

ISSN 2683-1422



Casos y revisiones de salud



Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM

Vol. 4, No. 2, julio-diciembre, 2022



Facultad de Estudios
Superiores Zaragoza



Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez
Editor en jefe

Consejo Editorial

Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez
Dr. Juan Garduño Espinosa
Dr. Luis Alberto Vargas Guadarrama
Dr. Noé Contreras González
Dra. Rosa Diana Hernández Palacios

Dra. Beatriz Hernández Monjaraz
Coordinadora editorial

Mtra. Beatriz Isabel García Martínez
Asistente editorial

Dr. José Miguel Sánchez Nieto
Asistente editorial

Mtra. Catalina Armendáriz Beltrán
Diseño y cuidado editorial

Lic. Raziell Leños Castillo
Diseño de Portada

Mtra. Alma Gopar Silva
Revisión de originales en inglés



@RevistaCyRS

Casos y revisiones de salud



Volumen 4, Número 2

CONTENIDO

EDITORIAL

¿Cómo se define la literatura gris en el ámbito científico? Su importancia en las revisiones sistemáticas. 5

How is gray literature defined in the scientific field? Its importance in systematic reviews.

Víctor Manuel Mendoza-Núñez

REVISIONES

Diabetes tipo 2 como factor de riesgo de mortalidad por COVID-19 en adultos. Una revisión sistemática y meta-análisis. 11

Type 2 diabetes as a risk factor for mortality from COVID-19 in adults. A systematic review and meta-analysis.

Daniela Ceja-Rangel y Víctor Manuel Mendoza-Núñez

Eficacia de sofosbuvir/ledipasvir en comparación con la combinación sofosbuvir, peginterferón y ribavirina sobre la respuesta viral sostenida en adultos con hepatitis C. Revisión sistemática y meta-análisis. 31

Efficacy of sofosbuvir/ledipasvir compared to the combination of sofosbuvir, peginterferon, and ribavirin on sustained viral response in adults with hepatitis C. Systematic review and meta-analysis.

María Fernanda Ramírez-Peniche y Martha A. Sánchez-Rodríguez

Frecuencia y factores de riesgo asociados a la transmisión vertical de COVID-19 en neonatos. Una revisión sistemática. 51

Frequency and risk factors associated with vertical transmission of COVID-19 in neonates. A systematic review

Carlos Aurelio Vidal-Cuevas y Juana Rosado-Pérez

Manifestaciones bucales del espectro óculo-aurículo-vertebral (Síndrome de Goldenhar): Una revisión narrativa. 70

Oral manifestations of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome): A narrative review

Stephany Martínez-Chávez y Karina Pacheco-Galván

Revista Casos y Revisiones de Salud, Volumen 4, Número 2 (julio-diciembre 2022), es una publicación semestral, editada por la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, a través de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Campus I, Av. Guelatao #66, Col. Ejército de Oriente, Alcaldía Iztapalapa, C.P. 09230, Ciudad de México, Tels.: 56230700 ext. 30770, <http://cyrs.zaragoza.unam.mx/>, Correo electrónico: mendovic@unam.mx. Editor responsable: Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del Título No. 04-2017-090413434100-203, ISSN: 2683-1422 ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, Responsable de la última actualización de este número Catalina Armendáriz Beltrán, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Av. Guelatao # 66, Col. Ejército de Oriente, Alcaldía Iztapalapa, C.P. 09230, Ciudad de México, México, fecha de la última modificación, 1 de junio de 2022. Esta página puede ser reproducida con fines no lucrativos, siempre y cuando no se mutile, se cite la fuente completa y su dirección electrónica. De otra forma requiere permiso previo de la institución.



Facultad de Estudios
Superiores Zaragoza



Casos y revisiones de salud



Volumen 4, Número 2

CONTENIDO

Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez
Editor en jefe

Consejo Editorial

Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez

Dr. Juan Garduño Espinosa

Dr. Luis Alberto Vargas Guadarrama

Dr. Noé Contreras González

Dra. Rosa Diana Hernández Palacios

Dra. Beatriz Hernández Monjaraz
Coordinadora editorial

Mtra. Beatriz Isabel García Martínez
Asistente editorial

Dr. José Miguel Sánchez Nieto
Asistente editorial

Mtra. Catalina Armendáriz Beltrán
Diseño y cuidado editorial

Lic. Raziell Leños Castillo
Diseño de Portada

Mtra. Alma Gopar Silva
Revisión de originales en inglés

Atención odontopediátrica en niños con síndrome de Heterotaxia Visceral Asplénica (HVA). Una revisión narrativa. 82
Pediatric dental care in children with Asplenic Visceral Heterotaxia Syndrome (AVH). A narrative review
Alba Jhovana Lara-Pérez y Verónica Ávalos-Arenas

Eficacia de sildenafil en comparación con tadalafil, para el mejoramiento de la vida sexual en hombres adultos con disfunción eréctil: revisión sistemática y meta-análisis. 93
Efficacy of sildenafil compared with tadalafil, for the improvement of sexual life of men with erectile dysfunction: systematic review and metanalysis.
Baruch Admín González-Meneses y José Miguel Sánchez-Nieto

METODOLOGÍA

¿Cómo puedo calcular el tamaño de la muestra? Importancia en la calidad y la validez en la investigación en ciencias de la salud. 113
How can I calculate the sample size? Importance of quality and validity in health sciences research.
Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez

RESEÑA DE LIBRO

Odontología de Mínima Intervención para la atención de Caries Dental en un Modelo de Servicio Estomatológico- 127
Beatriz Hernández-Monjaraz

ARTE, LITERATURA, MÚSICA Y SALUD

¿El arte promueve la obesidad? La obra de Fernando Botero 129
Does art promote obesity? The work of Fernando Botero
Catalina Armendáriz Beltrán

INSTRUCCIONES PARA AUTORES

135



@RevistaCyRS

Revista Casos y Revisiones de Salud, Volumen 4, Número 2 (julio-diciembre 2022), es una publicación semestral, editada por la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, a través de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Campus I, Av. Guelatao #66, Col. Ejército de Oriente, Alcaldía Iztapalapa, C.P. 09230, Ciudad de México, Tels.: 56230700 ext. 30770, <http://cyrs.zaragoza.unam.mx/>, Correo electrónico: mendovic@unam.mx. Editor responsable: Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del Título No. 04-2017-090413434100-203, ISSN: 2683-1422 ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, Responsable de la última actualización de este número Catalina Armendáriz Beltrán, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Av. Guelatao # 66, Col. Ejército de Oriente, Alcaldía Iztapalapa, C.P. 09230, Ciudad de México, México, fecha de la última modificación, 1 de junio de 2022. Esta página puede ser reproducida con fines no lucrativos, siempre y cuando no se mutile, se cite la fuente completa y su dirección electrónica. De otra forma requiere permiso previo de la institución.

