaria in Thailand. *J Infect.* 2006;52:227-30.
8. Wiwanitkit V. An observation on correlation between rainfall and the prevalence of clinical cases of dengue in Thailand. *J Vector Borne Dis.* 2006;43:73-6.
9. Greenwood BM, Bradley AK, Cleland PG, Haggie MH, Hassan-King M, Lewis LS, et al. An epidemic of meningococcal infection at Zaria, Northern Nigeria. 1. General epidemiological features. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1979;73:557-62.
10. Lindsay AP, Hope V, Marshall RJ, Salinger J. Meningococcal disease and meteorological conditions in Auckland, New Zealand. *Aust N Z J Public Health.* 2002;26:212-8.
11. Palmgren H. Meningococcal disease and climate. *Glob Health Action.* 2009;2:2061.

## Asociación del uso del sildenafil en pacientes con factor de riesgo para retinopatía del prematuro

### Association of the use of sildenafil in patients with a risk factor for retinopathy

Enrique Villarreal-Abedrop<sup>1\*</sup>, José Iglesias-Leboreiro<sup>2,3</sup>, Isabel Bernárdez-Zapata<sup>2</sup>,  
Moisés N. Gerardo-del Hoyo<sup>2</sup> y Pedro Rivero-Borrel de la Parra<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neonatología, Hospital Español de México; <sup>2</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Español de México; <sup>3</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Español de México; <sup>4</sup>Servicio de Pediatría, Hospital ABC. Ciudad de México, México

#### Resumen

**Antecedentes:** El sildenafil se ha utilizado como terapia adyuvante en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente y se ha asociado con muchas complicaciones oculares en adultos. Se sospecha que agrava la retinopatía del prematuro; sin embargo, se desconocen los factores de riesgo para su desarrollo. **Objetivo:** El objetivo fue describir la posible asociación entre el uso de sildenafil en pacientes con alto riesgo de retinopatía. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal con 148 recién nacidos con peso < 1,500 g prematuros menores de 32 semanas de gestación, atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Español de México entre 2016 y 2017. Fueron incluidos todos los pacientes con factores de riesgo de retinopatía del prematuro e hipertensión pulmonar, que fueron tratados con vasodilatadores pulmonares. Los datos se analizaron con el paquete estadístico de ciencias sociales (SPSS versión 21.0). **Resultados:** De los 148 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, se encontró que el 53.4% eran hombres y el 46.6% mujeres; del total de la muestra, solo 21 prematuros (14.2%) fueron diagnosticados de retinopatía del prematuro y que 51 utilizaron sildenafil (34.5%) ( $p = 0.382$ ). **Conclusión:** No encontramos relación entre el uso de sildenafil y la retinopatía.

**Palabras clave:** Retinopatía. Prematuro. Hipertensión pulmonar persistente. Sildenafil.

#### Abstract

**Background:** Sildenafil has been used as an adjunctive therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension and has been associated with many ocular complications in adults. It has been suspected of exacerbating retinopathy of prematurity; however, the risk factors for its development are unknown. **Objective:** The objective was to describe the possible association between the use of sildenafil in patients at high risk for retinopathy. **Material and methods:** An observational, descriptive, retrospective and cross-sectional study was carried out with 148 newborns weighing <1,500 g or premature infants less than 32 weeks of gestation, treated in the neonatal intensive care unit of the Hospital Español de México between 2016 and 2017. They were included. to all patients with risk factors for retinopathy of prematurity, and pulmonary hypertension, who were treated with pulmonary vasodilators. The data were analyzed with the statistical package for the social sciences (SPSS version 21.0). **Results:** Of the 148 patients who met the selection criteria, it was found that 53.4% were men and

#### Correspondencia:

\*Enrique Villarreal-Abedrop

E-mail: villarrealabedrop1@gmail.com

Fecha de recepción: 12-08-2021

Fecha de aceptación: 28-12-2021

DOI: 10.24875/RHJM.21000054

Disponible en internet: 29-06-2022

Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(2):64-68

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

1405-9622/© 2021 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

46.6% were women; that of the total sample only 21 preterm infants (14.2%) were diagnosed with retinopathy of prematurity and that 51 used sildenafil (34.5%) (p.382). **Conclusion:** We don't found any relation between the use of sildenafil and retinopathy.

**Keywords:** Retinopathy. Premature. Persistent pulmonary hypertension. Sildenafil.

## Antecedentes

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad del sistema nervioso central causada por una alteración en la vascularización de la retina, que puede afectar el desarrollo normal de esta y causar una alteración parcial o total de la visión. Afecta solamente a los prematuros extremos con características bien definidas en cuestiones de peso y edad gestacional<sup>1</sup>.

El riesgo para ROP se ha descrito como: todos los pacientes nacidos con menos de 1,500 g al nacimiento y/o igual o menor a 32 semanas de gestación por fecha de última menstruación. Hay casos de pacientes fuera de estos rangos de delimitación, que se consideran casos inusuales pero que se ven afectados por otro tipo de alteraciones, como por ejemplo: sepsis, restricción de crecimiento intrauterino y posnatal, transfusiones sanguíneas, cirugías, etc.<sup>1</sup>.

En México las cifras de prevalencia de ROP en recién nacidos menores a 32 semanas de gestación varían ampliamente de acuerdo con los recursos de cada institución para hacer el diagnóstico, aunque se describe que va del 10.6 al 45.8%. Diversos informes derivados de las Naciones Unidas sugieren que los países de América Latina tienen una muy alta tasa de ceguera relacionada con esta condición<sup>2</sup>.

Por otro lado, la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) es un síndrome provocado por una insuficiencia respiratoria aguda en ausencia de una lesión cardíaca estructural congénita y que causa una elevada morbilidad y mortalidad en los neonatos. Su incidencia se ha reportado en 0.5 a 2 de cada 1,000 nacidos vivos y puede ser por causa idiopática o en el 70% de los casos como consecuencia del manejo en la terapia prenatal con medicamentos, o por asfixia grave, aspiración de meconio, sepsis o hipoplasia pulmonar entre otras. Se realiza diagnóstico de manera poco invasiva mediante ecocardiograma cuantificando la presión sistólica de la arteria pulmonar. Se determinará usando el gradiente de la presión del ventrículo derecho mediante Doppler, considerándose hipertensión cuando es más de 25 mmHg de presión media o más de 35 mmHg de presión sistólica<sup>3</sup>. Desde el punto de vista hemodinámico la hipertensión pulmonar puede clasificarse en ligera entre 30 y 50 mmHg de presión sistólica

y de 25 a 40 mmHg de presión media. Moderada entre de 50-70 mmHg de presión sistólica, con presión media de 40 a 55 mmHg, y severa con presión sistólica superior a 70 mmHg y a 55 mmHg de presión media. Su tratamiento en los últimos años ha sido a base de vasodilatadores pulmonares sistémicos como el sildenafil oral o los inhalados como el óxido nítrico<sup>4,5</sup>.

Aunque el sildenafil se ha usado como tratamiento adjunto en neonatos con hipertensión pulmonar persistente, se ha asociado con muchas complicaciones oculares en el adulto (como visión borrosa o alteraciones en la percepción de la luz) y se ha sospechado que exacerba la ROP; sin embargo, los factores de riesgo para que esta se desarrolle son desconocidos<sup>6,7</sup>.

Actualmente continúa habiendo controversia sobre si los hallazgos de Marsh, Marden y Newsom<sup>8</sup> en relación con la participación del sildenafil que utilizaron en el tratamiento de un neonato prematuro con insuficiencia respiratoria en el desarrollo de grave ROP es real o se dio por la utilización del óxido nítrico inhalado junto en el sildenafil<sup>6,7,9,10</sup>.

Existen estudios en México en los que se reporta el uso de sildenafil en pacientes que van desde las 25 a las 39 semanas usando dosis que van desde 0.5 mg/kg/do hasta los 2 mg/kg/do y la clasificación de la gravedad como leve, moderada y grave<sup>11</sup>. Sin embargo no encontramos estudios en los que se reporte la incidencia en México del uso de sildenafil en pacientes recién nacidos prematuros. Márquez González realizó una revisión sistemática sobre el uso sildenafil en pacientes neonatos, sin embargo solo se menciona que no se conoce con exactitud la incidencia de esta patología en pediatría, se reporta la incidencia global y mortalidad de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido en EE.UU. y Países Bajos<sup>12,13</sup>.

## Objetivo

El objetivo fue describir la posible asociación entre el uso de sildenafil y el desarrollo de ROP en pacientes con alto riesgo de retinopatía.

## Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal con 148 recién

**Tabla 1.** Distribución de pacientes de acuerdo con la fase de ventilación usada durante el internamiento de 148 neonatos prematuros en el Hospital Español de México entre 2016 y 2017

n = 148	VMC	CPAP nasal	CPAP traqueal	PN	PNAF
Fase I				44 (30%)	104 (70%)
Fase II		133 (90%)	15 (10%)		
Fase III	148 (100%)				

CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias; VMC: ventilación mecánica convencional; PN: puntas nasales convencionales; PNAF: puntas nasales de alto flujo.

nacidos vivos con un peso menor a 1,500 g o prematuros menores a 32 semanas de gestación atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Español de México entre enero de 2016 y diciembre de 2017. Se incluyeron todos los pacientes con factores de riesgo para ROP, hipertensión pulmonar diagnosticada por ecocardiografía con presión pulmonar mayor de 25 mmHg de presión media o mayor de 35 mmHg de presión sistólica y que fueron tratados con vasodilatadores pulmonares. Se consideraron el sexo de los pequeños, los días de estancia hospitalaria, el diagnóstico de ROP y el uso de sildenafil. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 21.0) por medio de una estadística descriptiva de cada una de las variables (frecuencias absolutas; proporciones para las variables cualitativas y la mediana para la variable cuantitativa). Para describir la posible asociación entre las variables se usó la  $\chi^2$ . Los valores fueron considerados estadísticamente significativos cuando  $p$  fue  $\leq 0.05$ .

## Resultados

Se analizó un grupo de 148 pacientes recién nacidos con edad gestacional menor de 32 semanas o que tuvieran un peso menor a 1,500 gramos. De la muestra total 79 fueron de sexo masculino (53.4%) y 69 de sexo femenino (46.6%). Esto concuerda con la literatura, ya que se considera el sexo masculino como un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión pulmonar persistente<sup>14</sup>.

El rango de días de estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales fue de 17 a 153 días (mediana 43 días).

De los 148 pacientes que se incluyeron en el estudio, el 100% iniciaron apoyo ventilatorio con fase III de ventilación. Posteriormente y de acuerdo con la clínica las fases fueron progresando, pasando por fase II de

**Tabla 2.** Relación entre el diagnóstico de retinopatía del prematuro y el uso de sildenafil en 148 neonatos prematuros atendidos en cuidados intensivos neonatales del Hospital Español de México entre 2016 y 2017

Uso de sildenafil	Retinopatía del prematuro		Total
	No	Sí	
No	85 (57.4%)	12 (8.1%)	97 (65.5%)
Sí	42 (28.4%)	9 (6.1%)	51 (34.5%)
Total	127 (85.8%)	21 (14.2%)	148 (100.0%)

ventilación usando presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) nasal y traqueal. De la muestra total, 15 pacientes (10%) usaron modalidad CPAP traqueal y el resto de los pacientes usaron CPAP nasal. Los manejos ventilatorios fueron variados pasando por puntas nasales de alto flujo en su mayoría, un 70% de la muestra, y el otro 30% usó puntas nasales convencionales modificando el flujo y fracción inspirada de oxígeno en ambas modalidades para poder mantener una saturación entre el 88 y 94% hasta llegar a su destete de oxígeno. Solo dos pacientes se egresaron con oxígeno domiciliario (Tabla 1).

Se encontró que de la muestra total solo 21 neonatos prematuros (14.2%) fueron diagnosticados con ROP y que 51 de los 148 pacientes (34.5%) usaron sildenafil (Tabla 2).

Los datos encontraron que al inicio del tratamiento cinco pacientes presentaban hipertensión pulmonar leve (9.8%), 36 pacientes se clasificaron en hipertensión pulmonar moderada (70.5%) y solo 10 pacientes en hipertensión severa (19.6%).

La dosis de inicio de sildenafil fue de 1 mg/kg/do cada 8 horas en los 51 pacientes que requirieron el medicamento. De esta muestra, 14 pacientes, de acuerdo con la medición de presión pulmonar medida con ecocardiograma en estudio de control a los cinco

**Tabla 3.** Relación entre el diagnóstico de retinopatía del prematuro y el uso de un vasodilatador pulmonar en 148 neonatos prematuros atendidos en cuidados intensivos neonatales del Hospital Español de México entre 2016 y 2017

Vasodilatador pulmonar usado	Retinopatía del prematuro		Total	p
	No	Si		
Sildenafil	42 (28.4%)	9 (6.1%)	51 (34.5%)	0.382
Factor surfactante	74 (50.0%)	12 (8.1%)	86 (58.1%)	0.923
Óxido nítrico	7 (4.7%)	1 (0.7%)	8 (5.4%)	0.886

días de haber iniciado el tratamiento, permanecía en cifras altas (> 45 mmHg), se requirió aumentar la dosis a 1.5 mg/kg/do cada 8 horas y solo dos pacientes se aumentó la dosis a 2 mg/kg/do cada 8 horas.

En esta muestra no se encontró relación entre el diagnóstico de ROP y el uso de sildenafil ( $p = 0.382$ ).

Se midieron otros dos parámetros: el uso de factor surfactante y de óxido nítrico para describir su posible relación con la ROP, encontrándose que en 86 pacientes (58.1%) se usó factor surfactante y en 8 (5.4%) óxido nítrico; sin embargo, en ninguno de los dos parámetros los resultados fueron estadísticamente significativos ( $p = 0.923$  y  $p = 0.886$  respectivamente) (Tabla 3).

Se buscó asociación entre el diagnóstico de ROP y el uso de uno o más vasodilatadores pulmonares en recién nacidos. Se encontró que de 105 casos (70.9%) en los que se usaron, solo 14 (9.5%) presentaron retinopatía ( $p = 0.641$ ).

## Discusión

El aumento en la sobrevivencia de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer ha significado un reto en diversos aspectos: políticas públicas, avances tecnológicos y sobre todo para el equipo médico involucrado en el cuidado de los más pequeños en términos de lograr cubrir sus necesidades y conseguir el crecimiento y desarrollo óptimos durante la hospitalización<sup>2</sup>.

Actualmente la ROP es detectada y tratada en muy pocos centros de nuestro país, por lo que se requiere de más recursos humanos entrenados para su detección temprana y manejo oportuno, de tal manera que los prematuros tengan las mismas posibilidades de desarrollo en todas las áreas que el resto de los recién nacidos<sup>2</sup>.

Gracias a los avances logrados en el tratamiento de la HPPRN, la mortalidad ha disminuido, lo que parece depender del diagnóstico temprano y el tratamiento de

la causa desencadenante. Se ha sugerido el seguimiento neurológico a largo plazo, pues se ha encontrado que del 20-25% de los sobrevivientes presentan anomalías en su desarrollo<sup>5</sup>.

Respecto a la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, aunque es un agente frecuente, desgraciadamente no contamos con suficientes reportes en la literatura sobre la incidencia en el país, lo que dificulta su estudio y evaluación para estudios basados en esta patología. Es por eso importante alentar a los grandes centros de concentración e institutos nacionales a realizar más estudios sobre esta patología y reportar resultados para así tener un mejor panorama sobre este padecimiento.

En el presente estudio se pretendió describir la posible asociación entre el uso de sildenafil en los pacientes con alto riesgo para padecer ROP; sin embargo, siendo la ROP y la HPPRN condiciones médicas poco detectadas y tratadas en nuestro medio, se sugiere la realización de ensayos clínicos aleatorizados en los cuales puedan controlarse, si no todos los factores desencadenantes, sí la mayoría de ellos, para poder describir realmente esta asociación.

Aunado a esto, es importante denotar que en nuestra muestra solo el 14.1% contó con el diagnóstico de ROP y de estos solo el 6.1% fueron tratados con sildenafil, lo que representó muy pocos casos, por lo que se sugiere ampliar la muestra de tal manera que más casos presenten las dos condiciones como para buscar la asociación.

## Conclusiones

En una muestra de 148 neonatos prematuros atendidos en cuidados intensivos neonatales del Hospital Español de México entre 2016 y 2017 no se encontró relación entre el diagnóstico de ROP y el uso de sildenafil, posiblemente por el reducido tamaño de la muestra y por el diseño del estudio.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a las autoridades del Hospital Español de México y a la Universidad La Salle por las facilidades para poder llevar a cabo esta investigación.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en este estudio.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento

informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

## Bibliografía

1. Alda E, Lomuto CC, Benítez AM, Bouzas L, Brussa M, Cattaino A, et al. Results of the National Program for the Prevention of Blindness in Childhood by Retinopathy of Prematurity in Argentina (2004-2016). *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(6):386-93.
2. Detección, diagnóstico y tratamiento de retinopatía del prematuro en el segundo y tercer nivel de atención [Internet]. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.center.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
3. Truong U, Meinel K, Haddad F, Koestenberger M, Carlsen J, Ivy D, et al. Update on noninvasive imaging of right ventricle dysfunction in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020;10(5):1604-24.
4. Gasque JJ. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *Rev Mex Pediatr.* 2009;76(5):220-30.
5. Gasque JJ. Hipertensión pulmonar persistente en niños recién nacidos. Conceptos recientes. *Rev Mex Pediatr.* 2014;81(5):183-93.
6. Kehat R, Bonsall DJ, North R, Connors B. Ocular findings of oral sildenafil use in term and near-term neonates. *J AAPOS.* 2010;14(2):159-62.
7. Fang A, Guy K, König K. The effect of sildenafil on retinopathy of prematurity in very preterm infants. *J Perinatol.* 2012;33(3):218-21.
8. Marsh CS, Marden B, Newsom R. Severe retinopathy of prematurity (ROP) in a premature baby treated with sildenafil acetate (Viagra) for pulmonary hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:298-315.
9. Petros PAJ, Filder AR. No evidence for severe retinopathy of prematurity following sildenafil. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:238-51.
10. Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):CD005494.
11. León Aguilar C, Arteaga Mancera M. Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en los recién nacidos. *Rev Mex Pediatr.* 2014;81(2):61-3.
12. Márquez-González H, Ibarra Ríos D, Jean Tron MG, Barajas-Nava LA. Uso de sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77(4):202-6.
13. Juárez Olguín H, Liquidano Pérez E, Roldán Arce A, Pérez Saldaña SR. Hipertensión arterial pulmonar. Manifestaciones clínicas y tratamiento con sildenafil en niños. Revisión de literatura y análisis de 11 casos. *Revista Latinoamericana de Hipertensión.* 2015;10(1):108-14.
14. Gasque Góngora J. Hipertensión pulmonar persistente en niños recién nacidos. Conceptos recientes. *Rev Mex Pediatr.* 2014;81(5):183-93.