Comité Editorial

C.D. Esp. ANDRÉS ALCAUTER ZAVALA
FES ZARAGOZA, UNAM

CD. NADIA YAMILET AGUIRRE SIGALA
FES ZARAGOZA, UNAM

CD. Esp. LAURA ELENA ALLENDE TREJO
FES ZARAGOZA, UNAM

DRA. SOCORRO AÍDA BORGES YÁÑEZ
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, UNAM

Q.B.P. MARÍA VIRGINIA GONZÁLEZ DE LA FUENTE
FES ZARAGOZA, UNAM

DR. JOSÉ ANTONIO TREJO LÓPEZ
HOSPITAL GENERAL I. ZARAGOZA, ISSSTE

DRA. MARÍA DEL CARMEN AGUILAR ESPÍNDOLA
FES ZARAGOZA, UNAM

DR. EFRAÍN ABSALÓN MEDINA VILLASEÑOR
FES ZARAGOZA, UNAM

DRA. BEATRIZ HERNÁNDEZ MONJARAZ
FES ZARAGOZA, UNAM

DRA. IRMA ARACELI ABURTO LÓPEZ
FES ZARAGOZA, UNAM

DRA. DOLORES PATRICIA DELGADO JACOBO
FES ZARAGOZA, UNAM

MTRA. CRISTINA FLORES BELLO
FES ZARAGOZA, UNAM

MTR. JULIO CÉSAR CADENA ESTRADA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ

MTRA. DIANA PÉREZ MORÁN
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

DRA. VIRGINIA REYES AUDIFFRED
ENEO, UNAM

DRA. ANA MARÍA LARA BARRÓN
FES IZTACALA, UNAM

MTRA. ELSA CORREA MUÑOZ
FES ZARAGOZA, UNAM

MTRA. MARIANA ISABEL VALDÉS MORENO
FES ZARAGOZA, UNAM

DRA. MIRNA RUIZ RAMOS
FES ZARAGOZA, UNAM

DRA. RAQUEL RETANA UGALDE
FES ZARAGOZA, UNAM

MTRA. BEATRIZ ISABEL GARCÍA MARTÍNEZ
FES ZARAGOZA, UNAM

DR. EDELMIRO SANTIAGO OSORIO
FES ZARAGOZA, UNAM

DR. JOSÉ MIGUEL SÁNCHEZ NIETO
FES ZARAGOZA, UNAM

DRA. MARÍA TERESA DE JESÚS ZARAGOZA MENESES
FES ZARAGOZA, UNAM

DR. ROBERTO MENDOZA SERNA
FES ZARAGOZA, UNAM

DR. MIGUEL ÁNGEL VILLA RODRÍGUEZ
FES ZARAGOZA, UNAM



¿Cómo se define la literatura gris en el ámbito científico? Su importancia en las revisiones sistemáticas

*How is gray literature defined in the scientific field?
Its importance in systematic reviews*

Víctor Manuel Mendoza-Núñez¹

¹Editor en Jefe de la Revista *Casos y Revisiones de Salud*

INTRODUCCIÓN

Las revisiones sistemáticas (RS), son investigaciones científicas secundarias, en las que la unidad de análisis son los estudios originales primarios, cuyo propósito es presentar una síntesis del conocimiento, a través de la selección de los estudios que cumplan los criterios de inclusión y elegibilidad, además de la evaluación del sesgo de los estudios, para determinar la calidad metodológica. Los lineamientos de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) establecen que se debe llevar a cabo una búsqueda exhaustiva de los estudios que respondan a la pregunta de investigación propuesta (PICO o PECO y sus variantes), en por lo menos cuatro plataformas de investigación científica internacionalmente aceptadas, tales como, *PubMed*, *Web of Science*; *Scopus*, *ClinicalTrials*, *Cochrane*, *SciELO* y *LILACS*, entre otras, además de la literatura gris.¹

La literatura gris en el ámbito científico, también es denominada “no convencional”, “semi-publicada”, “invisible”, “menor o informal”, es cualquier tipo de documento que reporta resultados originales de investigación que no se difunden (publican), a través de los medios formales aceptados internacionalmente, tales como, artículos de investigación, considerando la revisión entre pares (*peer review*), indización y factor de

impacto. En este sentido, algunos ejemplos de literatura gris son las tesis y tesinas de pregrado y posgrado, las memorias de congresos en extenso y resumen, los *pre-prints* y los artículos publicados en revistas no indizadas o sin arbitraje riguroso.^{2,3}

TIPOS DE LITERATURA GRIS

Debemos diferenciar entre los tipos de literatura gris considerando las características y el objetivo para su uso. Al respecto, en la 12ª Conferencia internacional sobre literatura gris realizada en Praga (2010), fue definida como “*sinónimo de múltiples tipos de documentos producidos en los ámbitos gubernamentales, académicos, empresariales e industriales tanto en formato impreso como electrónico, protegidos por derechos de propiedad intelectual y que son de suficiente calidad para ser recogidos y conservados en los fondos de las bibliotecas o repositorios institucionales, pero que no son controlados por los editores comerciales*”.⁴ Como se puede observar el interés por la literatura gris no se limita al ámbito científico, por tal motivo, debemos precisar el tipo de documentos de literatura gris de interés científico en el ámbito de las ciencias de la salud, para ser considerados en la

Correspondencia: Dr. Víctor Manuel Mendoza-Núñez
Email: mendovic@unam.mx.

Mendoza-Núñez VM. ¿Cómo se define la literatura gris en el ámbito científico? Su importancia en las revisiones sistemáticas. *CyRS*. 2022; 4(2): 5-10
<https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.2.1>



selección para su análisis en una revisión sistemática y meta-análisis.⁵ Al respecto, los tipos de documentos que podemos considerar para una revisión sistemática son:

- Tesis y tesinas de pregrado y posgrado.
- Trabajos en extenso y memorias de congresos (eventos académicos similares) publicados que reportan resultados de investigación originales.
- Los artículos publicados en revistas no indexadas, sin factor de impacto o con arbitraje no riguroso.
- Los *pre-prints* que incluyan la metodología y resultados de interés.

Recordemos que después de ser identificados y seleccionados, los documentos de literatura gris deben ser sometidos a un análisis riguroso de evaluación de sesgo, para determinar si cumple con los criterios de elegibilidad para la RS. Al respecto, se reconoce la importancia de considerar la inclusión de la literatura gris en las RS, ya que algunos resultados reportados en tesis de pregrado o posgrado desarrollados con una metodología rigurosa no son publicados, debido a sus hallazgos negativos, falta de experiencia de los estudiantes y tutores o decisiones personales, lo mismo corre con las memorias en congresos o *pre-prints*, que por algún motivo no continúan con el proceso para su publicación.⁶

FUENTES DE LITERATURA GRIS

Existen muchas fuentes de literatura gris, que deben ser consideradas y consultadas durante la búsqueda exhaustiva de estudios de investigación que podrían ser incluidos en una revisión sistemática. Al respecto, existen plataformas internacionales específicas de literatura gris, tales como los repositorios de tesis y *Preprints*, motores de búsqueda como “Google Académico”, además de las plataformas de reconocimiento internacionales que además de artículos científicos, publican memorias y trabajos de congreso en extenso (*Science Direct*, *Web of Science*, entre otras) (Cuadro 1).⁶ Por otro lado, es importante, considerar y evaluar el respaldo institucional de Universidades y Asociaciones Científicas, para decidir la inclusión de un trabajo disponible en las fuentes de literatura gris, ya que se podrían encontrar “*blogs* perso-

nales” en los que se pongan a disposición trabajos sin ningún respaldo académico, los cuales no deben ser considerados. También se debe tener mucho cuidado con la consulta de artículos publicados en las denominadas “revistas depredadoras” que pueden ser identificadas en la denominada “Beall's list”.^{7,8}

¿CÓMO SELECCIONAR Y ANALIZAR LA LITERATURA GRIS?