# Modelado matemático de la frecuencia cardiaca del ejercicio submáximo en adultos mayores

## Mathematical modelling of submaximal exercise heart rate in older adults

Javier Padilla-Pérez<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Formación Básica Disciplinaria, Sección de Fisiología Humana, Fisiología del Ejercicio y Modelado Matemático Exponencial;

<sup>2</sup>Sección de Estudios de Posgrado e Investigación. Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

### Resumen

**Antecedentes:** El modelado matemático exponencial (MME) de la frecuencia cardiaca del ejercicio submáximo ( $FC[On]_{EjercSubmáx}$ ) no ha sido evaluado para determinar su mejor ajuste en adultos mayores. **Objetivo:** Determinar el mejor ajuste estadístico (prueba de Fisher) y/o fisiológico (significado) de la  $FC[On]$  del ejercicio moderado (M) e intenso (I). **Material y métodos:** Se compararon tres estrategias comunes de MME para evaluar el mejor ajuste exponencial y su cinética ( $\tau$  en s) en ocho hombres adultos mayores ( $71.26 \pm 4.72$  años) que realizaron ciclismo sentados de tipo rampa ( $15 W \cdot min^{-1}$ ) para determinar el pico de oxígeno y el umbral láctico estimado ( $\dot{V}_{E}T$ ). Hicieron ejercicio ciclo-ergo-espirométrico abierto de 50 W (MA) y de trabajo al 80%  $\dot{V}_{E}T$  (MR) y a 120%  $\dot{V}_{E}T$  (IR) por 6 min y cada carga se repitió de 4 a 6 veces. Los datos promedio para cada sujeto e intensidad fueron modelados con regresión no lineal computarizada y tres modelos exponenciales de uno (1C), de dos (2C) y de tres (3C) componentes y con 4, 7 y 10 parámetros (P) respectivamente. **Resultados:** Los mejores MME de ajuste fisiológico de la  $FC[On]$  y su cinética fueron el biexponencial (2C,7P) que identificó 2 fases en M (cardiodinámica y rápida) y el modelo triexponencial (3C,10P) que identificó además una fase 3 (componente lento) en I. **Conclusiones:** Los MME de 2C,7P y de 3C,10P ajustaron mejor fisiológicamente la  $FC[On]_{EjercSubmáx}$  en su significado objetivo actual. Se observó una cinética lenta de la fase uno de  $FC[On]$  MA y MR comparada con la uno de la  $FC[On]$  IR.

**Palabras clave:** Submáximal. Frecuencia cardiaca. Cinética. Adulto mayor.

### Abstract

**Background:** Exponential Mathematical Modelling (EMM) of submaximal exercise heart rate ( $HR[On]_{SubmaxExerc}$ ) has not been evaluated to determine its best fit in old men. **Aim:** Determine the best statistical (Fisher's test) and/or physiological (meaning) fit of the  $HR[On]$  of moderate (M) and intense (I) exercise. **Material and methods:** Three common EMM strategies were compared to assess the best exponential fit and its kinetics ( $\tau$  is s) in eight old adult men ( $71.26 \pm 4.72$ , years) who performed ramp-type seated cycling ( $15 W \cdot min^{-1}$ ) to determine the peak oxygen and estimated lactic threshold ( $\dot{V}_{E}T$ ). They did open cyclo-ergospirometric exercise of 50 W (AM) and work at 80%  $\dot{V}_{E}T$  (RM) and 120%  $\dot{V}_{E}T$  (RI) for 6 min and each load was repeated 4 to 6 times. The average data for each subject and intensity were modelled with computed nonlinear regression and three exponential models of one (1C), two (2C) and three (3C) components and 4, 7 and 10 parameters,

### Correspondencia:

\*Javier Padilla-Pérez

E-mail: jppgenius@hotmail.com

Fecha de recepción: 06-09-2021

Fecha de aceptación: 05-12-2021

DOI: 10.24875/RHJM.21000060

Disponible en internet: 29-06-2022

Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(2):69-75

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

1405-9622/© 2021 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

respectively. **Results:** The best EMMs of physiological adjustment of HR[On] and its kinetics were the bi-exponential (2C, 7P) that identified 2 phases in M (cardiodynamic and fast) and the tri-exponential model (3C, 10P) that also identified a phase 3 (slow component) in I. **Conclusions:** The 2C, 7P and 3C, 10P EMMs physiologically better adjusted HR[On]SubmaxExerc to its current target meaning. Slow kinetics of phase one of FC[On] MA and MR were observed compared to phase one of HR[On]IR.

**Keywords:** Submaximal. Heart rate. Kinetics. Old man.

## Antecedentes

La frecuencia cardiaca transitoria del ejercicio submáximo (M, moderado; I, intenso) (FC[On]EjercSubmáx) tiene una fuerte asociación positiva con el gasto energético durante el ejercicio dinámico musculoesquelético que proporciona así datos sobre varios componentes de la intensidad y la duración del ejercicio<sup>1,2</sup>, lo que en humanos aún no se comprende completamente, sobre todo en el envejecimiento<sup>3-5</sup>. En adultos jóvenes la FC[On]M es biexponencial al ajustarla con un modelo matemático exponencial (MME) de dos tiempos de retardo (componentes) y 7 parámetros (M2C,7P), pero es triexponencial en I al justarla con un MME de tres componentes y 10 parámetros (M3C,10P); además sus dos primeras fases tienen una cinética (cambio de la FC en su curso temporal) similar durante la FC[On]EjercSubmáx<sup>6</sup>. Dicho MME no ha sido evaluado en adultos mayores.

Propósito: evaluar los méritos fisiológicos y estadísticos de cada modelo con la intención de profundizar en el estudio de las relaciones de causa-efecto de la FC[On]EjercSubmáx.

Objetivo: examinar una serie de modelos matemáticos que diferían en su complejidad y en su consideración de las distintas fases de la FC[On]EjercSubmáx de adultos mayores, para evaluar el mejor de ellos y proceder enseguida al estudio cinético de diversas aplicaciones potenciales biomédicas<sup>5</sup>.

Hipótesis: deberán observarse dos fases ( $\Phi_1$ ,  $\Phi_2$ ) en M de intensidad menor al umbral láctico estimado ( $<\dot{V}_{E,T}$ ) y tres fases ( $\Phi_1$ ,  $\Phi_2$ ,  $\Phi_3$ ) en I ( $>\dot{V}_{E,T}$ ) en el curso temporal de la FC[On]EjercSubmáx acorde con su significado fisiológico.

## Material y métodos

Participaron ocho<sup>6</sup> varones adultos mayores clínicamente sanos sin adecuación fisicodeportiva específica. La estadística aplicada computacional a un nivel de objetividad de por lo menos una  $p < 0.05$  con una  $n = 8$ , ya ha sido determinada en su aplicación en estudios de búsqueda de relación

causa-efecto (no con un propósito epidemiológico) de enfoque de modelado y cinética biofísica<sup>6</sup>. Los sujetos cumplieron los criterios de que: a) su actividad física diaria habitual se caracterizó como sedentaria, y b) estaban libres de cualquier condición médica que contraindicara el ejercicio vigoroso. El estudio fue aprobado por la Junta de Revisión de la Universidad para la Investigación en Ciencias de la Salud que Involucra a Sujetos Humanos, donde se realizaron todas las pruebas de ejercicio y de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Cada voluntario realizó una prueba de esfuerzo ciclo-ergo-espirométrica, de circuito abierto (rampa =  $15 \text{ W}\cdot\text{min}^{-1}$ ) (Lode, Modelo H-300-R) hasta alcanzar la fatiga volitiva<sup>6</sup>, de la que se  $V$  tested determinó la captación pulmonar máxima de oxígeno ( $\dot{V}_{O_2\text{pico}}$ ) y el ( $\dot{V}_{E,T}$ ) absoluto ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ )<sup>7</sup> y relativo (%) a  $\dot{V}_{O_2\text{pico}}$ <sup>8</sup>. Las pruebas submáximas (M e I) fueron modeladas con los M2C,7P (N.º 2), M3C,10P (N.º 3), así como con otro M1C, 4P(N.º 1)<sup>6</sup> para determinar la cinética (valor numérico de  $\tau$  en s) de la FC[On]EjercSubmáx, durante visitas posteriores al laboratorio, mediante carga constante de intensidad M (50 Watts y  $80\% \dot{V}_{E,T}$ ) o I ( $120\% \dot{V}_{E,T}$ ) de 6 min de duración cada una. La FC se monitoreó continuamente para su transformación latido a latido<sup>6</sup> e interpolación lineal a intervalos de 1 s (respuesta única de cada voluntario) de la FC[On]EjercSubmáx para ser ajustada con los MME mediante regresión no lineal computada, descritos previamente<sup>9,10,11</sup>, que proporcionan una estimación de la línea de base ( $a_0$ ), amplitudes ( $ax$ ), tiempos de retraso o componentes ( $tdx$ ) y constantes de tiempo ( $\tau x$ ), donde  $x$  se refiere a un componente específico en el modelo multicomponente<sup>6,9</sup>. El mejor ajuste estadístico de cada modelo se definió por medio de la prueba de Fisher (prueba F, a  $0.05 \alpha$ )<sup>11,12</sup>. El curso de tiempo de la respuesta total se hizo a partir del tiempo de respuesta media global (TRMexp)<sup>6</sup>. La estabilización de la FC[On] se determinó mediante los valores promedio de los últimos 15 s al minuto 3 [min3] y al minuto 6 [min6] y su diferencia (6-3min)<sup>6</sup>. Se aplicó un análisis de significación estadística, con  $p < 0.05$  (Fvalor)

**Tabla 1.** Datos antropométricos y ciclo-ergo-cardiorrespiratorios de la prueba de rampa máxima de ocho adultos mayores\*

Edad	Estatura	MCT	Potencia Ergométrica	VO <sub>2</sub> pico		Frecuencia cardiaca		V <sub>E</sub> T	
				absoluta	relativa	experimental	estimada	absoluto	relativo
(años)	(cm)	(kg)	(Watts)	(l·min <sup>-1</sup> )	(ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	(latidos·min <sup>-1</sup> )		(ml·min <sup>-1</sup> )	(%VO <sub>2</sub> pico)
70.8	174.3	79.7	128.5	2.3	28.4	158.5	149.5	1334.1	62.1
± 4.7	± 5.3	± 9.7	± 21.0	± 0.5	± 7.3	± 14.6	± 4.4	± 135.6	± 7.7

\*Los valores numéricos son media±DE (desviación estándar). MCT, masa corporal total; VO<sub>2</sub>pico: captación pulmonar máxima de oxígeno absoluta y relativa a la MCT; Frecuencia cardiaca absoluta y estimada (220 – edad en años); V<sub>E</sub>T: umbral láctico estimado absoluto y relativo a VO<sub>2</sub>pico.

**Tabla 2.** Datos de potencia aeróbica, frecuencia cardiaca transitoria y ergometría del ejercicio submáximo de ocho adultos mayores\*

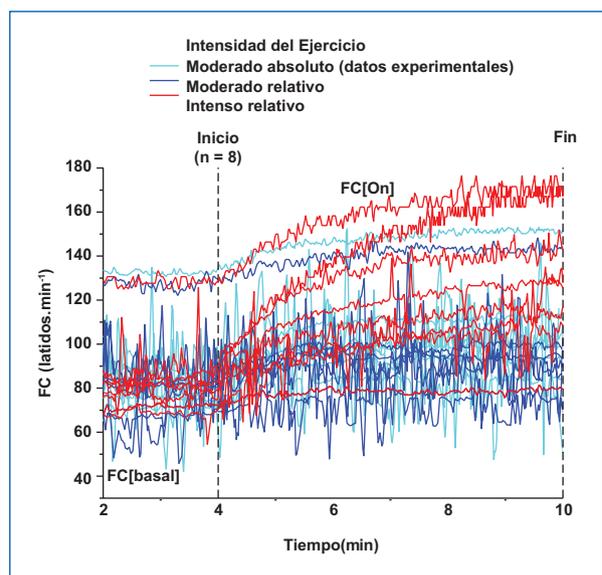
Intensidad moderada absoluta <sup>a, e</sup>			Intensidad moderada relativa (80% V <sub>E</sub> T)				Intensidad intensa relativa (120% V <sub>E</sub> T)				
V <sub>O</sub> <sub>2</sub>	V <sub>E</sub> T	VO <sub>2</sub> pico	PotErg	VO <sub>2</sub>	V <sub>E</sub> T	VO <sub>2</sub> pico	PotErg	VO <sub>2</sub>	V <sub>E</sub> T	VO <sub>2</sub> pico	PotV <sub>E</sub> T
(ml·min <sup>-1</sup> )	(%)	(%)	(Watts)	(ml·min <sup>-1</sup> )	%	%	(Watts)	(ml·min <sup>-1</sup> )	%	%	(Watts)
1181.6 <sup>a</sup>	88.5 <sup>i</sup>	57 <sup>k</sup>	36.5 <sup>e,g</sup>	1045 <sup>a,c</sup>	80 <sup>i</sup>	48.5 <sup>k</sup>	89 <sup>f</sup>	1171 <sup>b,d</sup>	122 <sup>j</sup>	82 <sup>l</sup>	62.5 <sup>h</sup>
± 135	± 15	± 14	± 12	± 190	± 13	± 12	± 16	± 325	± 15	± 12	± 15
FC[On] MA			FC[On] MR				FC[On] IR				

\*Los valores numéricos son promedio±DE (desviación estándar). Las diferencias objetivas (p<0.05) entre los valores promedios corresponden a pares de letras diferentes (ANOVA *post hoc* Tukey: <sup>a-b, c-d</sup>Fvalor=20 e incluye diferencias entre los valores promedio de <sup>a, d</sup>VO<sub>2</sub> V<sub>E</sub>T; Kuskal Wallis: <sup>e-f, g-h</sup>Fvalor=27; Student Newman Keuls: <sup>i-j</sup>Fvalor=36.5, <sup>k-l</sup>Fvalor=13.5. <sup>e</sup>, 50 Watts. VO<sub>2</sub>: captación pulmonar de oxígeno (potencia aeróbica); V<sub>E</sub>T: umbral láctico estimado; FC[On]: frecuencia cardiaca transitoria durante 6 min de ejercicio submáximo (moderado y relativo, Figure 1); V<sub>E</sub>T: umbral láctico estimado; % V<sub>E</sub>T=(VO<sub>2</sub> de la intensidad de cada ejercicio submáximo/ VO<sub>2</sub>pico) · 100; Pot: potencia; Erg: ergométrica.

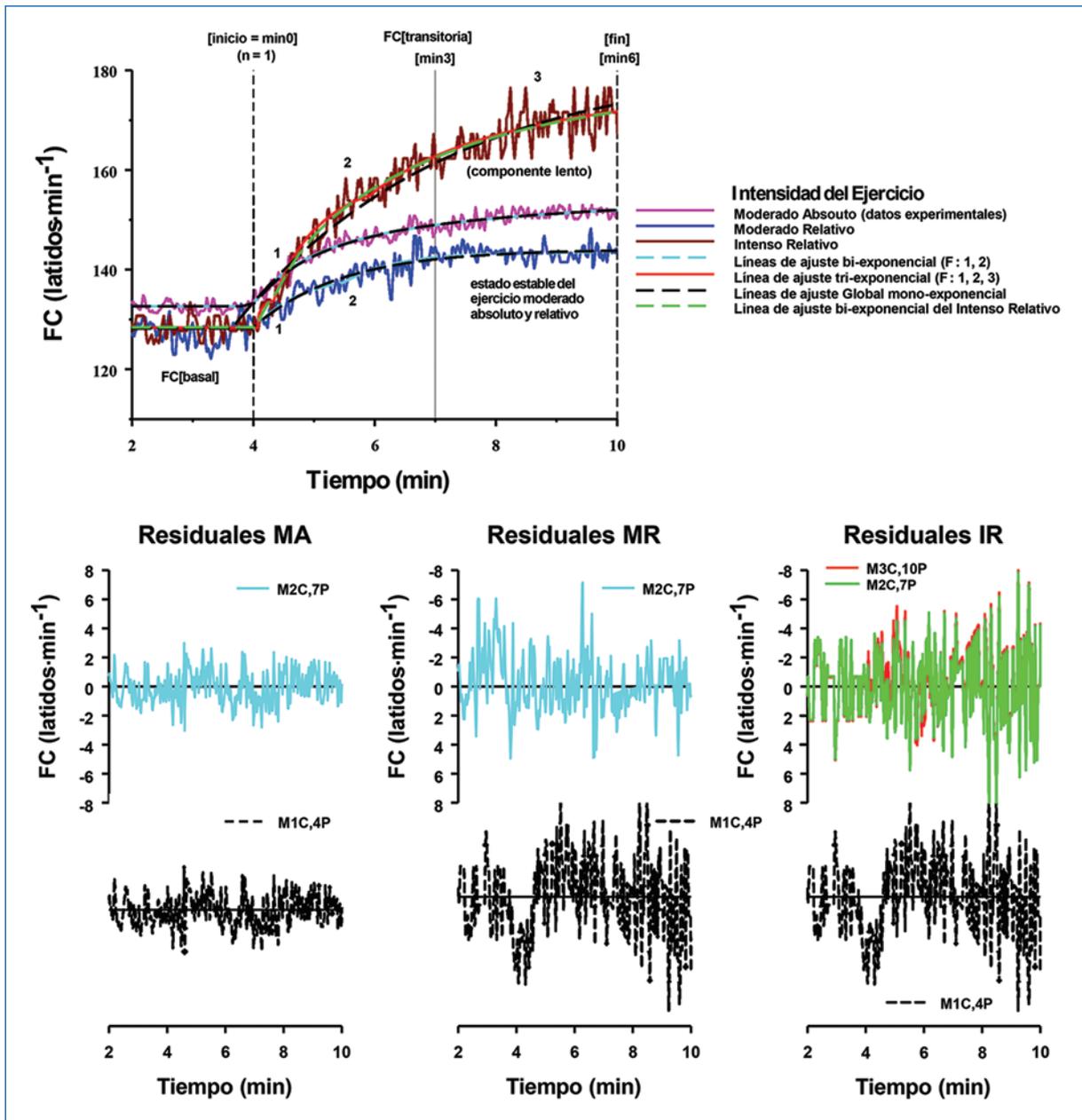
unidireccional ANOVA (*post hoc*: Tukey, Kruskal-Wallis, Student-Newman-Keuls) y en su caso un ANOVA bidireccional, *post hoc* Holm-Sidak<sup>12</sup> en los datos de interés.

## Resultados

Los adultos mayores resultaron de clasificación sedentaria promedio en aptitud cardiovascular (Tabla 1). Las intensidades MA, MR y IR del ejercicio submáximo fueron objetivamente diferentes entre sí en su potencia ergométrica y aeróbica, porcentaje de la potencia aeróbica y del V<sub>E</sub>T (Tabla 2). El curso temporal de la FC transitoria del ejercicio submáximo (Tabla 2) se muestra en la figura 1. Los parámetros de los modelos de ajuste (N.º 1, N.º 2 y N.º 3: Figs. 2-4) de la FC[On]EjercSubmáx, mostró que M (A y R) e IR fueron fisiológicamente mejor ajustados por los modelos N.º 2 y N.º 3 respectivamente (Fig. 2). La FC al



**Figura 1.** Curso temporal de la frecuencia cardiaca del ejercicio submáximo de tres intensidades en ocho hombres adultos mayores.



**Figura 2.** Un ejemplo de un voluntario adulto mayor del curso temporal de la frecuencia cardiaca y su mejor ajuste fisiológico con los modelos N.º 2 y N.º 3 del ejercicio submáximo. En contraste con el ajuste del modelo N.º 1 (M1C,4P), el mejor ajuste fisiológico de M y de I se obtuvo con los M2C,7P (N.º 2) y M3C,10P (N.º 3) al haber observado con ellos una línea de ajuste bifásica exponencial (M:  $\Phi_1$ ,  $\Phi_2$  que termina en un estado estable) y otra trifásica exponencial (I:  $\Phi_1$ ,  $\Phi_2$ ,  $\Phi_3$  sin estado estable) con un orden cinético (M:  $\Phi_1 \tau < \Phi_2 \tau$ , I:  $\Phi_1 \tau < \Phi_2 \tau < \tau \Phi_3$ ). B) Residuales de los modelos N.º 1, N.º 2 y N.º 3.

[min6] (Fig. 3) IR > M (A similar a R) y se identificó como el componente lento de la  $\Phi_3$  del Ejerc IR ( $> \dot{V}_{E,T}$ ) (Tabla 2, Figs. 2, 3 y 4A). Los tiempos de retraso  $td_2$  fueron rápidos en MA y MR comparados el  $td_2$  de IR (Fig. 4B). Las tres intensidades de la FC[On] EjercSubmáx fueron diferentes en intensidad ( $M < \dot{V}_{E,T} < I > \dot{V}_{E,T}$ ) (Tabla 2) en el metabolismo energético de los

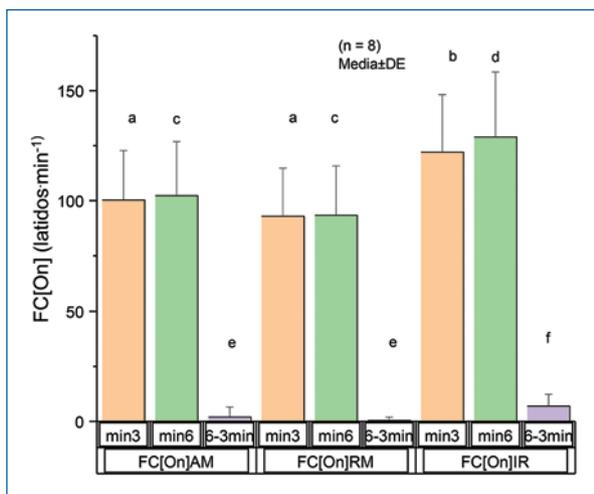
voluntarios. La prueba F de entre los modelos N.º 1, N.º 2 y N.º 3 contrastó parcialmente (Tabla 3) con el mejor ajuste fisiológico hecho por los modelos N.º 2 de la FC[On]M que permitió identificarla como una respuesta bifásica exponencial que aisló fisiológicamente la  $\Phi_1$  (cordiodinámica:  $[MA]\tau_1 = 31.97 \pm 12.56$ ,  $[MR]\tau_1 = 35 \pm 17.73$ ) de la  $\Phi_2$  (fundamental:  $[MA]\tau_2 =$

**Tabla 3.** Modelo matemático exponencial que hizo el mejor ajuste estadístico y resumen del mejor ajuste fisiológico de la FC[On] EjercSubmáx de ocho adultos mayores

Sujeto (#progresivo)	50 Watts		80% $\dot{V}_{ET}$		120% $\dot{V}_{ET}$					
	F*	(N.º 1 vs. N.º 2)	F*	(No1 vs No2)	F*	(N.º 1 vs. N.º 2)	F*	(No1 vs No3)	F*	(N.º 2 vs. N.º 3)
1	11.9099	2	4.1313	2	4.4461	2	4.44614	3	56.7579	3
2	26.3270	2	1.1626	1	26.326	2	12.5404	3	0.9813	2
3	13.2047	2	0.0236	1	4.0116	2	4.61209	3	5.1287	3
4	10.0124	2	11.906	2	0.6393	1	13.6893	3	26.6564	2
5	2.76152	2	127.14	2	60.477	2	55.2513	2	72.5188	3
6	104.844	2	800.73	2	61.936	2	39.2498	3	12.8499	3
7	2.10695	1	1.4695	1	61.936	2	7.57362	3	0.1341	2
8	1.68085	1	12.490	2	N/A	N/A	N/A	N/A	1.70163	2
Mejor ajuste fisiológico**:	5.63171	2	2.2229	2	N/A	N/A	N/A	N/A	126.1816	3

\*Prueba F (Fisher) significativa ( $p < 0.05$ ) del modelo de función exponencial de mejor ajuste estadístico de la frecuencia cardiaca ransitoria del ejercicio submáximo (FC[On] EjercSubmáx). EjercSubmáx: moderado absoluto (50 Watts) y relativo (80% $\dot{V}_{ET}$ ), e intenso relativo (120% $\dot{V}_{ET}$ ). $\dot{V}_{ET}$ , umbral láctico estimado. Modelo (N.º 1, N.º 2, N.º 3), función exponencial de 1 (M1C), 2 (M2C) y 3 (M3C) tiempos de retraso (td) o componentes con un total de 4, 7 y 10 parámetros respectivamente: M1C,4P ( $a_0, a_1, td1, tau1$ ); M2C,7P (4P,  $a_2, td2, tau2$ ) y M3C,10P (7P,  $a_3, td3, tau3$ ) y los números de los parámetros se refieren al número de fase exponencial.

\*\*Por su significado acorde con el conocimiento actual sobre la FC del EjercSubmáx.



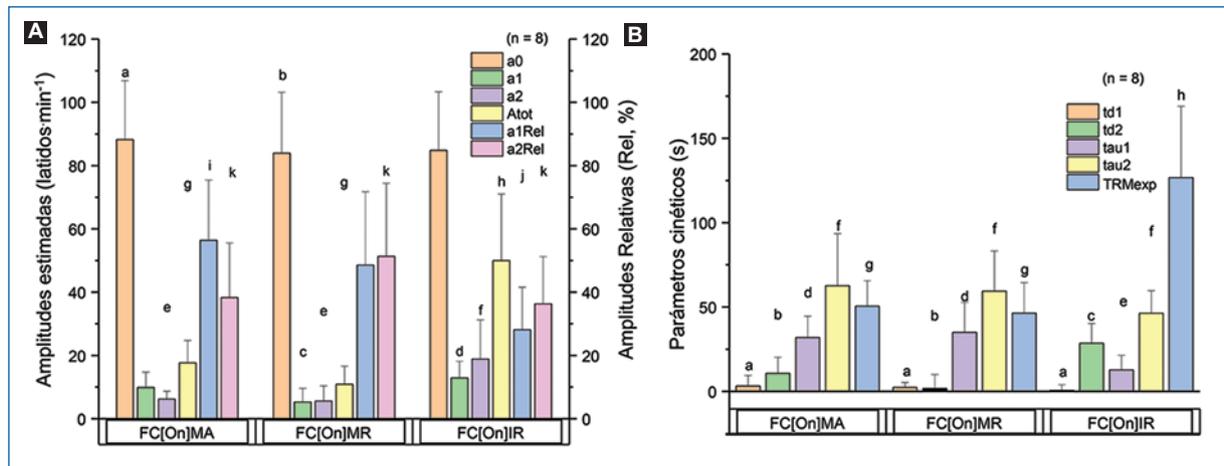
**Figura 3.** Datos de la frecuencia cardiaca del ejercicio submáximo al minuto tres (min3) y al minuto seis (min6) y su diferencia (6-3min). Frecuencia cardiaca transitoria de ejercicio submáximo (FC[On]: moderado absoluto (MA), moderado relativo (MR), intenso relativo (IR). Las diferencias objetivas entre los valores promedios son los pares de letras diferentes que donde  $M_1 < \dot{V}_{ET} < M_2 > \dot{V}_{ET}$  (Fvalor:  $a=b19.208$ ,  $c=d16.658$ ,  $e=f5.159$ . Línea sobre la barra, DE (desviación estándar).  $\dot{V}_{ET}$ : umbral láctico estimado.

62.65±30.85, [MR] $\tau_2=59.45\pm23.78$ ) y la  $\Phi_2[M]$  terminó en un estado estable por ser EjercSubmáx de

intensidad metabólica  $< \dot{V}_{ET}$  (Tabla 3, Figs. 2 y 4); mientras que el modelo N.º 3 que ajustó mejor la FC[On] permitió identificarla como una respuesta trifásica exponencial que permitió aislar también fisiológicamente la  $\Phi_2$  ([IR] $\tau_2 = 46.32 \pm 13.34$ ) de la  $\Phi_1$  ([IR] $\tau_1 = 12.73 \pm 8.62$ ) y de la  $\Phi_3$  (componente lento: [IR] $\tau = 157.31 \pm 36.79$ ) característico de la intensidad metabólica  $> \dot{V}_{ET}$  del EjercSubmáx (Tabla 3, Figs. 2 y 4B). Solo la cinética ( $\tau, s$ ) de la  $\Phi_1$  de M fue más lenta comparada con la de I, pero la cinética de la  $\Phi_2$  de la FC[On] no fue afectada por estas tres diferentes intensidades del EjercSubmáx. El TRMexp fue en {MA similar a MR} < IR (Tabla 3, Fig. 4B). Los modelos N.º 2 y N.º 3 fueron los que ajustaron fisiológicamente mejor y aislaron la fase dos de la FC[On]EjercSubmáx.

## Discusión

Se examinó por medio de los modelos N.º 1, N.º 2, y N.º 3 si la FC[On]EjercSubmáx de adultos mayores era mejor ajustada estadística y/o fisiológicamente con los N.º 2 y N.º 3. Las intensidades del EjercSubmáx diferentes entre y los parámetros de ciclo-ergo-espirometría, confirmaron que sí fueron tres respuestas diferentes en intensidad el metabolismo energético de los adultos mayores<sup>12</sup>, lo que explica por qué la FC[On]M al [min3],



**Figura 4. A:** amplitudes bifásicas del mejor ajuste fisiológico estimado con los modelos N.º 2 y N.º 3, de la frecuencia cardiaca transitoria del ejercicio submáximo (FC[On]: moderado absoluto (MA), moderado relativo (MR), intenso relativo (IR)). Las diferencias objetivas entre los valores promedios son los pares de letras diferentes (Fvalor:  $a=b$ Fvalor = 4.569,  $c=d$ Fvalor = 6.296,  $e=f$ Fvalor = 6.597,  $g=h$ Fvalor = 26.326,  $i=j$ Fvalor = 5.426,  $k$ ( $p > 0.05$ )). **B:** parámetros cinéticos tiempo de retraso (td) y constante de tiempo ( $\tau$ ) del mejor ajuste fisiológico. 0, línea de base. 1,2,3 son los números de fase. TRMexp, tiempo de respuesta media global. Fvalor:  $a_p > 0.05$ ,  $b=c$ Fvalor = 12.391,  $d=e$ Fvalor = 6.925,  $f_p > 0.05$ ,  $g=h$ Fvalor = 32.372.

[min6] y su delta ([min6]-[min3]) resultaron también menores en {MA similar MR} en comparación con IR, aunado a una amplitud fundamental y total menores en M comparados con las de I<sup>13</sup>. El envejecimiento fisiológico se asocia con una disminución de la FC y su control vegetativo<sup>3</sup> y quizá por eso el td fundamental de IR fue menor comparado con los de MA y MR; sin embargo, ello no afectó que la FC[On] de M e I mostraran una fase cardiodinámica y otra fundamental y una trifásica (cardiodinámica, fundamental, y componente lento), respectivamente<sup>6</sup>. El N.º 2 fue el modelo estadísticamente mejor en el ajuste de archivos únicos MA (75%), MR (62.5%) comparado con el N.º 1, mientras que el N.º 3 en IR fue solo el 37.5% respecto el N.º 2; lo que se explicaría debido a los movimientos balísticos corporales del pedaleo ciclo-ergométrico que generan «ruido blanco»<sup>14</sup>. De manera que también por su significado funcional en términos de las fases identificadas del EjercSubmáx<sup>6</sup>, los modelos N.º 2 y N.º 3 resultaron ser también los de mejor ajuste fisiológico en este estudio.

Una cinética ( $\tau$ , s) de la  $\Phi 1$  (pero no de la  $\Phi 2$ ) de la FC[On] de M (A y R) más lenta que la de IR significa que probablemente la fase cardiodinámica fue de menor intensidad en el aumento abrupto en FC y volumen sistólico al inicio del EjercSubmáx moderado comparado con el intenso<sup>5</sup>. Que la cinética de la  $\Phi 2$  de la FC[On] no fuera afectada por M y R del EjercSubmáx en este trabajo ya fue observado en un estudio previo en adultos

jóvenes<sup>6</sup> y probablemente se debió a que nuestros adultos mayores resultaron ser voluntarios sanos de clasificación promedio en aptitud cardiovascular, además de que esta fase rápida de la FC guarda una relación más estrecha (fase fundamental) con los parámetros de intercambio gaseoso<sup>15</sup>. Un TRMexp más rápido del M (A y R) que el del IR se explicaría porque el TRMexp distingue la dinámica de las  $\Phi 1$  y  $\Phi 2$  con un ajuste exponencial único y no biexponencial de la respuesta global, quedando como si fuera monoexponencial desde el inicio hasta el final del ejercicio<sup>16</sup>.

## Conclusiones

Los M2C,7P y M3C,10P ajustaron fisiológicamente mejor al identificar dos fases cinéticas que terminaron en estado estable en M y de cinética trifásica la FC[On] EjercSubmáx respectivamente. La cinética de la fase cardiodinámica de M fue lenta respecto a la de I, pero la de la fase fundamental ( $\tau \Phi 2$ ) no fue afectada por el EjercSubmáx de la FC[On].

## Agradecimientos

El autor agradece a los voluntarios que participaron en esta investigación. Este estudio fue apoyado por el Consejo de Investigación de Ciencias Naturales e Ingeniería de Canadá (NSERC) otorgado a John M

Kowalchuk, Ph.D. Javier Padilla contó con el apoyo de la Escuela Superior de Medicina, COTEPABE-EDD, Instituto Politécnico Nacional, CONACyT, México.

## Financiamiento

El autor no recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses alguno.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Strath SJ, Swartz AM, Bassett DR Jr, O'Brien WL, King GA, Ainsworth BE. Evaluation of heart rate as a method for assessing moderate intensity physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32(9):S465-S470.
2. Fagraeus L, Linnarsson D. Autonomous origin of heart rate fluctuations at the onset of muscle exercise. *J Appl Physiol.* 1976;40:679-82.
3. Tulppo MP, Makikallio TH, Seppanen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol.* 1998;274:H424-H429.
4. Goldsmith RL, Bloomfield DM, Rosenwinkel ET. Exercise and autonomic function. *Coron Artery Dis.* 2000;11:129-35.
5. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation, including pathophysiology and clinical applications, 3<sup>rd</sup> edition. EE.UU.: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
6. Padilla JP. Técnicas de modelado matemático de la frecuencia cardiaca del ejercicio submáximo en hombres jóvenes. *Rev Hosp Jua Mex.* Aceptado 2021; ##(##): PP-PP.
7. Wasserman K. Coupling of external to cellular respiration during exercise: The wisdom of the body revisited. *Am J Physiol.* 1994;266:E519-E539.
8. Padilla JP, Kowalchuk JM, Taylor AW, Paterson HD. Determinación de la cinética de la fase dos transitoria de la O<sub>2</sub> durante ejercicio de carga constante de intensidades moderada e intensa en hombres jóvenes. *Rev Hosp Jua Mex.* 2007;74(4):231-44.
9. Lamarra N. Ventilatory control, cardiac output, and gas exchange dynamics during exercise transients in man. Los Angeles, California: University of California; 1982.
10. Marquart DW. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *J Soc Induct Appl Math.* 1963;11(2):431-41.
11. Motulsky HJ, Ransnas LA. Fitting curves to data using nonlinear regression: a practical and nonmathematical review. *FASEB J.* 1987;1:365-74.
12. Zar JH. *Biostatistical Analysis.* 3<sup>rd</sup> Ed. New Jersey: Prentice Hall; 1996.
13. Linnarsson D. Dynamics of pulmonary gas exchange and heart rate changes at start and end of exercise. *Acta Physiol Scand.* 1974;415(suppl 1):5-68.
14. Milton J, Ohira T. *Mathematics as a laboratory tool: Dynamics, delays and noise,* DOI 10.1007/978-1-4614-9096-8 1, Springer Science+Business Media New York 2014.
15. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Exercise physiology: energy, nutrition, and human performance.* Nueva York: Lippincott William's & Wilkins; 2001.
16. Sietsema K, Daly JA, Wasserman K. Early dynamics of O<sub>2</sub> uptake and heart rate as affected by exercise work rate. *J Appl Physiol.* 1989;67:2535-41.