Como ha sido señalado, en los lineamientos de PRISMA, se establece que se debe llevar a cabo una búsqueda exhaustiva de los estudios científicos que correspondan a la pregunta de investigación, por lo que hay que incluir investigaciones publicadas en diferentes idiomas.⁹ Al respecto, en el ámbito de la salud se sugiere que además de los artículos y literatura gris en inglés también hay que revisar los reportes de investigación en español y portugués.

Para la selección y análisis de los estudios de literatura gris, se deben considerar los siguientes criterios metodológicos:¹⁰

- Verificar que la tesis de grado se formalice con el examen profesional y obtención del título.
- Llevar a cabo un análisis de sesgo con los instrumentos de medición recomendados a nivel internacional (RoB-2, Robins-1, PEDro NewCastle-Ottawa y SYRCLE, entre otros).
- Verificar que no sean registros duplicados, considerando su posible publicación como artículos científicos.
- No se deben considerar los resultados de investigación presentados en blogs personales sin un respaldo académico institucional (universidades o asociaciones científicas).¹¹

LITERATURA GRIS PARA LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS

Las revisiones sistemáticas (RS) y meta-análisis (MA) que no consideran en su búsqueda de estudios científicos a la literatura gris, tienen un riesgo de sesgo de presentar resultados incompletos con un efecto de “falsos positivos”, ya que en algunos casos los resultados negativos no son publicados. Asimismo, con frecuencia los resultados de las tesis (disertaciones), para obtener algún grado académico y las memorias de

Cuadro 1. Fuentes de búsqueda de literatura gris

NOMBRE	TIPO DE INFORMACIÓN	LIGA ELECTRÓNICA
Grey Matters	Recurso en línea para la búsqueda de literatura gris revisado y actualizado, utilizando el recurso en línea gratuito de la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH) para la búsqueda de literatura gris.	https://www.cadth.ca/grey-matters-practical-tool-searching-health-related-grey-literature
GreyNet	El Instituto de Información Científica y Técnica, en Francia mantiene OpenSIGLE, que brinda acceso a todos los registros de GreyNet y datos de la Asociación Europea para la Explotación de Literatura Gris .	http://www.greynet.org
Grey Literature Report	La colección de literatura gris de la Biblioteca de la Academia de Medicina de Nueva York, que permite la búsqueda de texto completo, palabras clave y búsqueda de literatura gris. Los recursos de literatura gris están catalogados e indexados con MeSH.	http://www.greylit.org/home
The Health-care Management Information Consortium (HMIC) database	Búsquedas en los registros del Departamento de Servicios de Biblioteca e Información del Departamento de Salud (DH) de Inglaterra, y del King's Fund and Library Service. Incluye literatura gris de una variedad de áreas relacionadas con la salud y la atención comunitaria.	http://www.ovid.com/site/catalog/databases/99.jsp
OpenGrey	Sistema de Información sobre Literatura Gris en Europa: Permite abrir acceso a más de 700.000 referencias bibliográficas de literatura gris (papel) producida en Europa y permite a los usuarios exportar registros y localizar los documentos. Incluye informes técnicos o de investigación, tesis doctorales, algunos trabajos de conferencias, algunas publicaciones oficiales y otros tipos de literatura gris.	http://www.opengrey.eu



Cuadro 1. Fuentes de búsqueda de literatura gris

NOMBRE	TIPO DE INFORMACIÓN	LIGA ELECTRÓNICA
Zetoc	Base de datos de investigación que accede a más de 30 000 revistas y 52 millones de citas, incluidos documentos y actas de congresos, a la que se accede a través del índice electrónico de la Biblioteca Británica.	http://zetoc.jisc.ac.uk
Conference Papers Index, via Proquest	Conference Papers busca a través de citas de artículos científicos y presentaciones de carteles presentados en las principales reuniones científicas de todo el mundo, incluidos los programas finales, los resúmenes y las actas publicadas.	https://about.proquest.com/en/products-services/cpi-set-c
ProQuest Dissertations & Theses Global	Base de datos más completa del mundo de disertaciones y tesis multidisciplinares de todo el mundo, que ofrece más de 5 millones de citas y 3 millones de trabajos de texto completo de miles de universidades.	https://about.proquest.com/en/products-services/pqdtglobal/
University of Michigan Library, Grey Literature Overview	Proporciona una descripción general de la literatura gris, fuentes para encontrarla, organizada por tema de interés y tipo de literatura.	https://guides.lib.umich.edu/greyliterature
Google Académico*	Es un motor de búsqueda de Google enfocado y especializado en la búsqueda de contenido y bibliografía científico-académica.	https://scholar.google.es/schhp?hl=es
Science Direct**	Es una plataforma de la editorial Elsevier en la que además de artículos científicos, pone a disposición de los lectores memorias de congresos, publicadas en las revistas de esta editorial.	https://www.sciencedirect.com/
E-Prints Complutense	Repositorio institucional en acceso abierto de la Universidad Complutense de Madrid.	https://eprints.ucm.es/information.html

Cuadro 1. Fuentes de búsqueda de literatura gris

NOMBRE	TIPO DE INFORMACIÓN	LIGA ELECTRÓNICA
TESIUNAM	Repositorio de tesis de la UNAM	https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/1D8l5GGLITKHCFKP1DBB8L4KSDLR2M4VXXKR9JRJFIXFKVI75Y-40221?func=file&file_name=find-b
TESIUAM	Repositorio de tesis de Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana.	https://posgradocbs.uam.mx/index.php/investigacion/repositorio-de-tesis
Preprints***	The Multidisciplinary Preprint Platform	https://www.preprints.org/
DIALNET	Fundación Dialnet, organismo sin fines de lucro de la Universidad de La Rioja, en donde se encuentran tesis y memorias de congresos.	https://dialnet.unirioja.es/

*Google Académico, es considerada una fuente de literatura gris, debido a que incluye citas de trabajos en extenso y memorias de congresos.

***Los estudiantes y profesores de la UNAM tienen acceso sin costo a esta plataforma con la clave de la Biblioteca Digital (BiDi).

**Existe la opción específica Preprints en algunas editoriales.

congreso no son publicados. En este sentido, se ha reportado que las RS y MA que no incluyen y analizan la literatura gris presentar resultados sesgados que subestiman o sobreestiman los resultados.^{12,13} Aunque, como ha sido señalado, los estudios de investigación considerados como literatura gris, pueden tener un riesgo de sesgo de informes selectivos de su hipótesis o una metodología científica no rigurosa y por lo tanto resultados no confiables.¹⁴⁻¹⁶

Finalmente, respecto a la selección de los “artículos no publicados” promovidos de manera personal en blogs, no deben ser considerados para el análisis de las RS y MA, ya que como ha sido señalado, si los estudios de investigación no cuentan con un respaldo académico o de una asociación científica, no se tiene el respaldo de la revisión y opinión “entre pares”, lo cual es un requisito que distingue al conocimiento científico. Además de que los “blogs personales” pueden ser efímeros, por lo que no se garantiza la localización y disposición de los estudios a largo plazo.

CONCLUSIONES

La literatura gris en el ámbito científico de las ciencias de la salud, es un tipo de reportes de investigación, que deben ser considerados en la búsqueda y análisis de estudios en las revisiones sistemáticas y meta-análisis, aunque debemos ser muy cuidadosos en la medición de la calidad metodológica y confiabilidad de los resultados, a través de la evaluación rigurosa de posibles sesgos “por pares independientes”, tal como se establece en los lineamientos de PRISMA.

AGRADECIMIENTOS

El artículo es parte del material de apoyo didáctico elaborado por la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas de la FES Zaragoza, UNAM (RAARS), financiada por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, proyecto PAPIME PE203421.



REFERENCIAS

1. Mendoza-Núñez VM. La evidencia científica para la práctica clínica. *CyRS*. 2022; 4(1):5-13. Disponible en: <https://cyrs.zaragoza.unam.mx/volumen-4/>
2. Valderrama JO. ENSÍNTESIS. La literatura gris. *Formación Universitaria*. 2011;4 (6). Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-50062011000600001
3. Montes de Oca Montano JL. La literatura gris cambia de color: un enfoque desde los problemas sociales de la ciencia y la tecnología. *Medisur*. 2018; 16(3): 424-426.
4. Schöpfel J. Towards a Prague definition of Grey Literature. Prague, Czech Republic: Twelfth International Conference on Grey Literature: Transparency in Grey Literature. Grey Tech Approaches to High Tech Issues. Prague, 6-7 December 2010. Available from: https://archivesic.ccsd.cnrs.fr/file/index/docid/581570/filename/GL_12_Schopfel_v5.2.pdf
5. Laufer M. ¿Qué hacer con la literatura gris?. *Interciencia*. 2007; 32(1). Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-18442007000100001
6. Paez A. Gray literature: An important resource in systematic reviews. *J Evid Based Med*. 2017;10(3):233-240. doi: 10.1111/jebm.12266.
7. Beall J. What I learned from predatory publishers. *Biochem Med (Zagreb)*. 2017;27(2):273-278. doi: 10.11613/BM.2017.029.
8. Beall J. Beall's list of potential predatory journals and publishers. <https://beallslist.net/> [Consultada 25 de octubre de 2022]
9. Harris JD, Quatman CE, Manring MM, Siston RA, Flanigan DC. How to write a systematic review. *Am J Sports Med*. 2014;42(11):2761-8. doi: 10.1177/0363546513497567.
10. Soria Ramírez V. La literatura gris y los e-print. *Biblioteca Universitaria Nueva Época*. 2003; 6 (2): 127-137.
11. Ayuso García MD, Martínez Navarro V. La literatura gris en entornos digitales: estrategias de calidad y evaluación. *Rev Interam Bibliot Medellín (Colombia)*. 2014; 27 (2): 49-70.
12. Polanin JR, Tanner-Smith EE, Hennessey EA. Estimating the difference between published and unpublished effect sizes: A meta-review. *Rev Educ Res*. 2016; 86, 207 – 236. doi:10.3102/0034654315582067
13. Hartling L, Featherstone R, Nuspl M, Shave K, Dryden DM, Vandermeer B. Grey literature in systematic reviews: a cross-sectional study of the contribution of non-English reports, unpublished studies and dissertations to the results of meta-analyses in child-relevant reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2017;17(1):64. doi: 10.1186/s12874-017-0347-z.
14. Cairo AH, Green JD, Forsyth DR, Behler AMC, Raldiris TL. Gray (Literature) Matters: Evidence of Selective Hypothesis Reporting in Social Psychological Research. *Pers Soc Psychol Bull*. 2020;46(9):1344-1362. doi: 10.1177/0146167220903896.
15. Ayuso Sánchez MJ. Las nuevas formas de transmisión de la Literatura Gris: nuevos modelos de gestión y difusión del conocimiento científico. *Revista General de Información y Documentación*. 2007; 17 (2): 229-257.
16. Corlett RT. Trouble with the Gray Literature. *Biotropica*. 2011; 43(1): 3-5. doi: 10.1111/j.1744-7429.2010.00714.x



Revisión

Diabetes tipo 2 como factor de riesgo de mortalidad por COVID-19 en adultos. Una revisión sistemática y meta-análisis

*Type 2 diabetes as a risk factor for mortality from COVID-19 in adults.
A systematic review and meta-analysis.*

Daniela Ceja-Rangel¹ y Víctor Manuel Mendoza-Núñez²

¹ Alumna del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM

² Coordinador Académico del Diplomado de Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM

RESUMEN

Introducción. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha convertido en un problema de salud pública en todo el mundo, especialmente por las altas tasas de incidencia y letalidad. En este sentido, uno de los principales factores de riesgo de mal pronóstico y mayor mortalidad por COVID-19 es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En este contexto, considerando que la COVID-19 es una enfermedad emergente, es necesario contar con una síntesis de conocimientos, los cuales deben ser actualizados y considerar diferentes criterios de análisis. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre la relación de la diabetes tipo 2 como factor de riesgo de mortalidad por COVID-19 en adultos, a través de una revisión sistemática y meta-análisis. **Método.** Se llevó a cabo una búsqueda de estudios hasta el 15 de enero de 2022 en PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO, TESIUNAM, con las siguientes palabras clave y estrategia: ("COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "CORONAVIRUS") AND ("Diabetes Mellitus, Type 2" OR "DM2") AND ("Mortality" OR "risk" OR "predisposition" OR "Morbidity") acorde con recomendaciones de PRISMA. Para el meta-análisis se utilizó el software RevMan v5.4. **Resultados.** Se encontraron 779 estudios, de los cuales, 13 cumplieron con los criterios de elegibilidad para la revisión sistemática y meta-análisis. Se encontró que la DM2 es un factor de riesgo significativo de muerte por COVID-19 (OR= 2.57, IC 95 %: 1.15 – 5.74, p=0.02). Asimismo, después de realizar un análisis de sensibilidad el riesgo se incrementó a una OR= 3.21 (IC 95 %: 1.59 – 6.50, p =0.001). **Conclusión.** La diabetes mellitus tipo 2, constituye un factor de riesgo de letalidad, clínicamente significativo, lo cual debe ser considerado, para un tratamiento diferenciado.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV 2, coronavirus, diabetes mellitus tipo 2, letalidad, revisión sistemática.