## Prevalencia de aneuploidías en blastocistos de día 5 vs. día 6: desfase de 24 horas como factor determinante

### Prevalence of aneuploidies in blastocysts day 5 versus day 6: 24-hour lag as a determining factor

David A. Laguna-Pérez\*, Carlos G. Salazar-López Ortiz, Jorge L. Lezama-Ruvalcaba, José C. Salazar-Trujillo, Ricardo Rodríguez-Calderón, Gerardo A. Paladino-Barquera y Eugenia I. Morán-Orozco

Clínica de reproducción asistida Hisparep, Hospital Español de México, Ciudad de México, México

#### Resumen

**Introducción:** El estudio genético preimplantacional para la detección de aneuploidías es un test utilizado para estudiar a los embriones previo a transferirlos. Actualmente existe la tendencia a realizar este estudio y transferir embriones en etapa de blastocisto (previa vitrificación embrionaria), para lograr este estadio se necesitan cinco días tras su fecundación, empero, existen algunos que requieren seis días para lograr llegar a esta etapa. **Objetivo:** Establecer la prevalencia de aneuploidías en blastocistos biopsiados en día 5 y día 6 con diagnóstico genético preimplantacional. **Material y métodos:** Realizamos un estudio transversal y comparativo en donde analizamos el estado de ploidía en blastocistos de día 5 y día 6 para conocer la prevalencia de aneuploidías. Los blastocistos estudiados con diagnóstico genético preimplantacional fueron obtenidos a partir de inyección intracitoplasmática de espermatozoides entre 2016 y 2020. Se realizó biopsia de trofoectodermo acorde a los criterios de la Sociedad Internacional de Diagnóstico Genético de Preimplantación (PGDIS, Preimplantation Genetic Diagnosis International Society). **Resultados:** Se analizaron 468 embriones. El desfase de 24 horas para llegar a la etapa de blastocisto se relacionó con un mayor porcentaje de aneuploidías, D5 49.25% vs. D6 68.81% (odds ratio [OR]: 2.2; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.5-3.3,  $p < 0.001$ ). Los blastocistos D6 de mujeres de mayores de 38 años tienen mayor tasa de aneuploidías respecto a blastocistos D5 de mujeres de 37 años, 86.3 vs. 32.5% respectivamente (OR: 13; IC 95%: 6.6-25.7;  $p < 0.001$ ). **Conclusiones:** Los blastocistos de D5 se relacionan con un mayor porcentaje de embriones euploides. La edad es una variable que confiere mayor riesgo de aneuploidías; un blastocisto D6 de una mujer de mayores de 38 años o mayor tiene una prevalencia de aneuploidía mayor que en blastocistos D5 y/o de edad menor a 38 años.

**Palabras clave:** Blastocistos. Aneuploidías. Diagnóstico genético preimplantacional. Euploide.

#### Abstract

**Introduction:** The preimplantation genetic study for the detection of aneuploidies is a test used to study the embryos before transferring them. Currently, there is a tendency to do this study and transfer embryos in the blastocyst stage (previous embryonic vitrification), to achieve this stage it takes 5 days after fertilization, however, there are blastocyst that require 6 days to reach this stage. **Objective:** To establish the prevalence of aneuploidies in blastocysts biopsied on day

#### Correspondencia:

\*David A. Laguna-Pérez

E-mail: [drlaguna02@gmail.com](mailto:drlaguna02@gmail.com)

Fecha de recepción: 12-11-2021

Fecha de aceptación: 12-03-2022

DOI: 10.24875/RHJM.21000087

Disponible en internet: 29-06-2022

Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(2):76-81

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

1405-9622/© 2022 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

5 and day 6 with preimplantation genetic diagnosis. **Material and methods:** We did cross-sectional, comparative study in which we compared the ploidy state in blastocysts on day 5 and day 6 to determine the prevalence of aneuploidies. The blastocysts studied with preimplantation genetic diagnosis (PGD) were obtained from intracytoplasmic sperm injection (ICSI) between 2016 and 2020. A trophectoderm biopsy was performed according to the criteria of "The Preimplantation Genetic Diagnosis International Society" (PGDIS"). **Results:** 468 embryos were analyzed. The 24-hour lag to reach the blastocyst stage was related to a higher percentage of aneuploidies, D5 49.25% vs. D6 68.81% (OR 2.2, 95% CI 1.5-3.3,  $p < .001$ ). D6 blastocysts of women over 38 years of age have a higher rate of aneuploidies compared to D5 blastocysts of 37-year-old women, 86.3% vs. 32.5 respectively (OR 13, 95% CI 6.6-25.7,  $p < .001$ ). **Conclusions:** D5 blastocysts are associated with a higher percentage of euploid embryos. Age is a variable that confers a higher risk of aneuploidy; a D6 blastocyst of a woman 38 years or older has a higher prevalence of aneuploidy than in D5 blastocysts of women of any age.

**Keywords:** Blastocysts. Aneuploidies. Preimplantation genetic diagnosis. Euploid.

## Introducción

La transferencia de embriones en etapa de blastocisto ha ido incrementando popularidad, además de mejorar la tasa de implantación, esta estrategia promueve la transferencia de un solo embrión, reduciendo el riesgo de embarazo múltiple, los cuales se asocian a complicaciones maternas y neonatales<sup>1</sup>. La meta principal de las técnicas de reproducción asistida es la de seleccionar al embrión con mayor potencial de desarrollo para lograr un recién nacido sano<sup>2</sup>. Las anomalías genéticas son la principal causa de aborto, representando cerca del 50% de estos<sup>3</sup>. Se ha visto que conforme aumenta la edad, la incidencia de cromosopatías incrementa, este panorama se observa cada vez más debido a la edad en la que las parejas intentan embarazarse hoy en día<sup>4</sup>.

Actualmente, el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) es una herramienta utilizada para estudiar a los blastocistos previo a su transferencia, esto ha incrementado la tasa de éxito en las transferencias embrionarias, empero, no garantiza la implantación<sup>3,5</sup>. Su uso tiene indicaciones muy precisas: en pacientes mayores de 38 años, antecedentes de falla en la implantación, pérdida gestacional recurrente, selección de sexo y hijo previo con alguna anomalía genética, entre otras<sup>3</sup>. Su utilidad cada vez es mayor, aplicándose para selección embrionaria, aunque tiene alta sensibilidad y especificidad, no es un estudio diagnóstico<sup>6</sup>. Los estudios más actuales de DGP reportan resultados variables, algunos asocian una blastulación retardada con mayor riesgo de presentar aneuploidías, mientras que otros reportan lo contrario<sup>7</sup>.

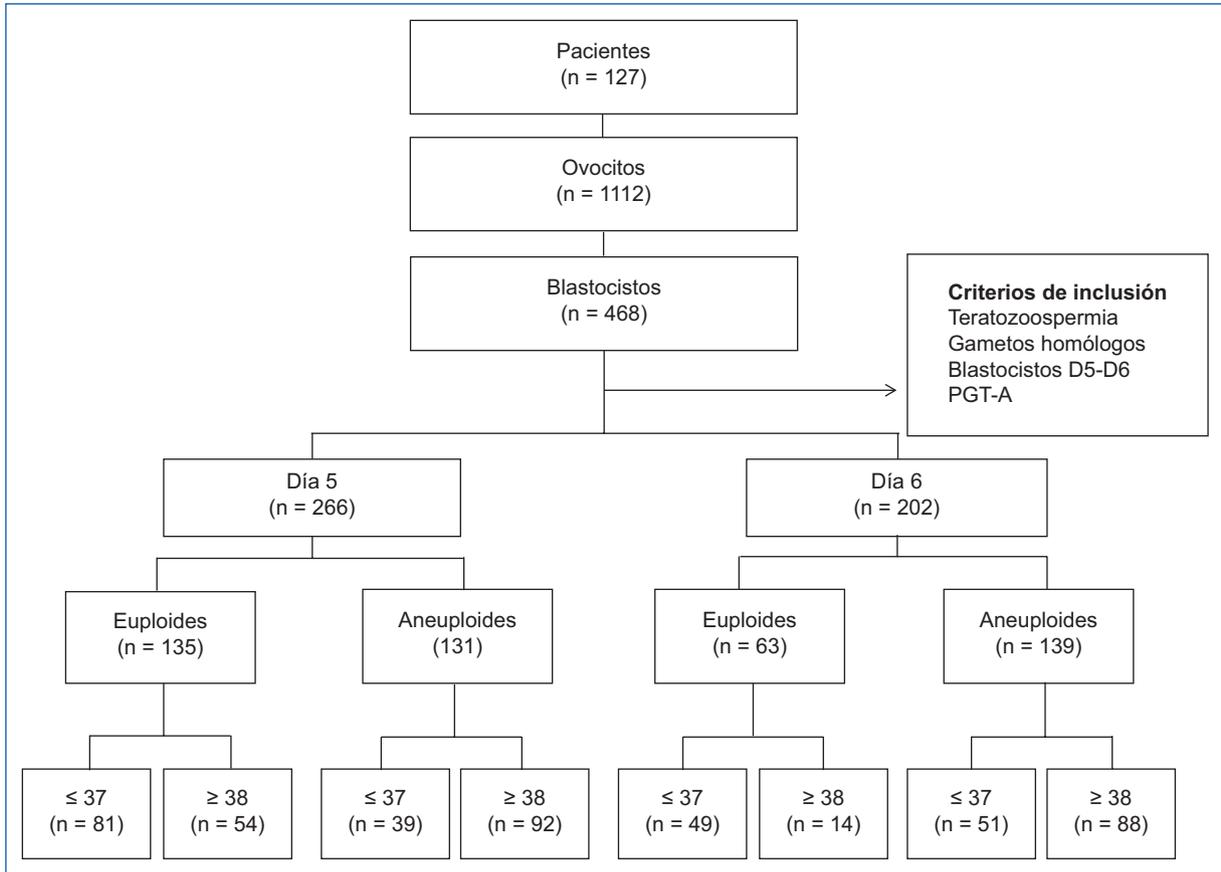
Este estudio se diseñó fundamentalmente como método de selección embrionaria, el objetivo principal fue optimizar los resultados de las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad<sup>8</sup>. Para realizar

DGP se requiere de reproducción asistida de alta complejidad, así como realizar una biopsia al embrión o analizar su ambiente (masa celular interna, trofoectodermo, medio de cultivo y cuerpo polar, entre otras). La más utilizada en nuestro centro de reproducción es la biopsia del trofoectodermo, considerado el precursor de la placenta, sus tres ventajas principales son: primera, no afecta la formación del feto al no biopsiar la masa celular interna. Segundo, en la etapa de blastocisto, la activación del genoma permite un análisis más exacto. Tercero, una muestra de 6-8 células es necesaria, lo que representa menos del 10% de un blastocisto<sup>9</sup>. El test genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A) identifica embriones euploides y aneuploides, es decir, alteraciones numéricas en los cromosomas, lo que permite realizar la transferencia de un embrión euploide y aumentar las posibilidades de éxito del tratamiento de reproducción asistida<sup>10</sup>.

El objetivo primario de este artículo es establecer la prevalencia de aneuploidías en blastocistos biopsiados en día 5 y día 6. Nuestro objetivo secundario es demostrar qué tan determinante es la edad respecto al estado de ploidía de un embrión.

## Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, descriptivo en 468 blastocistos con PGT-A que fueron obtenidos de 1,112 ovocitos de 127 mujeres, a partir de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) entre 2016 y 2020 (Fig. 1), en embriones de parejas con diagnóstico de infertilidad. Comparamos la prevalencia de aneuploidías entre blastocistos de día 5 (D5) vs. de día 6 (D6) en diferentes edades maternas y paternas. Se realizó la biopsia en trofoectodermo acorde a los criterios de la Sociedad Internacional de Diagnóstico Genético de Preimplantación (PGDIS, *Preimplantation*



**Figura 1.** Diagrama de flujo con criterios de inclusión. D5: día 5; D6: día 6; PGT-A: test genético preimplantacional para aneuploidías.

*Genetic Diagnosis International Society*)<sup>11</sup>. Los embriones biopsiados fueron vitrificados.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico, descriptivo con gráficas de barras y tablas de contingencia de los datos obtenidos, para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias y proporciones para las variables categóricas, media y desviación estándar. Para el análisis de la relación entre variables se utilizó prueba de chi cuadrada. Comparamos blastocistos de D5 y D6, se analizaron acorde a edad y a día de blastulación (Tablas 1 y 2).

### Resultados

Analizamos 468 blastocistos de 127 pacientes, la edad media de ellas fue de 38.38 años (28-44 años). Doscientos sesenta y seis embriones (56.83%) fueron blastocistos D5; de estos 135 (50.75%) fueron

**Tabla 1.** Número de blastocistos, dividido en euploides, aneuploides y por edad

Tabla de contingencia					
Euploides			Aneuploides		
37 años o menores					
D5	D6	Total	D5	D6	Total
81	49	130	39	51	90
62.30%	37.70%	100%	43.30%	56.70%	100%
38 años o mayores					
D5	D6	Total	D5	D6	Total
54	14	68	92	88	180
79.40%	20.60%	100%	51.10%	48.90%	100%
Total 468					
135	63	198	131	139	270
68.20%	31.80%	100%	48.50%	51.50%	100%
Total D5: 266			Total D6: 202		

D5: día 5; D6: día 6.

**Tabla 2.** Estimación de riesgo de aneuploidías en blastocistos de día 5 (D5) y de día 6 (D6), por edad y subgrupos de estudio. Subgrupos: 1A, blastocistos D5 de mujeres de 37 años o menores; 2A, blastocistos D6 de mujeres de 37 años o menores; 1B, blastocistos D5 de mujeres de 38 años o mayores, y 2B, blastocistos D6 de mujeres de 38 años o mayores

Estimación de riesgo de aneuploidías	OR	Intervalo de confianza al 95%		Valor de p
		Inferior	Superior	
Blastocistos D5 vs. D6	2.2	1.5	3.3	<.001*
Mujeres ≤37 años vs. mujeres ≥38 años	3.8	2.5	5.6	<.001*
Subgrupos 1A vs. 1B	3.5	2.1	5.8	<.001*
Subgrupos 2A vs. 2B	6	3	12	<.001*
Subgrupos 1A vs. 2B	13	6.6	25.7	<.001*

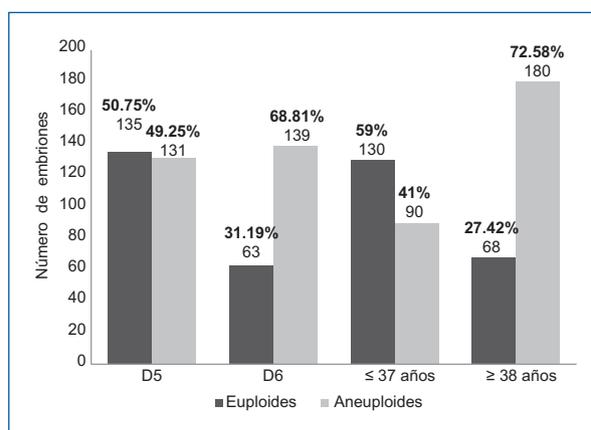
\*Chi cuadrada.

D5: día 5; D6: día 6; OR: odds ratio.

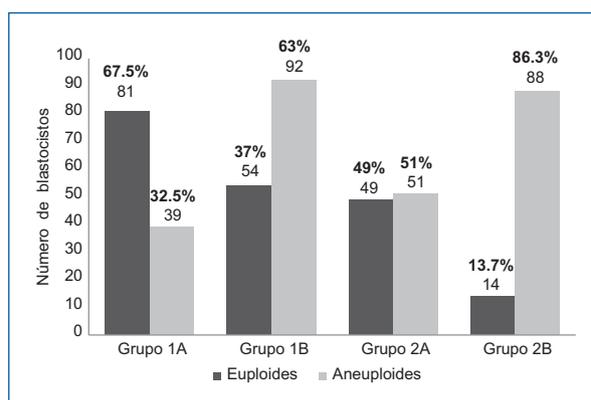
euploides y 131 (49.25%) aneuploides. Los blastocistos D6 mostraron un porcentaje de aneuploidía superior; de 202 (43.17%) blastocistos analizados 63 (31.19%) fueron euploides y 139 (68.81%) fueron aneuploides (Fig. 2).

Obtuvimos una prevalencia de aneuploidía en blastocistos D5 del 49.25% y en D6 del 68.81% (Fig. 2). Los blastocistos D6 con riesgo 2.2 veces mayor de ser aneuploides en comparación con los blastocistos D5 (odds ratio [OR]: 2.2; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.5-3.3,  $p < 0.001$ ) (Tabla 2). Al comparar los blastocistos por edad de la mujer, independientemente del día de blastulación, obtuvimos una prevalencia de aneuploidías en blastocistos de mujeres ≤ 37 años del 41% y en mujeres ≥ 38 años del 72.58% (OR: 3.8; IC 95%: 2.5-5.6;  $p < 0.001$ ) (Tabla 2).

Cuando agregamos la variable edad al día de blastulación y dividimos los grupos en 37 años o menores y en 38 años o mayores (Fig. 3), observamos que la brecha de normalidad entre los grupos se separó aún más, con una prevalencia de aneuploidías en los subgrupos 1A y 1B del 32.5 y 63% respectivamente (OR: 3.5; IC 95%: 2.1-5.8;  $p < 0.001$ ) (Tabla 2). Entre los subgrupos 2A y 2B se presentó una prevalencia de aneuploidía del 51 y 86.3% (OR: 6; IC 95%: 3-12;  $p < 0.001$ ) (Tabla 2). Al realizar un análisis entre los subgrupos extremos, es decir, 1A vs. 2B, observamos una prevalencia de aneuploidía de 32.5 vs. 86.3% (OR: 13; IC 95%: 6.6-25.7;  $p < 0.001$ ) (Tabla 2). El desfase de 24 horas en el desarrollo embrionario para lograr la etapa de blastocisto y la edad de la mujer son factores que tienen un impacto significativo en el desarrollo embrionario ( $p < 0.001$ ) (Tabla 2).