ABSTRACT

Introduction. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has become a public health problem worldwide, especially due to high incidence and lethality rates. In this regard, one of the risk factors for poor prognosis and higher mortality due to COVID-19 is type 2 diabetes mellitus (DM2). In this context, considering that COVID-19 is an emerging disease, it is necessary to have a synthesis of knowledge, which should be updated and consider different analysis criteria. **Objective.** To present a synthesis of knowledge on the relationship of type 2 diabetes as a risk factor for COVID-19 mortality in adults, through a systematic review and meta-analysis. **Method.** A search for studies was conducted until January 15, 2022 in PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO, TESIUNAM, with the following keywords and strategy: ("COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "CORONAVIRUS") AND ("Diabetes Mellitus, Type 2" OR "DM2") AND ("Mortality" OR "risk" OR "predisposition" OR "Morbidity") according to PRISMA recommendations For the meta-analysis RevMan v5 software was used 4. **Results.** DM2 was found to be a significant risk factor for death from COVID-19 (OR= 2.57, 95% CI: 1.15 – 5.74, p=0.02). Likewise, after performing a sensitivity analysis, the risk increased to an OR= 3.21 (95% CI: 1.59 – 6.50, p =0.001). **Conclusion.** Type 2 diabetes mellitus constitutes a clinically significant risk factor for lethality, which should be considered for a differentiated treatment.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV 2, coronavirus, type 2 diabetes mellitus, case fatality, systematic review.

Correspondencia: Víctor Manuel Mendoza-Núñez

E.mail: mendovic@unam.mx

Artículo recibido: 3 de mayo de 2022

Artículo aceptado: 7 de julio de 2022

Ceja-Rangel D, Mendoza-Núñez VM. Diabetes tipo 2 como factor de riesgo de mortalidad por COVID-19 en adultos. Una revisión sistemática y meta-análisis. *CyRS*. 2022; 4(2): 11-30. <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.2.2>



INTRODUCCIÓN

El coronavirus SARS-CoV-2 es el agente que causa la enfermedad denominada COVID-19, esta enfermedad fue detectada por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019 y posteriormente se extendió por todo el mundo, provocando millones de contagios y muertes. SARS-CoV-2 es un virus que contiene un genoma de ARN de cadena sencilla. En los seres humanos, la ruta principal de transmisión del SARS-CoV-2 es a través de gotitas respiratorias portadoras de virus. Por lo general, los pacientes con COVID-19 desarrollan síntomas entre cinco y seis días después de la infección.¹⁻³

La sintomatología clínica de la COVID-19 es diversa, integrando el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), edema pulmonar, neumonía, lesión renal aguda (LRA) e insuficiencia orgánica múltiple; no obstante, gran parte de los individuos muestran signos leves o se encuentran sin estos.⁴

Los casos graves infectados por SARS-CoV-2 progresan a síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple, que conducen a la muerte en algunos pacientes. En este sentido, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la segunda comorbilidad más frecuente, después de la enfermedad cardiovascular, de pacientes adultos hospitalizados que murieron por COVID-19 en Wuhan, China.⁵

La DM2 es una enfermedad caracterizada por hiperglicemia, debido a una falta o disminución relativa en la secreción de insulina por las células beta del páncreas. La fisiopatología se caracteriza por un proceso complejo de alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, como resultado de la disminución y resistencia de insulina.⁶ La DM2 frecuentemente se asocia con obesidad, incrementado la resistencia a la insulina, acompañada de un proceso inflamatorio crónico y estrés oxidante. La sintomatología clásica de la DM2 es la presencia de poliuria, polidipsia, pérdida de peso, deshidratación y, en algunos casos cetoacidosis como inicio de la enfermedad, a lo cual hay que agregar el rápido deterioro del estado general, que requiere el uso de insulina como tratamien-

to inicial a fin de revertir dicho deterioro, aunque algunos pacientes pueden cursar asintomáticos en la etapa incipiente de la enfermedad.⁷

Un número creciente de estudios ha demostrado que la DM2 es un factor de riesgo significativo para la letalidad de una amplia gama de infecciones, incluyendo la COVID-19. Al respecto, existen varias publicaciones que revelan que la DM2 es una de las comorbilidades más frecuente vinculada con la letalidad por COVID-19 en adultos,⁸ pero no existen revisiones sistemáticas y metaanálisis que permitan precisar la magnitud del riesgo de letalidad en pacientes con la COVID-19 asociado a DM2.

En este marco, el propósito de este estudio es presentar una síntesis del conocimiento sobre la relación de la DM2 como factor de riesgo de mortalidad en pacientes adultos con COVID-19, a través de una revisión sistemática y metaanálisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática, acorde con la metodología establecida por PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis) (Apéndice A).

La pregunta de investigación se formuló conforme al acrónimo PEO, (Población, exposición, y resultado), donde: P, pacientes adultos diagnosticados con COVID-19; E, diabetes mellitus tipo 2; O, mayor mortalidad. La búsqueda de artículos se realizó en las siguientes plataformas de artículos científicos: *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *LILACS*, *SciELO*, *TESIUNAM*, con las siguientes palabras clave y estrategia: (“COVID-19” OR “SARS-CoV-2” OR “CORONAVIRUS”) AND (“Diabetes Mellitus, Type 2” OR “DM2”) AND (“Mortality” OR “risk” OR “pre-disposition” OR “Morbidity”) se seleccionaron estudios publicados hasta el 15 de enero de 2022.

Criterios y Selección de Estudios

Se incluyeron estudios en español e inglés, en los cuales, se comparó la mortalidad por COVID-19 según la presencia o ausencia de DM2,

estudios de cohorte y transversales analíticos, estudios que reportaran mortalidad en pacientes con DM2 ingresados al hospital por COVID-19.

Se excluyeron del estudio los artículos de casos clínicos, estudios cualitativos, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y meta-análisis, cartas al editor.

Proceso de Selección de Estudios

Todos los estudios fueron analizados considerando los siguientes datos: 1) autores, 2) año de publicación, 3) población de estudio, 4) tamaño de la muestra, 4) tipo, de diabetes, mortalidad en pacientes con COVID-19 y 5) resultados.

Evaluación de Resultados

Esta revisión sistemática, se enfocó en el análisis de la tasa de mortalidad en pacientes con COVID-19 con DM2.

Para esta evaluación, se consideró el total de pacientes que ingresaron a hospitalización por COVID-19 reportados en todos los estudios, de esa población, se tomó en cuenta la prevalencia de diabetes tipo 2, y se comparó el total de muertes asociado a DM2 versus el total de muertes de quienes no tenían dicha comorbilidad.

Riesgo de Sesgos

Se utilizó la escala de *Newcastle-Ottawa* (NOS) para evaluar la calidad de los estudios de casos y controles (Cuadro 1).