**Figura 2.** Número de embriones euploides y aneuploides en blastocistos de día 5 (D5) y 6 (D6), en mujeres ≤ 37 y ≥ 38 años. D5: día 5; D6: día 6.



**Figura 3.** Número de blastocistos euploides y aneuploides en los subgrupos generados. Grupo 1A: día 5 en mujeres ≤ 37 años; grupo 1B: día 5 en mujeres ≥ 38 años; grupo 2A: día 6 en mujeres ≤ 37 años; grupo 2B: día 6 en mujeres ≥ 38 años.

## Discusión

En este estudio comparamos la prevalencia de aneuploidías en blastocistos D5 vs. blastocistos D6. En los 468 blastocistos observamos que la edad y la blastulación retardada son determinantes para el desarrollo embrionario. En los estudios revisados reportan que una blastulación retardada se relaciona con mayor incidencia de aneuploidías, pudiendo observar cromosomopatías misceláneas, siendo las principal causa de aborto o de falla en la implantación. Esta controversia existe en México y a nivel mundial, sin embargo no existen muchos estudios en México como para realizar un comparativo de resultados que tendría nuestra población general.

Nuestros resultados son consistentes con estudios previos. Tian et al. (2016) reportaron que de 643 blastocistos D5, 340 (52.9%) fueron euploides y 303 (47.1%) aneuploides, en contraste con 157 blastocistos D6, en donde 67 (43.5%) fueron euploides y 87 (56.5%) aneuploides ( $p < 0.05$ ), concluyendo que los blastocistos D6 se asociaron con mayor incidencia de aneuploidía respecto a los D5<sup>12</sup>. Taylor et al. (2014) realizaron biopsia de embriones y estudiaron 403 blastocistos 229 D5 y 180 D6, obteniendo una prevalencia de aneuploidías del 45.4% (104/229) y 57.2% (93/180) respectivamente, demostrando un incremento del 10% de aneuploidías en blastocistos con una blastulación desfasada 24 horas<sup>13</sup>.

Roelens et al. (2020) sugirieron que blastocistos D6 tienen la capacidad de implantarse, empero, con una ventana de implantación más estrecha que los blastocistos D5<sup>14</sup>. Aunque no realizaron PGT-A podemos inferir que existe relación en el desenlace de nuestros embriones con los analizados por Roelens. Park et al. (2020) analizaron blastocistos D5 (933) y D6 (224), reportaron menor prevalencia de aborto en D5 (10.7-29.3%;  $p < 0.001$ ), mayor en implantación en D5 (53.1-44.2%;  $p < 0.023$ ), mayor en nacidos vivos en D5 (51.8-33.5%;  $p < 0.001$ ), concluyendo que los blastocistos D5 tienen un mejor desenlace<sup>15</sup>. Wu et al. (2020) reportaron que los embriones de día 3 (D3) se relacionaron con una tasa de nacidos vivos baja en comparación con blastocistos, independientemente de si son D5 o D6<sup>2</sup>. Nosotros no comparamos embriones D3, empero, este estudio denota la relación que existe entre la etapa del desarrollo embrionario y su desenlace.

Vagini et al. (2020) usando PGT-A relacionaron la edad con aneuploidías, viendo incrementada su prevalencia y reportando el síndrome de Klinefelter

como la cromosomopatía más frecuente (18/71 [25%])<sup>16</sup>. Kroener et al. (2012) analizando blastocistos D5 y todos aquellos con desfase de al menos 24 horas (mórulas D5 y D6, blastocistos D6), evaluaron el grado morfológico, reportaron que los que tuvieron un desfase de 24 horas no mostraron una diferencia significativa en presentar aneuploidías, sin embargo, le dieron mayor importancia al grado morfológico; es decir, un embrión óptimo, independientemente del día de desarrollo, tiene altas posibilidades de ser euploide<sup>17</sup>.

Un estudio realizado por Rubio (2018) describió que los grupos con PGT-A en 205 mujeres de 38 a 41 años, 538 embriones biopsiados fueron analizados, 100 con PGT-A y 105 sin PGT-A obteniendo los siguientes resultados: del grupo con PGT-A el 52.8% de las transferencias se implantaron, el 2.7% se abortaron y el porcentaje de nacidos vivos por transferencia fue del 64.7%, de los que no tuvieron test genético los porcentajes fueron del 27.6% de implantación, el 39% de aborto y el 24.2% de nacidos vivos por transferencia<sup>18</sup>, denotando la importancia de realizar DGP.

Nuestros resultados no concuerdan con los de Kroener (2012), debido a que nosotros sí encontramos relación directa con el desfase en el desarrollo embrionario, sin embargo, no incluimos embriones sin blastulación, solo comparamos blastocistos, ya que acorde a Wu (2020), Vagini (2020), Park (2020), Roelens (2020), Rubio (2018), Taylor (2014) y Tian (2016), la calidad embrionaria y la prevalencia de aneuploidías se relacionan con un adecuado desarrollo embrionario y con la edad de la mujer.

Nuestro estudio tiene algunas limitantes. Al ser un estudio transversal, no presentamos estadística respecto a tasa de embarazo clínico ni de nacido vivo, tampoco controlamos las enfermedades presentadas por la madre ni la evolución del embarazo, lo que podría ser un complemento para el desenlace de los blastocistos obtenidos, sin embargo, no fue el objetivo de este estudio.

## Conclusiones

Nuestro estudio demostró que un desarrollo tardío a D6 de los blastocistos se asocia con una mayor tasa de aneuploidías respecto a los blastocistos D5. Podemos observar el deterioro progresivo de los ovocitos con el paso de los años, afectando su calidad a partir de los 38 años. Observamos en blastocistos D6 un riesgo 2.2 veces mayor de presentar aneuploidías respecto a los D5 (Tabla 2); los blastocistos D5 de

mujeres de 38 años o mayores mostraron un riesgo de 3.5 veces mayor de tener aneuploidías respecto a las mujeres con blastocistos D5 de 37 años o menores (Tabla 2). En blastocistos D6 en mujeres de 38 años o mayores se observó un riesgo de 13 veces mayor de padecer alguna aneuploidía en comparación con los blastocistos D5 en mujeres de 37 años o menores (Tabla 2).

Podemos concluir que el PGT-A es una herramienta que nos permite discernir entre un blastocisto morfológicamente óptimo y viable en relación con su condición de ploidía y con ello promover la disminución de la tasa de aborto e incrementar el porcentaje de transferencias exitosas; por otro lado, tiene sus indicaciones, es importante no abusar del uso de esta tecnología, utilizarlo excesivamente incrementa el costo de las técnicas de reproducción asistida, por lo que no debe ser utilizado de manera rutinaria y sí en pacientes con riesgo incrementado de presentar aneuploidías en su descendencia.

Acorde a nuestros resultados, en mujeres de 38 años o mayores: 37 de 100 D5 y 13 de 100 D6 blastocistos serán euploides. En mujeres de 37 años o menores: 67 de 100 D5 y 49 de 100 D6 blastocistos serán euploides. Con base a lo revisado en la bibliografía, no existen estudios que comparen la prevalencia de aneuploidías en blastocistos D5 y D6 y su relación con la edad, nuestra investigación puede ser un parteaguas para en un futuro poder establecer el desenlace de los blastocistos obtenidos posterior a un procedimiento de reproducción asistida de alta complejidad.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la clínica de reproducción asistida Hisparep y todos los miembros por proveerles la información clínica, así como la base de datos, si estos no fueran compartidos no hubiera sido posible realizar esta investigación.

## Financiamiento

Este artículo no fue financiado por ninguna empresa.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

- Bourdon M, Pocate-Cheriet K, Finet De Bantel A, Grzegorzczuk-Martin V, Amar Hoffet A, Arbo E, et al. Day 5 versus Day 6 blastocyst transfers: A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Hum Reprod.* 2019;34(10):1948-64.
- Wu J, Zhang J, Kuang Y, Chen Q, Wang Y. The effect of Day 3 cell number on pregnancy outcomes in vitrified-thawed single blastocyst transfer cycles. *Hum Reprod.* 2020;35(11):2478-87.
- Fesahat F, Montazeri F, Hoseini SM. Preimplantation genetic testing in assisted reproduction technology. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(5):101723.
- Stohl HE, Platt LD. Introduction to aneuploidy. En: Copel JA, D'Alton ME, Feltovich H, Gratacós E, Krakow D, Odibo AO, et al. *Obstetric imaging: Fetal diagnosis and care*, 2<sup>nd</sup> edition. Elsevier; 2017. pp. 596-598.
- Sciorio R, Thong KJ, Pickering SJ. Single blastocyst transfer (SET) and pregnancy outcome of day 5 and day 6 human blastocysts vitrified using a closed device. *Cryobiology.* 2018;84:40-5.
- Zwingerman R, Langlois S. Committee Opinion No. 406: Prenatal testing after IVF with preimplantation genetic testing for aneuploidy. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2020;42(11):1437-43.e1.
- Bishop LA, Owen CM, Patounakis G, Hill MJ, Koniars K, Devine K, et al. Do aneuploidy rates differ in blastocysts biopsied on day 5 vs. day 6? *Fertil Steril.* 2017;108(3):e284.
- Gasol FF, Alonso JP. Esterilidad, infertilidad y técnicas de reproducción asistida. En: González Bosquet E, González Bosquet J, González-Merlo. *Ginecología.* 10.ª edición. Elsevier; 2020.
- Greco E, Litwicka K, Minasi MG, Cursio E, Greco PF, Barillari P. Preimplantation genetic testing: Where we are today. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):1-29.
- Yatsenko S, Rajkovic A. Preimplantation genetic testing. *Perinatal Genetics.* 2019;15:161-73.
- Pérez Peña E. Atención integral de la infertilidad (incluye versión digital): Endocrinología, cirugía y reproducción asistida. 4.ª ed. Estado de México, México: Editorial Médica Panamericana; 2019.
- Yee CS, Tian TS. Choosing between Day 5 and Day 6 blastocyst: Comparison of aneuploidy rates and pregnancy rates. *Reprod Biomed Online.* 2019;38:e31.
- Taylor TH, Patrick JL, Gitlin SA, Wilson JM, Crain JL, Griffin DK. Comparison of aneuploidy, pregnancy and live birth rates between day 5 and day 6 blastocysts. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(3):305-10.
- Roelens C, Santos-Ribeiro S, Becu L, Mackens S, van Landuyt L, Racca A, et al. Frozen-warmed blastocyst transfer after 6 or 7 days of progesterone administration: impact on live birth rate in hormone replacement therapy cycles. *Fertil Steril.* 2020;114(1):125-32.
- Park DS, Kim JW, Chang EM, Lee WS, Yoon TK, Lyu SW. Obstetric, neonatal, and clinical outcomes of Day 6 vs. Day 5 vitrified-warmed blastocyst transfers: Retrospective cohort study with propensity score matching. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(August):1-8.
- Vagnini LD, Petersen CG, Renzi A, Dieamant F, Oliveira JBA, Oliani AH, et al. Relationship between age and blastocyst chromosomal ploidy analyzed by noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidies (NiPGT-A). *J Bras Reprod Assist.* 2020;24(4):395-9.
- Kroener L, Ambartsumyan G, Briton-Jones C, Dumesic D, Surrey M, Munné S, et al. The effect of timing of embryonic progression on chromosomal abnormality. *Fertil Steril.* 2012;98(4):876-80.
- Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Castillón G, Guillén A, Vidal C, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2017;107(5):1122-9.

## Fibrinógeno sérico como biomarcador de severidad en los pacientes con infección por SARS-CoV-2

### Serum fibrinogen as a biomarker of severity in patients with SARS-CoV-2 infection

Ana I. Pérez-Echavarría<sup>1</sup>, Arely E. Contreras-Pacheco<sup>1</sup>, Jesús Solís-Valdez<sup>1</sup>, David A. Aguirre-Baca<sup>1</sup>, José J. Montelongo-Santiesteban<sup>1</sup>, María I. Saad-Manzanera<sup>1</sup>, Manuel D. Pérez-Ruiz<sup>2</sup>, Sofía C. González-Cristóbal<sup>2</sup>, Juan A. Mata-Ortega<sup>2</sup>, Luis B. Enríquez-Sánchez<sup>2,3\*</sup>, Guadalupe B. Reyes-Robledo<sup>4</sup> y Dalia G. Delgado-Ortega<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua; <sup>2</sup>Departamento de Cirugía General, Hospital Central del Estado; <sup>3</sup>Servicio de Cirugía, Hospital Central del Estado; <sup>4</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Central del Estado. Chihuahua, Chih., México

#### Resumen

**Antecedentes:** En 2019 se descubrió una nueva enfermedad, actualmente conocida como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), en la ciudad de Wuhan, China. La tasa de mortalidad ha alcanzado el 10% en México. Se sabe que los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria rápidamente progresiva desencadenan eventos procoagulantes. **Objetivo:** Identificar la relación entre los niveles de fibrinógeno sérico y la progresión de la COVID-19. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo en 191 pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital público. **Resultados:** De los 191 pacientes, 173 se encontraron con fibrinógeno mayor a 200, con una media de 489 como muestra inicial y 18 con menos o igual a 200. En el último registro de fibrinógeno sérico se encontraron 162 pacientes con fibrinógeno mayor de 200, con una media de 428. **Conclusiones:** Encontramos que no existe una asociación significativa entre algunas características clínicas de los pacientes con COVID-19 y los correspondientes valores de fibrinógeno sérico. Esto nos lleva a buscar nuevos biomarcadores que se relacionen con la evolución de la enfermedad.

**Palabras clave:** COVID-19. Biomarcador. Fibrinógeno. Evolución de la enfermedad. Hospitalización.

#### Abstract

**Background:** In 2019, a new disease, currently known as COVID-19, was discovered in the city of Wuhan, China. The mortality rate has reached 10% in Mexico. Those patients with rapidly progressive respiratory distress syndrome are known to trigger procoagulant events. **Objective:** Identify the relationship between serum fibrinogen levels and the progression of COVID-19. **Methods:** A retrospective observational study was conducted on 191 hospitalized patients with COVID-19 at a Public Hospital. **Results:** Of the 191 patients, 173 patients were found with fibrinogen greater than 200, with a mean of 489 as initial sample and 18 with less than or equal to 200. The last serum fibrinogen record was found to be 162 patients with fibrinogen greater than 200, with a mean of 428. **Conclusion:** We found that there is no significant association between some clinical characteristics of COVID-19 patients and the corresponding serum fibrinogen values. This makes us look for new biomarkers that are related to the evolution of the disease.

**Keywords:** COVID-19. Biomarker. Fibrinogen. Disease evolution. Hospitalization.

#### Correspondencia:

\*Luis B. Enríquez-Sánchez

E-mail: [investigationhcu@gmail.com](mailto:investigationhcu@gmail.com)

Fecha de recepción: 01-10-2021

Fecha de aceptación: 12-03-2022

DOI: 10.24875/RHJM.21000078

Disponible en internet: 29-06-2022

Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(2):82-86

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

1405-9622/© 2022 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

A finales de diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan (capital de Hubei, provincia China) se detectaron varios pacientes con indicios de neumonía viral de origen por determinar, ya que al momento no se lograba identificar el agente etiológico causal. Transcurridos unos meses, el 7 de enero de 2020, se informó a las autoridades internacionales de que se trataba de un virus que compartía características con el virus causal del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), por lo que se categorizó dentro de la familia de los coronavirus<sup>1</sup>. Al nuevo virus se le otorgó el nombre de 2019-nCov por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y posteriormente, el 11 de febrero de 2020, SARS-CoV-2 por el Comité Internacional de Taxonomía de virus, misma fecha en la que la OMS identificó como COVID-19 a la enfermedad causada por este nuevo virus<sup>2</sup>. Desde diciembre de 2019 hasta noviembre de 2020 se registraron más de 30.6 millones de casos confirmados por medio de prueba de laboratorio y 950,000 muertes registradas a nivel global hasta el 20 de septiembre de 2020<sup>3</sup>. Un punto alarmante actualmente es el hecho de que la tasa de mortalidad en México ha superado la de China, estimándose en 10% en nuestro país.

## COVID-19 y fibrinógeno

Se sabe que la mayoría de los pacientes cursa con un cuadro leve o asintomático de COVID-19, incluso moderado, y una menor proporción llega a desarrollar el cuadro grave a severo de la enfermedad. Los pacientes que llegan a este cuadro grave de la enfermedad en algún punto desarrollan síndrome de dificultad respiratoria rápidamente progresiva (SDRA), el cual se cree que desencadena toda una serie de sucesos metabólicos procoagulantes como el *shock séptico* y los desequilibrios en la coagulación.

Diversos estudios de SARS-CoV y MERS-CoV sugieren que el estado hipercoagulante y la fibrinólisis que suscitan este tipo de virus pueden aumentar el riesgo de microtrombos y agravar el estado inflamatorio sistémico que conlleva la falla orgánica del paciente<sup>4</sup>.

Por otro lado, el fibrinógeno es un complejo glucoproteico soluble, sintetizado en el hígado, encontrado libremente en el plasma sanguíneo de todos los vertebrados, precursor de la fibrina con un peso de 340 kDa. Durante el daño tisular el fibrinógeno es convertido

enzimáticamente por la trombina a fibrina para la construcción de coágulos<sup>5</sup>.

Así, con lo anterior en cuenta, se cree que existe una relación entre los niveles de fibrinógeno sérico, que aumentan (mayor de 200 mg/dl) debido al estado proinflamatorio y procoagulante que se genera durante la infección, y el progreso del cuadro de COVID-19<sup>6</sup>. Hay diversos estudios que prueban el aumento del fibrinógeno sérico a medida que se agrava el cuadro e incluso proponen este elemento como predictor de severidad para COVID-19<sup>7</sup>.

## Materiales y método

Se llevó a cabo un estudio observacional y retrospectivo en donde se analizó la información recabada de 191 pacientes hospitalizados por infección confirmada por prueba de laboratorio por SARS-CoV-2, en un hospital público.

## Selección de pacientes

Se incluyó a todos los pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por medio prueba de laboratorio reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), al menos un resultado de fibrinógeno sérico reportado durante su estancia intrahospitalaria, que tuvieran la información del estado clínico completa y fuesen mayores de 17 años. Por otro lado, se excluyeron los pacientes sin resultado de prueba RT-PCR reportado y sin toma de muestra para fibrinógeno sérico. Finalmente, se eliminaron los pacientes que no contaban con información concluyente acerca del desenlace (finado o egreso hospitalario).