Análisis Estadístico

Se llevó a cabo un meta-análisis de la frecuencia de mortalidad por COVID-19 en los grupos de pacientes con y sin DM2, para estimar razón de momios, "odds ratio" y "hazard ratio" (RM, OR, HR) en los estudios trasversales analíticos y riesgo relativo en los de cohorte (RR), considerando riesgo cuando $OR > 1$, y que el intervalo de confianza no incluyera el "1", $p < 0.05$, para lo cual se utilizó el software RevMan v5.4 de la colaboración Cochrane.

RESULTADOS

Siguiendo la estrategia de búsqueda antes señalada, se encontraron 779 estudios, en *PubMed* (n=200); *Scopus* (n=444); *Web of Science* (n=72); *LILACS* (n=10); *Cochrane* (n=46); *SciELO* (n=7). Después de eliminar duplicados, se revisó el título y resumen de 684 estudios, de los cuales se excluyeron 650, por lo que 34 fueron analizados de texto completo y 21 no cumplieron con los criterios de elegibilidad (Apendice B), por lo que fueron incluidos 13 estudios en la revisión sistemática y meta-análisis (Figura 1).

Características de los Estudios

El número total de pacientes con COVID-19 de los 13 estudios analizados suma $n=2,871,249$, con muestras desde $n=174$ hasta $n=61,414,470$, con edad promedio de 63 ± 3 años, el 56% eran hombres y 44% mujeres. En ocho de los artículos revisados, se observó que la DM2 es un factor de riesgo de letalidad en pacientes con COVID-19 tras ingreso hospitalario.^{11,14-19,22} En cinco estudios, además de la mortalidad asociada a DM2, se reportaron otras complicaciones, entre las que resaltan enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades cardiovasculares (Cuadro 2).^{12,13,20,22,23}

Prevalencia de DM2 en pacientes con COVID-19, sexo y edad.

En el cuadro 2, se muestra la evidencia de la DM2 como factor de riesgo para la mortalidad en pacientes diagnosticados con COVID-19, la edad de los pacientes corresponde a la edad adulta, respecto al sexo, los hombres fueron los más afectados. En cuanto a la prevalencia, en el estudio de Barron *et al.* (2020), se reportó que el 1.5% de los pacientes con COVID-19 padecía DM2, con edad media de 60 años, y el 55.9% eran hombres y 44.1% mujeres,¹¹ esto debido a que se trataba de un estudio transversal analítico. En dos estudios se portaron prevalencias menor al 40% y mayor al 30%.^{15,21} Asimismo, en cuatro estudios se reportó una prevalencia mayor al 20% y menor al 25%.^{15,19,21,24} Por otro lado, en cinco de los estudios revisados, se reportó una prevalencia menor al 20% pero mayor al 10%.^{1,14,16,18,20}



Cuadro 1. Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios

Estudio	Selección			Comparabilidad		Desenlace (Outcome)		TOTAL	
	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Comprobación de la exposición	Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio	Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	Evaluación del resultado	¿El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran los resultados?		Adecuación del seguimiento de cohortes
Barron <i>et al.</i> (2020)	0	1	1	1	1	1	1	1	7
Khalili <i>et al.</i> (2021)	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Guo <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	1	1	0	1	7
Zhu <i>et al.</i> (2020)	0	1	1	1	1	1	1	1	7
Vargas <i>et al.</i> (2021)	1	1	0	1	1	1	1	1	7
Wang <i>et al.</i> (2020)	0	1	1	1	1	1	1	1	7
Acharya <i>et al.</i> (2020)	0	1	1	1	1	1	1	1	7
Al-Ozairi <i>et al.</i> (2021)	0	1	1	1	2	1	0	1	7

Cuadro 1. Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios

Estudio	Selección				Comparabilidad		Desenlace (Outcome)		TOTAL
	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Comprobación de la exposición	Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio	Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	Evaluación del resultado	¿El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran los resultados?	Adecuación del seguimiento de cohortes	
Dennis <i>et al.</i> (2021)	0	1	1	1	2	1	1	1	8
Zhang <i>et al.</i> (2020)	0	1	1	1	2	1	1	1	8
Grasselli <i>et al.</i> (2020)	0	1	1	1	2	1	1	1	8
Seiglie <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Kim <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	1	1	0	1	8

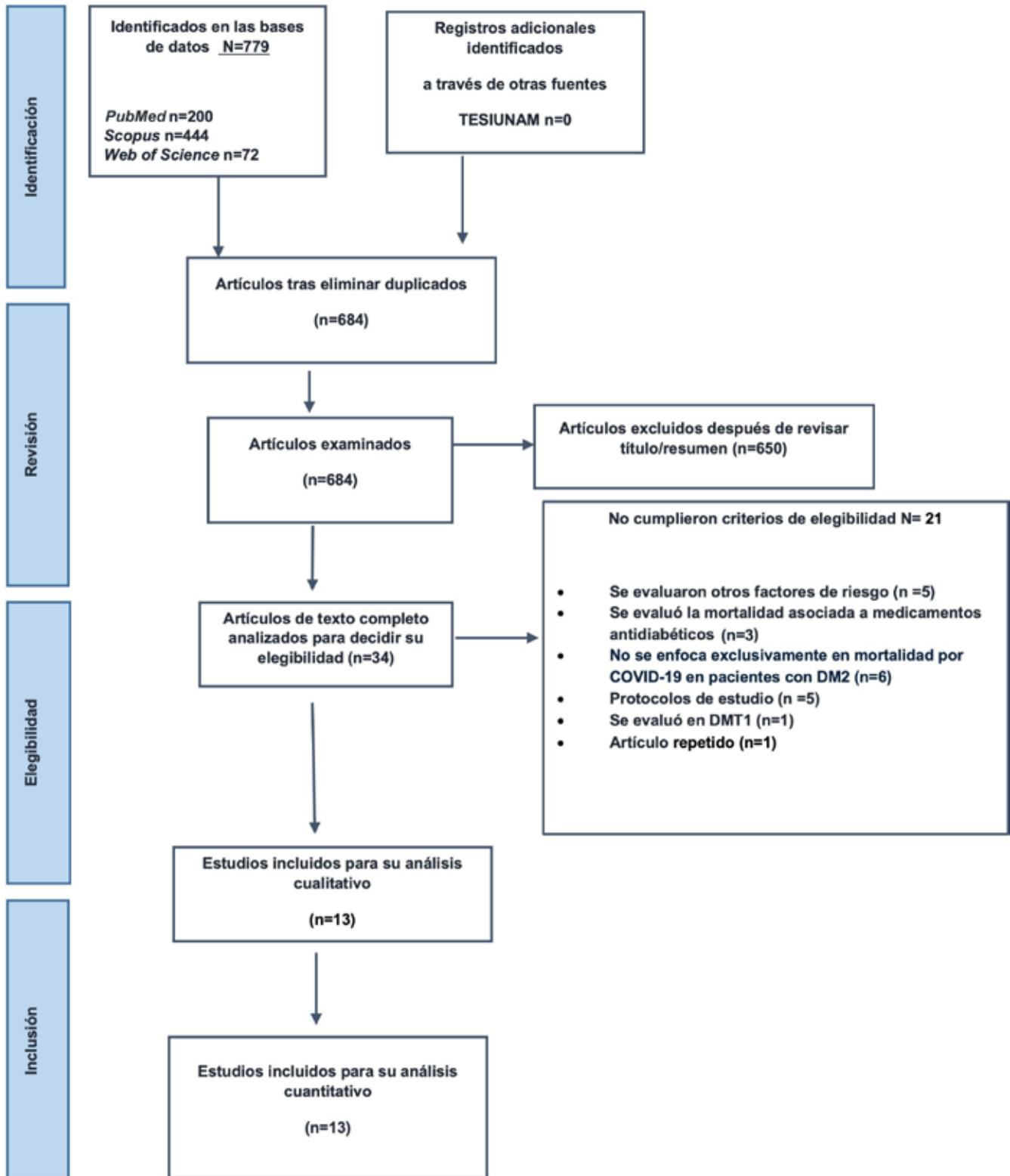


Figura 1. Diagrama de flujo de estudios incluidos en la revisión sistemática.