Con apoyo en la guía china para el manejo de pacientes COVID-19<sup>8</sup>, se clasificaron los pacientes en cuatro categorías:

1. Leve. Pacientes con síntomas leves y sin manifestación de neumonía.
2. Típico. Fiebre o síntomas respiratorios y manifestaciones imagenológicas de neumonía.
3. Grave. Una de las tres condiciones: disnea, frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto o saturación por oximetría menor o igual al 93%.
4. Crítico. Una de las tres condiciones: *shock*, ventilación mecánica o admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Dependiendo del estado clínico del paciente y con la información con la que se contaba al momento, se decidió dividir a los pacientes únicamente en dos categorías: a) estables, englobando los leves y típicos de la clasificación antes mencionada, y b) no estables, en los que

**Tabla 1.** Fibrinógeno sérico inicial

	Menor o igual 200	Mayor 200	Media	DE	Valor p
F 0	18 (9.4%)	173 (90.6%)	489.963	202.4292	
Edad	Menor o igual 50	Mayor 50	Media	DE	0.473
	60 (31.3%)	131 (68.6%)	57.995	14.3598	
Sexo	Femenino	Masculino			0.913
	72 (37.7%)	119 (62.3%)			
Desenlace	Alta	Defunción			0.078
	123 (64.4%)	68 (35.6%)			
	Sí	No	Total		
Estables 0	168 (88%)	23 (12%)	191		0.526
Aminas 0	16 (8.4%)	175 (91.6%)	191		0.182
VM 0	38 (19.9%)	153 (80.1%)	191		0.379
Comorbilidades					
HTA	105 (55%)	86 (45%)	191		0.150
DM	82 (42.9%)	109 (57.1%)	191		0.102
EPOC	7 (3.7%)	184 (96.3%)	191		0.654
Cáncer	6 (3.1%)	185 (96.9%)	191		0.537
ERC	18 (9.4%)	173 (90.6%)	191		0.555
Sobrepeso u obesidad	56 (29.3%)	135 (70.7%)	191		0.880

DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; F: fibrinógeno; VM: ventilación mecánica.

se consideran a los severos y críticos. Únicamente se consideraba que estuvieran bajo ventilación mecánica o con requerimiento de aminas, por desconocimiento de la información de ingreso a UCI.

### Recolección de datos

La información epidemiológica, historia clínica, características clínicas y resultados de los estudios de laboratorio, así como los días de estancia intrahospitalaria, fueron recolectados del expediente clínico electrónico del Hospital Central del Estado.

### Análisis estadístico

Los datos fueron capturados en el programa Microsoft Excel, para las variables medidas en escala de razón se informó el promedio y la desviación estándar, para las variables medidas en escala nominal u ordinal se midió la frecuencia. Haciendo uso de la prueba estadística  $\chi^2$  se logró el análisis de la asociación entre la variable dependiente y las variables independientes. Finalmente, todo el análisis fue posible haciendo uso del programa SPSS (*Statistical Package for Social*

*Sciences*) versión 22.0, considerando un valor de p menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

### Responsabilidades éticas

Los autores obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el presente documento, estableciendo la confidencialidad de sus datos y salvaguardando siempre la identidad de estos.

### Resultados

#### Características de los pacientes

Se incluyeron en el estudio 191 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2. Los resultados iniciales del laboratorio se muestran en la [tabla 1](#) y los resultados finales del laboratorio se muestran en la [tabla 2](#). La media de edad fue 57.99 años (17-89 años), 72 (37.69%) eran de sexo femenino y 119 (62.30%) de sexo masculino; 123 (64.39%) obtuvieron el egreso médico a domicilio y 68 (35.60%) fallecieron. De los 191 pacientes, 168 (88%) se encontraban estables y 38 (19.9%) estaban bajo ventilación mecánica. En

**Tabla 2.** Último registro de fibrinógeno sérico

	Menor o igual 200	Mayor 200	Media	DE	
F último	29 (15.2%)	162 (84.8%)	428.5002	219.42262	
Edad	Menor o igual 50	Mayor 50	Media	DE	
	60 (31.3%)	131 (68.6%)	57.995	14.3598	0.359
Sexo	Femenino	Masculino			
	72 (37.7%)	119 (62.3%)			0.202
Desenlace	Alta	Defunción			
	123 (64.4%)	68 (35.6%)			0.480
	Sí	No	Total		
Estables último	170 (89%)	21 (11%)	191		0.903
Aminas último	21 (11%)	170 (89%)	191		0.601
VM último	49 (25.7%)	142 (74.3%)	191		0.100
HTA	105 (55%)	86 (45%)	191		0.431
DM	82 (42.9%)	109 (57.1%)	191		0.854
EPOC	7 (3.7%)	184 (96.3%)	191		0.946
Cáncer	6 (3.1%)	185 (96.9%)	191		0.208
ERC	18 (9.4%)	173 (90.6%)	191		0.024
Sobrepeso u obesidad	56 (29.3%)	135 (70.7%)	191		0.268

DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes *mellitus*; ERC: enfermedad renal crónica; F: fibrinógeno; VM: ventilación mecánica.

cuanto a las comorbilidades, se encontró que 105 (55%) presentaban hipertensión arterial sistólica (HAS), 82 (42.9%) diabetes *mellitus* (DM), 7 (3.7%) EPOC, 6 (3.1%) enfermedad renal crónica (ERC) y 56 (29.3%) algún grado de sobrepeso u obesidad.

No hubo una asociación significativa en nuestro estudio entre el fibrinógeno y el grado de severidad de la enfermedad. Los niveles de fibrinógeno, ya sea iniciales o finales, no tienen un peso en la predicción del desenlace de los pacientes con COVID-19.

## Discusión

Para la realización de este artículo se estudiaron 191 pacientes COVID-19 del hospital desde el 1 de abril de 2020. La muestra seleccionada superó el tamaño mínimo de muestra calculado para nuestro estudio (141 pacientes. intervalo de confianza del 95% [IC 95%], frecuencia esperada del 50%).

El hallazgo más importante encontrado fue la asociación entre los valores finales de fibrinógeno sérico con la presencia de ERC (valor de  $\chi^2$  de Pearson: 0.024);

esto, sin duda alguna, puede ser un punto de partida para el estudio especial, debido a la prevalencia que hay de pacientes con ingreso hospitalario por COVID-19 que padecen de ERC en México y en nuestro Estado<sup>9,10</sup>.

Se ha visto que los pacientes con ERC y COVID-19 tienen un mal pronóstico y muerte hospitalaria, y el ser dependiente de diálisis conlleva un mayor riesgo de muerte. En un estudio de 463 pacientes con COVID-19 se encontró que la ERC (*odds ratio* [OR]: 2.0; IC 95%: 1.3-3.3;  $p = 0.006$ ), junto con el sexo masculino y la obesidad severa, se asocian independientemente a la admisión en la UCI, estos pacientes tienen una estancia hospitalaria más prolongada y mayor incidencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda, requiriendo ventilación mecánica invasiva<sup>11</sup>.

La mayoría de los pacientes con valores de fibrinógeno sérico inicial mayor a 400 no se encontraban bajo ventilación mecánica (153 pacientes, 80.1%).

Los resultados de este estudio no reflejaron otras asociaciones significativas con los valores de fibrinógeno sérico, y la asociación encontrada es débil, lo que descarta este elemento como marcador independiente

de severidad en los pacientes con COVID-19. Se cree que esto se vea afectado por la elevación en agudo reportada de este elemento en pacientes con COVID-19 e incluso la disminución de este a menos de 1 g/l<sup>12</sup>, comportándose de manera diferente a las patologías conocidas que ocasionan coagulación intravascular diseminada (CID).

Aun así, independiente de lo encontrado, esto contrasta con lo ya visto en la literatura mundial actual. Chaudhary et al.<sup>13</sup> en su estudio asocian biomarcadores tromboinflamatorios altamente con presentaciones de COVID-19 grave a severas, incluyendo dímero D, proteína C reactiva, interleucina 6, ferritina y, como en nuestro estudio, incluyen al fibrinógeno con una alta asociación en presentaciones graves.

Sin embargo, debido al estado hipercoagulante y la fibrinólisis que se suscitan en la infección por el SARS-CoV-2<sup>4</sup>, es necesario, como lo dan a conocer Boyd y Loeches<sup>14</sup>, seguir evaluando el perfil de coagulación del paciente, debido a que incluso con un tratamiento profiláctico anticoagulante sigue habiendo un riesgo de que se presenten casos de CID, lo que, aunque directamente no es un marcador de severidad, sí lo sería indirectamente; aunado a que un estado procoagulante más las comorbilidades que presentan los pacientes de nuestro Estado<sup>10</sup>, muy similares a las presentadas por Minniti et al.<sup>15</sup>, sí aumentan el grado de severidad, afectando a los principales órganos, desencadenando una lesión miocárdica, así como lo presentado por Metkus et al.<sup>16</sup>.

## Conclusiones

Con este estudio se encontró que no existe asociación significativa entre algunas características clínicas de los pacientes con COVID-19 y los valores correspondientes de fibrinógeno sérico, lo que nos orienta a la búsqueda de nuevos biomarcadores que tengan relación con la evolución del cuadro clínico del paciente, tomando en cuenta que encontrar la asociación entre ellos sería el primer paso para después lograr la identificación de elementos que nos ayuden como predictores de severidad y mortalidad en estos pacientes.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

- Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp.* 2021;221(1):55-61.
- World Health Organization. Novel Coronavirus - China [Internet]. World Health Organization; 12 enero 2020 [consultado: 1 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON233>
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. World Health Organization. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200921-weekly-epi-update-6.pdf?sfvrsn=d9cf9496\\_6](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200921-weekly-epi-update-6.pdf?sfvrsn=d9cf9496_6)
- So LK-Y, Lau AC, Yam LY, Cheung TM, Poon E, Yung RW, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003;361(9369):1615-7.
- Kaur J, Jain A. Fibrinogen [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [actualización: 23 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537184>
- Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2021;113:45-57.
- Bi X, Su Z, Yan H, Du J, Wang J, Chen L, et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. *Platelets.* 2020;31(5):674-9.
- Liang X, Feng Z, Li L. Guidance for Corona Virus Disease 2019: Prevention, Control, Diagnosis and Management, 2020. Disponible en: [https://www.yofos.com/sites/default/files/covid\\_19\\_guideline\\_chn.pdf](https://www.yofos.com/sites/default/files/covid_19_guideline_chn.pdf)
- Najera H, Ortega-Avila AG. Health and institutional risk factors of COVID-19 mortality in Mexico, 2020. *Am J Prev Med.* 2021;60(4):471-7.
- Programa Estatal de Salud 2017-2021 [Internet]. Gobierno del Estado de Chihuahua, Secretaría de Salud; 2021 [citado: 3 diciembre 2020]. Disponible en: <http://ceg.chihuahua.gob.mx/PED/EJE1/MedianoP/SS.PDF>
- Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Network Open.* 2020;3(6):e2012270.
- Sáenz Morales OA, Rubio AM, Yomayusa N, Gamba N, Garay Fernández M. Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2022;22:44-54.
- Chaudhary R, Garg J, Houghton DE, Murad MH, Kondur A, Chaudhary R, et al. Thromboinflammatory biomarkers in COVID-19: Systematic review and meta-analysis of 17,052 patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021;5(2):388-402.
- Boyd S, Martin-Loeches I. The incidence of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19 compared with critically ill non-COVID patients. *Ir J Med Sci.* 2021;190(4):1317-20.
- Minniti CP, Zaidi AU, Nourai M, Manwani D, Crouch GD, Crouch AS, et al. Clinical predictors of poor outcomes in patients with sickle cell disease and COVID-19 infection. *Blood Adv.* 2021;5(1):207-15.
- Metkus TS, Sokoll LJ, Barth AS, Czarny MJ, Hays AG, Lowenstein CJ, et al. Myocardial injury in severe COVID-19 compared with non-COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Circulation.* 2021;143(6):553-65.

## Manejo actual de la orejuela izquierda

### Current Management of the left appendage

Jesús Saucedo-Castillo<sup>1\*</sup>, Francisco J. Hernández<sup>1</sup>, Astrid De la Torre<sup>2</sup> y Carlos Riera-Kinkel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>División de cirugía, Cirugía cardiotorácica; <sup>2</sup>División de Cirugía, Anestesiología Cardiovascular. Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México

#### Resumen

La miopatía auricular, particularmente en el apéndice izquierdo, se ha asociado fuertemente con eventos cardioemboligénicos, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca. El manejo quirúrgico del apéndice izquierdo con técnicas de exclusión o resección está bien documentado entre la literatura desde hace más de 50 años, teniendo un lugar en las guías de manejo solo en el contexto de la cirugía cardíaca concomitante. En las últimas décadas diferentes investigaciones han establecido la base fisiopatológica sobre sus actividades neuroendocrinales y su rol en eventos cardioemboligénicos, por lo que se han desarrollado dispositivos de oclusión intracardiaca del apéndice izquierdo con resultados mixtos, dada la cantidad de complicaciones y su falta de actividad neuroendocrinal. Esta situación ha despertado interés en procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos que podrían traer la retroalimentación neuroendocrinal deseada, menor riesgo de eventos cardioemboligénicos con menos eventos adversos relacionados con el dispositivo y mejor relación costo-beneficio.

**Palabras clave:** Orejuela izquierda. Fibrilacion Auricular. Oclusion de la orejuela izquierda. Cardioemboligenico

#### Abstract

Atrial miopathy, particularly in the left appendage has being strongly associated with cardioemboligenic events, atrial fibrillation and cardiac failure. Surgical management of left appendage with exclusion or resection techniques are well documented among literature since more than 50 years, having a place in management guidelines only in the concomitant heart surgery context. In the last decades different investigations have established the fisiopatological basis on its neuroendocrinal activities and its rol in cardioemboligenic events, as a result, intracardiac left appendage occlusion devices have been developed with mixed results, given the ammount of complications and its lack of neuroendocrinal activity. This situation has awoken interest in minimally invasive surgical procedures that could bring desired neuroendocrinal feedback, less risk in cardioemboligenic events with less adverse events device-related and better cost benefit ratio.

**Keywords:** Left Atrium, Atrial fibrillation, Left appendage occlusion, Cardioemboligenic

#### Correspondencia:

\*Jesús Saucedo-Castillo

Avda. Cuauhtémoc 330,

Doctores, Cuauhtémoc,

C.P.06720, Ciudad de México, México

E-mail: Jesussaucedocastillo@me.com

Fecha de recepción: 09-11-2021

Fecha de aceptación: 08-02-2022

DOI: 10.24875/RHJM.21000086

Disponible en internet: 29-06-2022

Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(2):87-92

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

1405-9622/© 2022 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

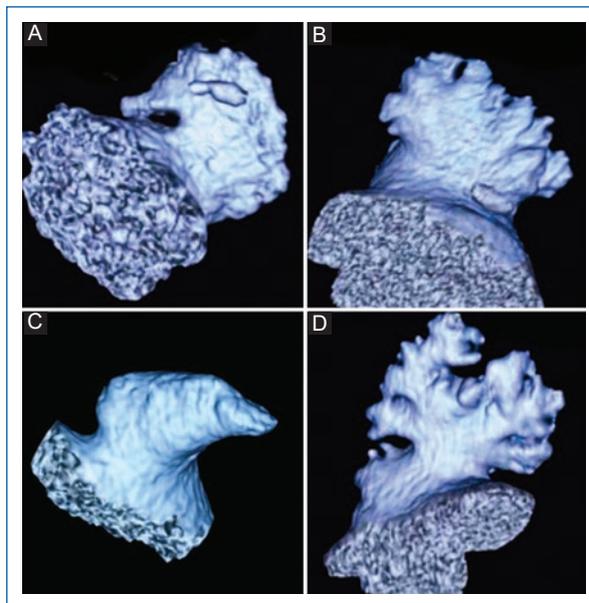
## Introducción

Las alteraciones en el atrio izquierdo (AI) y en particular de la orejuela izquierda (OI) se asocian fuertemente con fenómenos cardioemboligénicos (CE) y falla cardíaca (FC); su manejo quirúrgico ha sido motivo de controversia en las últimas décadas encontrando indicación solo en el contexto de cirugía cardíaca concomitante pese a la evidencia científica basada en mecanismos fisiopatológicos respaldando su uso. Con la llegada de los dispositivos oclusores intracardiacos (DOI) cobra importancia nuevamente y se hace necesario establecer los grupos de pacientes que se benefician de esta estrategia de tratamiento en la cirugía con derivación cardiopulmonar y principalmente fuera de esta. Se realiza una revisión de la literatura disponible y se busca conocer aquellas áreas de oportunidad para futuras investigaciones.