Cuadro 2. Evidencia de estudio de DM2 como factor de riesgo para la mortalidad en pacientes diagnosticados con Covid-19.

Autor	Diseño del estudio	País	Pacientes COVID-19	Pacientes con DM2	Edad (años)	Sexo	Total, de muertes	Mortalidad con DM2	Razón de posibilidades (OR, HR, RR) (IC95%)
Barron <i>et al.</i> (2020) ¹¹	Transversal analítico (población total)	Inglaterra	61,414,470	2,864,670	39 ≤ 80	M: 1601045 F: 1263615	23,698	7434 (0.26%)	OR= 2.03 (IC95 %, 1.97–2.09)
Khalili <i>et al.</i> (2021) ¹³	Cohorte prospectivo	Irán	254	127	65 ± 12	M: 71 F: 56	29	29 (22.8%)	RR= 1.53 [IC 95%, 0.90, 2.58]
Guo <i>et al.</i> (2020) ¹⁵	Cohorte retrospectivo	China	174	37	55 a 69	M: 20 F: 17	9	4 (16.5 %)	RR= 2.96 [IC 95%, 0.84, 10.48]
Zhu <i>et al.</i> (2020) ¹⁶	Cohorte retrospectivo y multicéntrico	China	7,337	952	18 a 75	M: 510 F: 442	246	74 (7.8%)	RR= 2.90 (IC 95 %, 2.21–3.81)
Vargas-Vázquez <i>et al.</i> (2021) ¹⁷	Cohorte prospectiva	México	317	159	47 a 64	M: 76 F: 33	81	52 (32.7%)	HR= 1.65(IC95%, 1.320–2.073)
Wang <i>et al.</i> (2020) ¹	Cohorte retrospectivo	China	663	67	60 a 74	M: 42 F: 25	25	3 (4.5%)	RR=3.27 (IC 95%,1.02-9)
Acharya <i>et al.</i> (2020) ¹⁸	Transversal analítico	Corea del Sur	324	55	69.8 ± 13.5	M: 20 F: 35	24	11 (20%)	OR=0.892 (IC95%, 0.351–2.265)
Al-Ozairi <i>et al.</i> (2021) ¹⁹	Cohorte retrospectivo	Kuwait	5333	668	58.8 ± 13.4	M: 507 F: 161	244	131 (19.6%)	OR= 1.70 (IC 95%, 1.23- 2.34)

Abreviaturas: OR, odds ratio, HR, hazard ratio, RR, riesgo relativo, IC, intervalo de confianza



Cuadro 2. Evidencia de estudio de DM2 como factor de riesgo para la mortalidad en pacientes diagnosticados con Covid-19.

Autor	Diseño del estudio	País	Pacientes COVID-19	Pacientes con DM2	Edad (años)	Sexo	Total, de muertes	Mortalidad con DM2	Razón de posibilidades (OR, HR, RR) (IC95%)
Dennis <i>et al.</i> (2021) ²⁰	Cohorte retrospectivo	Inglaterra	19,256	3524	67 ± 14.1	M: 2281 F: 1243	5,077	1223 (34.7%)	HR= 1.23 (IC95%, 1.14-1.32)
Zhang <i>et al.</i> (2020) ²¹	Cohorte retrospectivo	China	258	63	57 a 71	M: 38 F: 25	15	7 (11.1%)	HR = 3.64 (IC95 %, 1.09-12.21)
Grasselli <i>et al.</i> (2020) ²²	Cohorte retrospectivo	Italia	3988	514	56 a 69	M: 411 F: 103	1926	99 (19.3%)	HR= 1.18 (IC 95%, 1.01-1.39)
Seiglie <i>et al.</i> (2020) ²³	Cohorte retrospectivo	Estados Unidos	450	178	66.7 ± 14.2	M: 110 F: 68	49	28 (15.9%)	OR= 2.02 (IC95%, 1.01-4.03)
Kim <i>et al.</i> (2020) ²⁴	Transversal analítico	Corea del sur	1082	235	68.3 ± 11.9	M: 106 F: 129	85	44 (18.7%)	OR= 2.40 (IC95%, 1.38 a 4.15)

Abreviaturas: OR, odds ratio, HR, hazard ratio, RR, riesgo relativo, IC, intervalo de confianza

DM2 como Factor de Riesgo de Muerte por COVID-19

En un estudio de población total en Inglaterra,¹¹ se evaluaron los riesgos de muerte hospitalaria por COVID-19, de la población total, el 4.7% de los pacientes tenía el diagnóstico de DM 2 y reportó una letalidad por COVID-19 de RM= 2.03 (IC95%, 1.97–2.09, $p < 0.05$). En otro estudio realizado en China,¹⁴ se llevó a cabo una comparación de riesgo de fallecimiento por COVID-19 en sujetos con DM2, observando una HR =2.90 (IC95%, 2.21–3.81; $p < 0.001$). Por otra parte, en estudios realizados en distintos países, coinciden que la DM2 está asociada significativamente con la mortalidad hospitalaria por COVID-19.^{1,15-22}