## Consideraciones anatomofuncionales del atrio izquierdo.

Alrededor de la 5ta semana de gestación, la vena pulmonar fetal comienza gradualmente a aparecer en forma de una protuberancia sacular en la región postero superior del AI, esta protuberancia se extiende a través de los plexos venosos viscerales de las yemas pulmonares, los cuales se unen en una vena pulmonar común, durante la semana 6 esta estructura es gradualmente fusionada con la pared posterior del atrio primitivo izquierdo, una vez en la semana 8 las ramas derecha e izquierda completan su inserción en el atrio formando los 4 orificios de las venas pulmonares, de esta forma la pared posterior del atrio esta constituido por las venas pulmonares, histológicamente, el músculo atrial comienza a adelgazarse conforme se acerca a las venas pulmonares, hasta formar patrones con células musculares en forma de islas rodeadas por tejido fibroadiposo.<sup>1</sup> En los pacientes con FA se han identificado espacios entre las fibras musculares en donde se deposita colágena, permitiendo la elongación del tejido y su degeneración, ocasionando fluctuaciones en el periodo refractario, así como su velocidad de conducción.<sup>2</sup>

La OI es un saco cilíndrico de 10 a 20 mm con una pared de 1 a 2 mm, la vena pulmonar izquierda se encuentra detrás del ostium de la OI el cual es elíptico, este espacio es claramente identificado y delimitado por un surco, la morfología más frecuente es de ala de pollo (48%) seguido por la forma de cactus (30%) manga de viento (19%) y coliflor (3%) (Figura 1) siendo



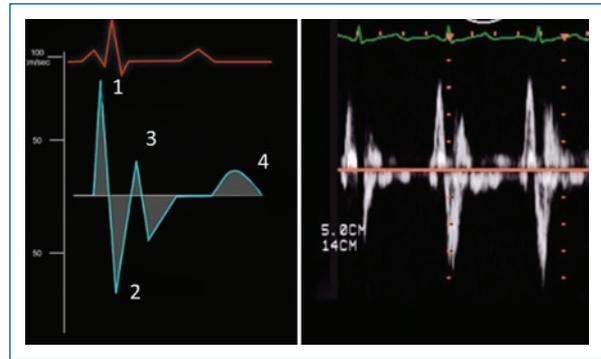
**Figura 1.** Morfología tomográfica con reconstrucción en 3D de la Orejuela Izquierda. **A:** ala de Pollo. **B:** cactus. **C:** manga de Viento. **D:** coliflor.

esta última la que mayormente se asocia a fenómenos CE. El AI contiene una gran cantidad de péptido natriurético auricular (PNA) siendo principalmente su producción en la OI, donde se estima que la concentración de PNA es 40 veces la contenida en cualquier otro sitio del corazón.<sup>2</sup>

La participación de la OI en la etiología de la FA obedece a los factores del remodelado miocárdico, hipertrofia, fibrosis y una disminución de las proteínas apoptóticas en los cardiomiocitos, por su localización en el plexo ganglionado, localizado en la vecindad de la orejuela izquierda así como el tejido adiposo y la vena pulmonar contribuyen a este remodelado, durante este proceso se pierde la arquitectura estructural histológica debido a pérdida de las sarcómeros y acumulación de colágeno, el endocardio presenta un proceso de desdiferenciación con un incremento en la Actina fetal alfa del músculo liso, la desmina pierde su patrón estriado característico en el citoplasma y en los discos intercalados. A nivel del núcleo la cromatina tiene un cambio en su disposición presentándose desorganizada y distribuida homogéneamente en el núcleo; Estos cambios son los responsables de la FA al alterar las vías de conducción eléctrica de la AI.<sup>3</sup> La OI funciona como una cámara de descompresión, cuando el volumen y la presión en la AI aumentan, esta estructura aumenta su capacitancia compensando este cambio; En los pacientes con FA el remodelado de la

OI ocasiona una pérdida de la capacitancia adicional generando un saco estático crónicamente distendido el cual predispone a la estasis y consecuente formación de trombos. Estos cambios también han sido observados en pacientes con enfermedad valvular mitral en ausencia de FA y en pacientes con FC quienes presentan un aumento en las presiones de llenado ventriculares. A esta secuencia de sucesos se le conoce como miopatía atrial, en la cual se distinguen 3 etapas: en el atrio normal los diferentes estímulos, como la edad, inflamación crónica, distensión de la cavidad atrial así como el estrés oxidativo, ocasionan, una transición a la etapa A: de alto riesgo de miopatía atrial, los cambios ya comentados, fibrosis, remodelado estructural y los cambios electrofisiológicos, ocasionan una transición hacia la etapa B en la cual la miopatía atrial se encuentra presente sin embargo aun asintomática.<sup>4,5</sup> En esta etapa de continuar los estímulos desencadenantes el proceso continuara hasta rebasar el horizonte clínico llegando a la etapa C, en la cual existe un proceso de fibrilación atrial, la estasis y la disfunción endocárdica, ocasionan estados proinflamatorios y protrombóticos, el endocardio disfunciona por el proceso inflamatorio ocasionando un microambiente intra atrial con mayor expresión del factor de Von Willebrand, mayor expresión del fibrinógeno, Interleucinas 2,6 y 8, así como factor de necrosis tumoral. Este estado protrombótico es el responsable de los eventos CE.<sup>6,7</sup> Diferentes intervenciones en particular la ablación y el retorno de la contractilidad atrial pueden revertir estos cambios y regresar al paciente a una etapa A, sin embargo, de continuar con este proceso a la cronicidad se podrá manifestar un estado irreversible de miopatía terminal, el cual se conoce como etapa D.

La inervación autonómica intrínseca del corazón (en el plexo ganglionado) contiene un radio fijo de nervios para simpáticos y simpáticos, los cuales interactúan en el musculo atrial. Se encuentran principalmente distribuidos en 5 localizaciones en la AI, la superior izquierda localizada en el *inlet* de la vena pulmonar superior izquierda; El correspondiente a el tracto de Marshall el cual se encuentra localizado, entre la vena pulmonar izquierda y la OI, el anterior derecho el cual se localizado en la pared anterior del inlet de la vena pulmonar derecha, el inferior izquierdo localizado en el margen inferior de la vena pulmonar izquierda y el inferior derecho el cual está localizado en el margen inferior de la vena pulmonar inferior derecha. Localizar estos sitios de forma exacta ha sido de crucial importancia para realizar procedimientos de ablación eficaces.<sup>8,9</sup>



**Figura 2.** Doppler pulsado. OI: 1 contracción del atrio izquierdo, 2 llenado del atrio izquierdo, 3 reflejo sistólico, 4 flujo diastólico temprano.

### Analisis ecocardiografico

La evaluación debe contener la morfología de la Orejuela, los bordes del ala de pollo, el diámetro de su *inlet* (tomando como corte de referencia > a 10 mm) la presencia de los músculos pectíneos, trabéculas y nodulaciones lo cual es importante para la introducción de cualquier DOI, la presencia o no de trombos en su interior.<sup>10</sup>

La evaluación funcional de la OI se realiza por ecocardiografía transesofágica, en presencia de ritmo sinusal, el Doppler pulsado muestra 4 fases, fase 1 contracción auricular, fase 2 llenado del AI distendido, fase 3 reflejo sistólico ventricular, fase 4 expansión del tracto de salida de la orejuela. Se distinguen al menos 5 patrones de flujo, (Figura 2) Tipo I, la onda “e” corresponde a la apertura de la válvula mitral con una inicial reducción del diámetro de la OI, seguido por una onda “a” más grande que ocurre inmediatamente a la onda P del EKG, la cual corresponde a la contracción de la OI. Tipo II, una onda a solitaria sin onda “e” que le preceda. Tipo III una onda “e” única, seguida de ondas de mayor velocidad que aumentan con cada ciclo cardiaco, las cuales traducen la movilidad vigorosa de la OI, tipo IV es el patrón más comúnmente observado mostrando una onda “e” dominante seguido de una onda “a” pequeñas, tipo V una onda de baja velocidad, asociada con cambios mínimos en el diámetro de la OI.<sup>10,11</sup>

### Manejo de la orejuela izquierda.

La resección quirúrgica introducida desde 1949 ha sido descrita con diferentes técnicas y abordajes. Si bien se conoce de manera detallada su fisiopatología

se desconoce que grupo de pacientes se beneficia de este manejo. Desde su aparición en guías en el año 2017 (recomendación IIa) la resección está indicada en presencia de una anatomía diferente al ala de pollo en particular la forma de coliflor, la cual se encuentra frecuentemente relacionada con eventos CE, particularmente con estado protrombótico y con alto riesgo de evento CE; así mismo se hace mención a un grupo especial de pacientes quienes por diversos motivos no son candidatos a un manejo anticoagulante en quienes se recomienda una resección quirúrgica de la IO e incluso plantear la ablación endocárdica o epicárdica por sus diferentes abordajes como estrategia de disminución de riesgo.<sup>12</sup> En un estudio de 75782 casos se realizó orejelectomía a 4373 en este grupo de pacientes claramente se logró una disminución de los eventos CE y la mortalidad general en pacientes con FA hasta 75 %, mientras que en los pacientes sin FA se disminuyó 25%.<sup>13</sup>

La exclusión de la OI participa en la modulación del metabolismo de las grasas y la glucosa, si bien sus mecanismos son desconocidos se ha especulado sobre su interacción con el sistema nervioso autónomo resultando en un aumento en la insulina y la adiponectina. Así mismo se conoce su contra regulación del eje renina angiotensina aldosterona y su disminución de la tensión arterial sistémica secundario, lo que ha llevado a especular sobre su utilidad en los pacientes con enfermedad aterosclerótica, sin embargo, no existen estudios al respecto.<sup>14</sup>

En el postoperatorio cardiaco los niveles de PNA aumentan durante las primeras 24 horas, siendo responsables de un aumento importante en la postcarga, generando una disminución en el *Down regulation* de la noradrenalina, adrenalina y aldosterona, regresando a su basal posterior a los 3 meses. En el metabolismo de los ácidos grasos su participación se encuentra en investigación activa.<sup>15,16</sup> En un estudio realizado observacional en 2018 se evidenció se comparó la oclusión con DOI y la oclusión epicárdica encontrando que ninguno de estos efectos se presenta en el tratamiento endocárdico.<sup>17</sup> El cierre percutáneo con el dispositivo Watchman ha sido analizado en un metaanálisis el cual no reporto diferencia entre ambos grupos en eventos CE, en otros estudios sin embargo se ha mostrado una relación adecuada costo beneficio entre el cierre percutáneo de la orejuela vs anticoagulantes a 5 y 10 años de seguimiento. Adicionalmente los riesgos de los DOI si bien en múltiples series con prevalencias relativamente bajas de complicaciones (fuga post

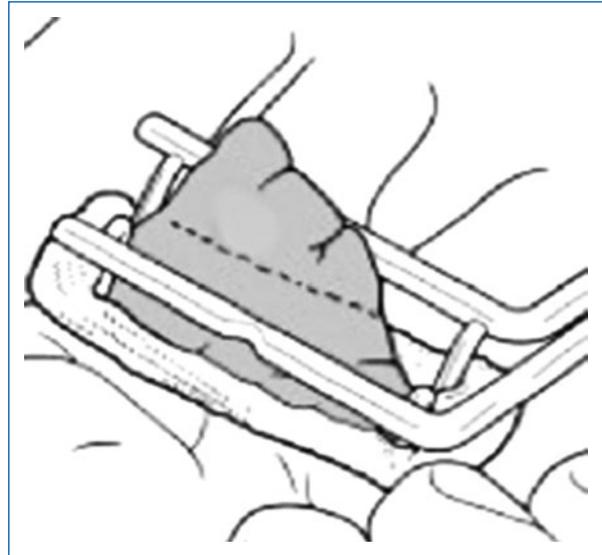


Figura 3. Atriclip.

procedimiento, trombosis del dispositivo y embolización) suponen alteraciones secundarias importantes, si bien no se cuentan con series de casos multicéntricas con grandes poblaciones, se ha reportado una trombosis del dispositivo de 3-7.2% de los casos siendo en este sentido la cirugía superior ya que supone la cavidad libre y menos susceptible de trombosis.<sup>18,19</sup>

En su abordaje epicárdico además de las técnicas tradicionalmente conocidas, recientemente se desarrolló un dispositivo (AtriClip) (Figura 3) que permite su colocación con un abordaje mínimamente invasivo disminuyendo con esto las complicaciones esperadas, así como los días de estancia intrahospitalaria. Su uso aun en investigación, promete resolver los problemas asociados al Watchman.<sup>20,21</sup>

Debido a los hallazgos comentados, en diferentes partes del mundo se realiza investigación activa en relación al manejo de la OI en escenarios de patologías diferentes a la enfermedad valvular mitral y FA, el cual al ser un procedimiento sencillo y que no representa un costo adicional, ha mostrado ser atractivo para los investigadores en el mundo, en Juntendo japon se evaluó la revascularización miocárdica sin derivación cardiopulmonar con oclusión de la OI vs Sin oclusión de la OI, en una cohorte (*Propensity Matched*) encontrando un OR de 3.88 (IC95% 2.89-5.2) de FA en el postoperatorio para el grupo sin la intervención sin demostrar un riesgo adicional en los eventos CE (HR 1.07 IC95% 0.72-1.58) o mortalidad (HR 0.92 IC 95% 0.75-1.13). Estos resultados han sido

ampliamente comentados desde su publicación en 2017, ya que el beneficio adicional de no necesitar anticoagulación se encuentra si bien no descrito por los autores, implícito en los resultados.<sup>16</sup>

## Conclusiones

La OI es una estructura auricular cuya función de capacitancia en el aumento de las presiones de llenado ventriculares permite adaptar la sobrecarga volumétrica secundaria del atrio izquierdo para garantizar mantener los volúmenes de llenado adecuados, sin embargo al mantener su distensión deficientes mecanismos proinflamatorios modifican la microarquitectura de esta alterando el micro ambiente endocavitario mecanismos responsables de las alteraciones en la conducción eléctrica y los fenómenos protrombóticos. En la OI se encuentra 40 veces más péptido natriurético auricular que en cualquier otro tejido miocárdico, razón por la cual su actividad neuroendocrina si bien aún se desconoce a fondo, es aceptada mundialmente y se interpreta por estudios observacionales como resultante de su manejo oclusivo un efecto contra regulador del eje renina angiotensina aldosterona y un modulador del metabolismo lipídico vía la adiponectina e insulina. En este contexto su utilidad en la disminución de la postcarga, mejoría en el control antihipertensivo, así como la disminución de los eventos CE han sido probados y son aceptados para esta estrategia de tratamiento, llegando a considerarse incluso en la combinación de todos estos como un posible factor protector contra la arteroesclerosis al incidir en los principales factores de riesgo para la aparición y progresión de esta. Diferentes dispositivos tanto endocárdicos como epicárdicos para su manejo han sido desarrollados y se encuentran comercialmente disponibles, siendo evidente ante los datos reportados la superioridad de los dispositivos epicárdicos, suponiendo menos eventos adversos relacionados al procedimiento con el efecto neuroendocrino adicional el cual no está presente en los dispositivos endocárdicos. Consideramos a esta estrategia de tratamiento como un área de oportunidad importante en los pacientes con falla cardiaca y fibrilación atrial.

## Financiamiento

El financiamiento para la realización del presente corrió a cargo de los autores.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Moorman A, Webb S, Brown NA, Lamers W, Anderson RH. DEVELOPMENT OF THE HEART: (1) FORMATION OF THE CARDIAC CHAMBERS AND ARTERIAL TRUNKS. *Heart*. julio de 2003;89(7):806-14.
2. Smit JM, Simon J, El Mahdiui M, Szaraz L, van Rosendaal PJ, Kolassváry M, et al. Anatomical Characteristics of the Left Atrium and Left Atrial Appendage in Relation to the Risk of Stroke in Patients With Versus Without Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. agosto de 2021;14(8):e009777.
3. Yamamoto T, Endo D, Matsushita S, Shimada A, Nakanishi K, Asai T, et al. Evidence and Challenges in Left Atrial Appendage Management. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. 31 de julio de 2021;
4. Alessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. mayo de 2002;54(2):230-46.
5. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 1 de septiembre de 2019;4(5):640-54.
6. Shirani J, Alaeddini J. Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: Implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*. abril de 2000;9(2):95-101.
7. Delgado V, Di Biase L, Leung M, Romero J, Tops LF, Casadei B, et al. Structure and Function of the Left Atrium and Left Atrial Appendage: AF and Stroke Implications. *J Am Coll Cardiol*. 26 de diciembre de 2017;70(25):3157-72.
8. Garabelli P, Stavrakis S, Kenney JFA, Po SS. Effect of 28-mm Cryoballoon Ablation on Major Atrial Ganglionated Plexi. *JACC Clin Electrophysiol*. 1 de junio de 2018;4(6):831-8.
9. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 18 de febrero de 2014;63(6):493-505.
10. Nucifora G, Faletra FF, Regoli F, Pasotti E, Pedrazzini G, Moccetti T, et al. Evaluation of the left atrial appendage with real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography: implications for catheter-based left atrial appendage closure. *Circ Cardiovasc Imaging*. septiembre de 2011;4(5):514-23.
11. Vainrib AF, Harb SC, Jaber W, Benenstein RJ, Aizer A, Chinitz LA, et al. Left Atrial Appendage Occlusion/Exclusion: Procedural Image Guidance with Transesophageal Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. abril de 2018;31(4):454-74.
12. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ, Gillinov AM, Bakaeen FG, Edgerton JR, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg*. enero de 2017;103(1):329-41.
13. Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, Zheng J, Malaisrie SC, Holmes DR, et al. Association Between Left Atrial Appendage Occlusion and Readmission for Thromboembolism Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Concomitant Cardiac Surgery. *JAMA*. 23 de enero de 2018;319(4):365-74.

14. Kalaycio lu E, Çetin M, Özyıldız AG, Kırı T, Turan T. Is Adiponectin Elevation Associated with Left Atrial Remodeling and Impaired Mechanical Functions? (a Speckle Tracking Study). *Kardiologija*. 31 de mayo de 2021;61(5):65-70.
15. Rodeheffer RJ, Naruse M, Atkinson JB, Naruse K, Burnett JC, Merrill WH, et al. Molecular forms of atrial natriuretic factor in normal and failing human myocardium. *Circulation*. agosto de 1993;88(2):364-71.
16. Melduni RM, Schaff HV, Lee H-C, Gersh BJ, Noseworthy PA, Bailey KR, et al. Impact of Left Atrial Appendage Closure During Cardiac Surgery on the Occurrence of Early Postoperative Atrial Fibrillation, Stroke, and Mortality: A Propensity Score-Matched Analysis of 10 633 Patients. *Circulation*. 24 de enero de 2017;135(4):366-78.
17. Lakkireddy D, Turagam M, Afzal MR, Rajasingh J, Atkins D, Dawn B, et al. Left Atrial Appendage Closure and Systemic Homeostasis: The LAA HOMEOSTASIS Study. *J Am Coll Cardiol*. 16 de enero de 2018;71(2):135-44.
18. Kubo S, Mizutani Y, Meemook K, Nakajima Y, Hussaini A, Kar S. Incidence, Characteristics, and Clinical Course of Device-Related Thrombus After Watchman Left Atrial Appendage Occlusion Device Implantation in Atrial Fibrillation Patients. *JACC Clin Electrophysiol*. 11 de diciembre de 2017;3(12):1380-6.
19. Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, Lepillier A, Pierre B, Abbey S, et al. Device-Related Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 10 de abril de 2018;71(14):1528-36.
20. Toale C, Fitzmaurice GJ, Eaton D, Lyne J, Redmond KC. Outcomes of left atrial appendage occlusion using the AtriClip device: a systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 1 de noviembre de 2019;29(5):655-62.
21. Caliskan E, Sahin A, Yilmaz M, Seifert B, Hinzpeter R, Alkadhi H, et al. Epicardial left atrial appendage AtriClip occlusion reduces the incidence of stroke in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 1 de julio de 2018;20(7):e105-14.

# Ventajas del uso de la malla de titanio en craneoplastia

## Advantage of use of titanium mesh in cranioplasty

José de J. Lomelí-Ramírez\*, Alejandra G. del S. Pérez-Barrera y Monique N. Lomelí-Canavaggio

Servicio de Neurocirugía, Hospital Vossan, San Francisco de Campeche, Campeche, México

### Resumen

El cerebro es un órgano que está protegido por una estructura ósea y rígida en la edad adulta. Cualquier defecto o pérdida de esta estructura puede ocasionar una lesión al cerebro, por lo que es importante mantener su integridad cuando se ve dañada. Hoy en día, para reparar y mantener la estructura ósea craneal existen diversos biomateriales que son utilizados como tratamiento para corregir dichas lesiones en la bóveda craneal, dentro de las que destaca la malla de titanio. El principal objetivo de este trabajo es demostrar la ventaja económica, estética y funcional en el uso de la craneoplastia con la malla de titanio en población adulta.

**Palabras clave:** Craneoplastia. Placa de titanio. Ventajas. Biomateriales. Económica. Funcional.

### Abstract

The brain is a protected organ by a rigid an osseous structure in the adult. Any defect or loss of this structure may result in brain damage. Today, to repair and maintain the cranial bone structure, there are various biomaterials that are used as treatment to correct these injuries in the cranial vault, among which the titanium mesh stands out. The main goal of this article is to show economic, aesthetic and functional advantage of the titanium mesh in cranioplasty in adults.

**Keywords:** Cranioplasty. Titanium mesh. Advantages. Biomaterials. Economic. Functional.

### Introducción

El cerebro está bien protegido por un conjunto de ocho huesos membranosos fuertes. El cierre en el área de fusión de estos huesos indica el cese del crecimiento del cráneo. El defecto o la pérdida de estos huesos aumentan el riesgo de traumatismo en el cerebro. Estos defectos pueden ser congénitos o adquiridos. Los defectos congénitos pueden ser sindrómicos o no sindrómicos. Las causas principales de los defectos adquiridos en el cráneo son traumatismos, tumores e infecciones, incluso realizar una craneotomía evacuadora puede ser también causa de defecto craneal<sup>1</sup>. Se ha demostrado que la craneoplastia mejora las

anormalidades electroencefalográficas y el flujo sanguíneo cerebral<sup>2</sup>.

Es por ello que en pacientes de alto riesgo se deben evaluar cuatro decisiones críticas: a) el tipo de reconstrucción craneal; b) el momento en que se realizará la reconstrucción; c) el tipo de recubrimiento que cubrirá el tejido blando, y d) en la sociedad valorar la economía del paciente<sup>3</sup>.

### Craneoplastia en defectos craneoencefálicos y el uso de biomateriales

El objetivo de la craneoplastia es obtener una reconstrucción duradera y estable de una parte faltante del

### Correspondencia:

\*José de J. Lomelí-Ramírez

E-mail: joselomeli@prodigy.net.mx

1405-9622/© 2021 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 21-09-2020

Fecha de aceptación: 19-10-2021

DOI: 10.24875/RHJM.20000113

Disponible en internet: 29-06-2022

Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(2):93-97

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

cráneo, cubierta con una buena capa de piel, para restaurar la protección de componentes viscerales importantes como el cerebro, mejorando la estética y la función. Se han utilizado diversos materiales para reparar defectos craneales<sup>4</sup>. La elección del material de craneoplastia sintética a menudo está dictada por la preferencia del cirujano, además de la aprobación del seguro, la preferencia del paciente y la patología. El material ideal utilizado para la craneoplastia en adultos sería: radiolúcido, resistente a infecciones, no conductor de calor o frío, resistente a procesos biomecánicos, maleable para adaptarse a defectos con cierre completo, económico y listo para usar<sup>5</sup>.

En este artículo se hablará concretamente del uso de malla de titanio y de sus ventajas económicas, estéticas y funcionales como biomaterial para la realización de craneoplastias en pacientes adultos.

## Malla de titanio

En los últimos años, la craneoplastia con placa de titanio ha ganado un reconocimiento y una aceptación cada vez mayor como una reconstrucción confiable de la bóveda craneal<sup>6</sup>. La craneoplastia con malla de titanio es una operación quirúrgica bien establecida dados sus beneficios, como la fuerza, estabilidad, precisión de ajuste y biocompatibilidad<sup>7</sup>.

Es el metal más utilizado para las prótesis, pues es biocompatible, resistente y liviano, además no presenta reacciones de hipersensibilidad ni alergias. El titanio no es ferromagnético, es no corrosivo y no provoca una reacción inflamatoria. Varias series de estudios han reportado una baja incidencia de la infección sin dejar de lograr excelentes resultados cosméticos. Más comúnmente, el titanio existe como una aleación metálica con otros metales para mejorar su resistencia y maleabilidad<sup>8</sup>.

Los implantes de titanio personalizados para el paciente se realizan transoperatoriamente utilizando moldes específicos, con herramientas y una prensa para dar forma a una lámina de malla de titanio en un implante anatómico tridimensional. Estos implantes están indicados en la reconstrucción de «defectos desconocidos», es decir, defectos ablativos donde el alcance de la ablación no se puede predecir, y en la reconstrucción de defectos craneales<sup>9</sup>.

Dentro de la ventaja económica se puede inferir, generalmente hablando, que la craneoplastia con metilmetacrilato puede resultar menos costosa, sin embargo estéticamente, a comparación del titanio, puede no tener resultados satisfactorios para el

**Tabla 1.** Costo promedio de materiales utilizados en craneoplastia

Material	Costo promedio	Estético	Funcional
Metilmetacrilato	\$ 500.00 USD	R	R
Malla de titanio	\$ 1,000.00 USD	S	S
Malla prefabricada con otros biopolímeros	\$ 2,100.00 USD	S	S

R: regular; S: satisfactorio.

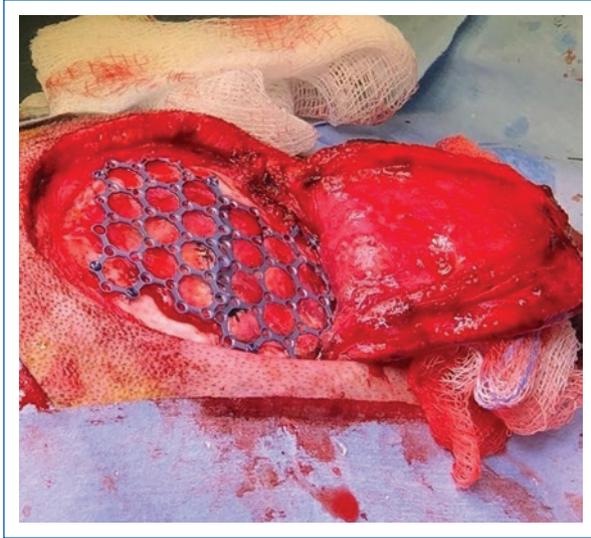
paciente, sobre todo en áreas de mayor moldeado como por ejemplo la región basal frontotemporal (Tabla 1).

Otra ventaja de la malla de titanio es que puede cubrir defectos pequeños, medianos o grandes (Figs. 1-4).

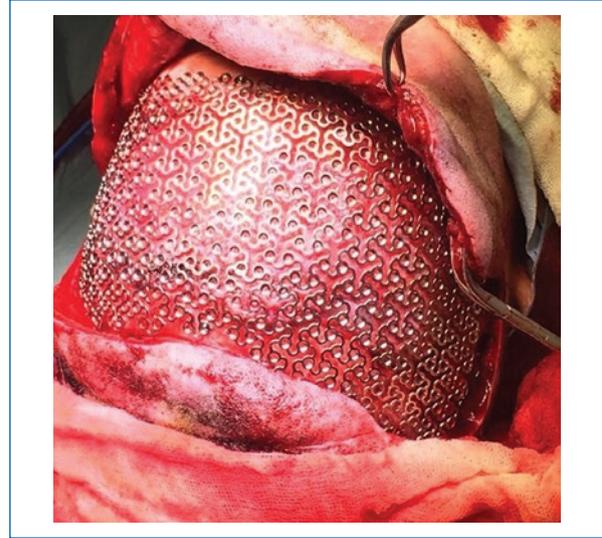
## Discusión

En el Hospital Vossan de la Ciudad de San Francisco de Campeche se han realizado inicialmente procedimientos quirúrgicos en defectos craneales con colocación de malla de titanio en 10 pacientes, de los cuales el 100% se han reportado sin infecciones asociadas y con adecuada tolerabilidad y satisfacción con el material. El procedimiento quirúrgico consiste en la realización de un colgajo cutáneo con desperiostización en los márgenes del defecto en el hueso craneal y posterior colocación de la malla de titanio con previa moderación de esta asegurada con minitornillos.

La elección del material de craneoplastia sintética a menudo está dictada por la preferencia del cirujano<sup>10</sup>, además de la aprobación del seguro, la preferencia del paciente de acuerdo con su posibilidad económica y la patología. La craneoplastia se asocia con sus propias complicaciones, incluyendo infección, fragmentación y/o reabsorción del injerto de la craneoplastia, lo cual puede causar falla de esta, requiriendo reintervención quirúrgica<sup>11,12</sup>. Actualmente, ningún material individual proporciona todas las características deseadas; por lo tanto, los cirujanos intentan seleccionar la opción que aumenta los beneficios y disminuye los daños. La malla de titanio, por ejemplo, está fácilmente disponible y proporciona un material fuerte, pero maleable, que puede moldearse durante la operación. Esta elección particular del compuesto de reconstrucción para craneoplastia es biocompatible,



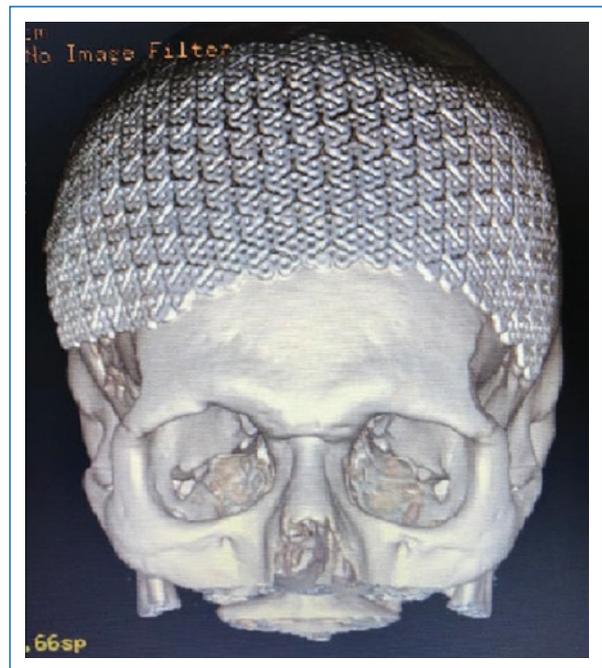
**Figura 1.** Craneoplastia con titanio en un defecto considerado pequeño.



**Figura 3.** Malla con titanio en un defecto de gran tamaño.



**Figura 2.** Radiografía lateral con implante de titanio en un defecto considerado mediano.



**Figura 4.** Tomografía axial computarizada con defecto mayor con malla de titanio.

conlleva un bajo riesgo de infección, es económica y facilita la restauración cosmética con notable versatilidad<sup>13</sup>.

La malla de titanio es más tolerante a la contaminación y es el material preferido en la reconstrucción de defectos frontales adyacentes a los senos paranasales. La malla de titanio es versátil, permitiendo modificaciones intraoperatorias en el tamaño y forma del implante e incorporación de injerto óseo o

segmentos óseos dentro de la construcción reconstructiva. Los resultados reportados por el paciente en cuanto a lo estético y la satisfacción a largo plazo han sido excelentes<sup>14</sup>.

Mientras se esperan datos más concretos, se pueden hacer las siguientes consideraciones basadas en la literatura cubierta por la revisión de Zanotti y Zingaretti (2016):

- Se pueden utilizar tres enfoques diferentes para tratar quirúrgicamente el cráneo lacunar: craneoplastia, demolición/reconstrucción en un solo paso o relleno craneal.
- La craneoplastia se considera invariablemente un procedimiento «terapéutico».
- Los implantes personalizados deben considerarse el estándar de oro para la craneoplastia, especialmente en defectos del cráneo mayores de 25 cm<sup>2</sup> y en áreas frontales o sin pelo del cráneo.
- Los materiales disponibles actualmente para la reconstrucción craneal tienen sus propias ventajas y desventajas, pero ninguno está libre de riesgo de infección.
- El músculo temporal debe disecarse de la duramadre y colocarse sobre el implante para restaurar la anatomía y la función<sup>10</sup>.

En el mismo artículo realizado por Zannotti y Zingaretti (2016) se concluye que la malla de titanio tiene una alta biocompatibilidad, alta resistencia mecánica y buenos resultados estéticos, con la diferencia de que el costo es alto pero con un índice de infección bajo, por lo que se podría considerar prometedor para la reconstrucción de defectos craneales.

Hay que tomar en cuenta que al realizar la craneoplastia es importante elegir un buen material como lo es la placa de titanio, para evitar reintervenciones; ya que los defectos craneales tienen una repercusión importante en el paciente, no solo desde el punto de vista estético y psicológico, sino también funcional. Síntomas como cefalea, mareos, irritabilidad, depresión o intolerancia al ruido y la vibración son comunes en estos pacientes no reconstruidos, esto debido al efecto de la presión atmosférica sobre el cuero cabelludo y la duramadre, mismo que se conoce como el «síndrome del trepanado»<sup>15,16</sup>.

Se realizó un estudio en el 2018 con un universo estadísticamente significativo de 82 pacientes en el Departamento de Neurocirugía, Universidad de Illinois en Chicago, Illinois, donde los resultados quirúrgicos de los pacientes que recibieron craneoplastias con malla de titanio (61 pacientes) vs. personalizadas de otro material (21 pacientes) fueron similares, excepto por una diferencia significativa: la infección. Los pacientes que recibieron craneoplastias con implantes personalizados de otro material desarrollaron infección en el sitio de la craneoplastia a una tasa significativamente mayor que los pacientes que recibieron craneoplastias con malla de titanio, lo cual podría sugerir el uso de implantes de malla de titanio. Los pacientes que reciben craneoplastia de titanio deben ser conscientes de

que pueden experimentar molestias en el sitio del implante, aunque esto no debe reducir el hecho de presentar un mayor riesgo de infección asociado con los implantes personalizados<sup>17</sup>.

## Conclusión

Con base en lo descrito en este documento y a la investigación integral realizada podemos concretar que el uso de la malla de titanio en craneoplastias reúne las tres características buscadas:

- Relativamente económica.
- Estéticamente aceptable.
- Buena funcionalidad.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes y han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

## Bibliografía

1. Alibhai MK, Balasundaram I, Bridle C, Holmes SB. Is there a therapeutic role for cranioplasty? *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;42:559-61.
2. Aydin S, Kucukyuruk B, Abuzayed B, Aydin S, Sanus GZ. Cranioplasty: review of materials and techniques. *J Neurosci Rural Pract.* 2011;2: 162-7.
3. Fong AJ, Lemelman BT, Lam S, Kleiber GM, Reid RR, Gottlieb LJ. Reconstructive approach to hostile cranioplasty: a review of the University of Chicago experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015;68:1036-43.
4. Redfern RM, Pülhorn H. Cranioplasty. *Adv Clin Neurosci Rehabil.* 2007;7(5):32-4.
5. Sham, AM, Jung, H. y Skirboll, S. Materiales utilizados en craneoplastia: historia y análisis. *Neurosurgical focus FOC.* 2014; 36 (4).
6. Wiggins A, Austerberry R, Morrison D, Ho KM, Honeybul S. Cranioplasty with custommade titanium plates-14 years experience. *Neurosurgery.* 2013;72:248-56.

7. Mukherjee S, Thakur B, Haq I, Hettige S, Martin AJ. Complications of titanium cranioplasty-a retrospective analysis of 174 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156:989-98.
8. Piazza M, Grady S. Cranioplasty. *Neurosurg Clin N Am*. 2017;28(2):257-65.
9. Binhammer A, Jakubowski J, Antonyshyn O, Binhammer P. Comparative cost-effectiveness of cranioplasty implants. *Plast Surg (Oakv)*. 2020;28(1):29-39.
10. Zanotti B, Zingaretti N, Verlicchi A, Robiony M, Alfieri A, Parodi PC. Cranioplasty: review of materials. *J Craniofac Surg*. 2016;27(8):2061-72.
11. Zanaty M, Chalouhi N, Starke RM, Clark SW, Bovenzi CD, Saigh M, et al. Complications following cranioplasty: incidence and predictors in 348 cases. *J Neurosurg*. 2015;123(1):182-8.
12. Punchak M, Chung LK, Lagman C, Bui TT, Lazareff J, Rezzadeh K, et al. Outcomes following polyetheretherketone (PEEK) cranioplasty: systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2017;41:30-5.
13. Harris DA, Fong AJ, Buchanan EP, Monson L, Khechoyan D, Lam S. History of synthetic materials in alloplastic cranioplasty. *Neurosurg Focus*. 2014;36(4):E20.
14. Cabraja M, Klein M, Lehmann TN. Long-term results following titanium cranioplasty of large skull defects. *Neurosurg Focus*. 2009;26(6):E10.
15. Fodstad H, Love JA, Ekstedt J, Fridén H, Liliequist B. Effect of cranioplasty on cerebrospinal fluid hydrodynamics in patients with the syndrome of the trephined. *Acta Neurochir (Wien)*. 1984;70:21-30.
16. Cho-Lee GY, Naval-Gías L, González-García R, Martos-Díaz PL, Muñoz-Guerra MF, Sastre-Pérez J, et al. Bifocal transport osteogenesis for the reconstruction of adult calvarial defects: A new surgical technique. *J Craniomaxillofac Surg*. 2010;38:368-73.
17. Rosinski CL, Patel S, Geever B, Chiu RG, Chaker AN, Zakrzewski J, et al. A retrospective comparative analysis of titanium mesh and custom implants for cranioplasty. *Neurosurgery*. 2020;86(1):E15-E22.