Mortalidad en pacientes con DM2 diagnosticados con COVID-19

En el estudio llevado a cabo por Barron *et al.* (2020), en el que se incluyó a toda la población de Inglaterra, para evaluar los riesgos de muerte hospitalaria por COVID-19, los resultados de este análisis nacional muestran que la diabetes tipo 1 y tipo 2 se asociaron de forma independiente con un aumento significativo de las probabilidades de muerte, del total de pacientes que ingresaron al hospital por COVID-19, 2,864,670 de personas tenían DM2, de las cuales fallecieron 7434 pacientes, obteniendo una tasa de mortalidad del 0.26%.¹¹ Asimismo, en Corea del Sur se realizó un estudio de 324 pacientes, 55 (16.97%) tenían DM2, en este estudio, la tasa de mortalidad fue mucho mayor entre las personas con DM2 (20.0% vs. 4.8 %, $p < 0.001$).¹⁸ De igual manera, en un estudio cohorte retrospectivo que utilizó datos de un hospital central que atendió a todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 en Kuwait, reportaron a 668 pacientes con DM2, de los cuales fallecieron 131 (19.6%) a causa de la infección por SARS-CoV-2.¹⁷ En Inglaterra, se observó que los pacientes con DM2, tenían más probabilidades de morir, ya que de los 3,524 pacientes hospitalizados por COVID-19, fallecieron 1223 (34.7%).¹⁸ Asimismo, en una investigación en China, se revisó retrospectivamente a 258 pacientes hospitalizados consecutivamente con COVID-19 con

o sin DM2, de los 258 pacientes hospitalizados, 63 padecían DM2 y de esos, fallecieron siete pacientes (11.1 % vs. a 4.1 %, $p < 0.05$) siendo mayor la mortalidad por COVID-19 en pacientes con DM2.¹⁹ Por otro lado, en un estudio en Italia, se incluyeron a 514 pacientes críticos con COVID-19 y con DM2 preexistente, se registraron 99 fallecimientos, reportando una mortalidad del 19.3%, se considera la DM2 como un elemento de riesgo en muerte por COVID-19.²⁰ Asimismo, con información del registro de datos COVID-19 del Hospital General de Massachusetts (MGH), se encontró que la proporción de defunciones era mayor en los pacientes con DM2, frente a los pacientes sin diabetes, (15.9 % vs. 7.9 %, $P < 0.01$).²¹ En otro estudio realizado en Corea del Sur, se comparó la mortalidad por COVID-19 de pacientes con y sin DM2, se encontró que los pacientes con DM2 tenían mayor mortalidad (OR = 2.4, IC95%, 1.38-4.11, $p < 0.05$).²²

Por otro lado, se revisaron otros estudios que igualmente consideran que la DM2 es un factor de riesgo para la muerte por infección de COVID-19; sin embargo, reportaron que no encuentran asociación entre la DM2 y la muerte por COVID-19, tal es el caso del estudio de Khalili *et al.* (2021), realizado en Irán, en el que se llevó a cabo la comparación de dos grupos de pacientes, con y sin DM2 que ingresaron al hospital por COVID-19 y se observó que la mortalidad fue mayor en el grupo con DM2 (22.8% vs. 15.0%) aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.109$).¹² Asimismo, en otro estudio realizado en China, se señala que la DM2 debe considerarse como un factor de riesgo para mal pronóstico de COVID-19, sin embargo, la mortalidad en este estudio, tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas (10.8%; $p = 0.185$).¹³ En otra investigación, también realizada en China, se observó que, durante el período de seguimiento de 28 días a partir de la admisión, la tasa de mortalidad hospitalaria en los sujetos de estudio fue significativamente mayor en pacientes con DM2 preexistente en relación con las personas no diabéticas (7.8 % vs. 2.7 %; $p < 0,001$).¹⁴ En este mismo orden de ideas, en otro estudio también realizado en China, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la



mortalidad en pacientes con y sin DM2 (4.5 % frente a 3.7 %; $p = 0.732$).¹

Meta-análisis

En la Figura 2, se muestra el meta-análisis con un total de 61,453,906 pacientes, 58,582,657 con diagnóstico previo de DM2 y 2,870,735 sin DM2. Entre los pacientes con DM2, 22,388 (0.035 %) fallecieron a causa de COVID-19 grave en comparación con 9,131 (0.038%) de los pacientes sin DM2, OR= 2.57 (IC 95 %: 1.15 – 5.74, $p=0.02$); $I^2 = 100\%$.

Análisis de sensibilidad

En la Figura 2.a. presenta el análisis de sensibilidad excluyendo el estudio de Graselli *et al.* (2020), obteniendo un OR= 3.21 (IC95%, 1.59 – 6.50, $p=0.001$) con una $I^2 = 99\%$. Este estudio se excluyó, debido a que el objetivo principal era evaluar los factores de riesgo independientes asociados con la mortalidad de pacientes con COVID-19 que requieren tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos, y aunque en el estudio uno de los factores de riesgo era la DM2, también se consideraron otros factores como cardiopatías, hipertensión etc., por lo que los datos registrados no eran propiamente comparables entre dos grupos (con DM2 o sin DM2). De esta manera, se puede observar que existe una fuerte correlación entre la DM2 y la mortalidad por COVID-19.

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática y meta-análisis sintetiza la evidencia de la relación entre la DM2 y la mortalidad por COVID-19. Nueve de los quince estudios revisados, concluyen que la DM2, se asocia significativamente con la mortalidad hospitalaria por COVID-19. En cuanto a las complicaciones, todos los artículos llegan a la conclusión de que los pacientes que padecían DM2 tuvieron una evolución clínica con complicaciones y alta letalidad por COVID-19, independientemente de la edad o de la presencia de otras comorbilidades, sin embargo, se considera que la edad puede ser un factor que igualmente tenga relación con la letalidad por

COVID-19, pues los estudios revisados, han informado que una edad de >60 años es un predictor importante de la gravedad de la enfermedad y la mortalidad entre los pacientes diabéticos con COVID-19.^{11,16,19,22-24} Algunos estudios han reportado que los pacientes con COVID-19 de ≥ 70 años tienen mayor riesgo de complicaciones y mortalidad que los más jóvenes.^{25,26} Al respecto, en un estudio de modelado se estimó que el 20% de los pacientes de 70 años o más con COVID-19 eran graves y requerían hospitalización, mientras que solo <1% de los menores de 20 años la necesitaban tratamiento hospitalario.²⁵

Por otro lado, en cuatro de los estudios revisados, no se consideró a la DM2 factor de riesgo para la mortalidad por COVID-19, debido a que los datos son escasos para dicho análisis;^{1,13,15,21} sin embargo, señalan que esta comorbilidad es directamente relacionada con la gravedad y un mal pronóstico en la enfermedad causada por SARS-CoV-2,²³ los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 con DM2, son más graves en los pacientes con diagnóstico de DM2, y son más propensos a que progrese hacia un peor pronóstico. Por lo tanto, la DM2 podría ser considerada como un factor de riesgo para el desenlace del SARS-CoV-2, por lo que se debe prestar una atención más intensiva a los pacientes con diabetes, en caso de deterioro rápido.¹⁵

Es importante señalar que solo en uno de los artículos revisados (Khalili *et al.* 2021), se reporta que la DM2 no está asociada con un aumento estadísticamente significativo en la mortalidad por la COVID-19. Sin embargo, también coincide en que los pacientes con DM2 tenían más graves neumonía y un curso más severo de la enfermedad; estos pacientes tenían una menor saturación de oxígeno y una mayor frecuencia respiratoria al ingreso en comparación con el grupo control.¹² Por otro lado, en el estudio de Zhu *et al.* (2020), se reportaron la DM2 y el nivel de glucosa en sangre no controlado como factores de riesgo para la mortalidad en COVID-19, sin embargo, en este estudio retrospectivo, los pacientes con DM2 tenían diferentes edades, y los pacientes no fueron pareados por edad y sexo con un grupo de control de pacientes sin diabetes.¹⁴ Además, en el cuadro 2,

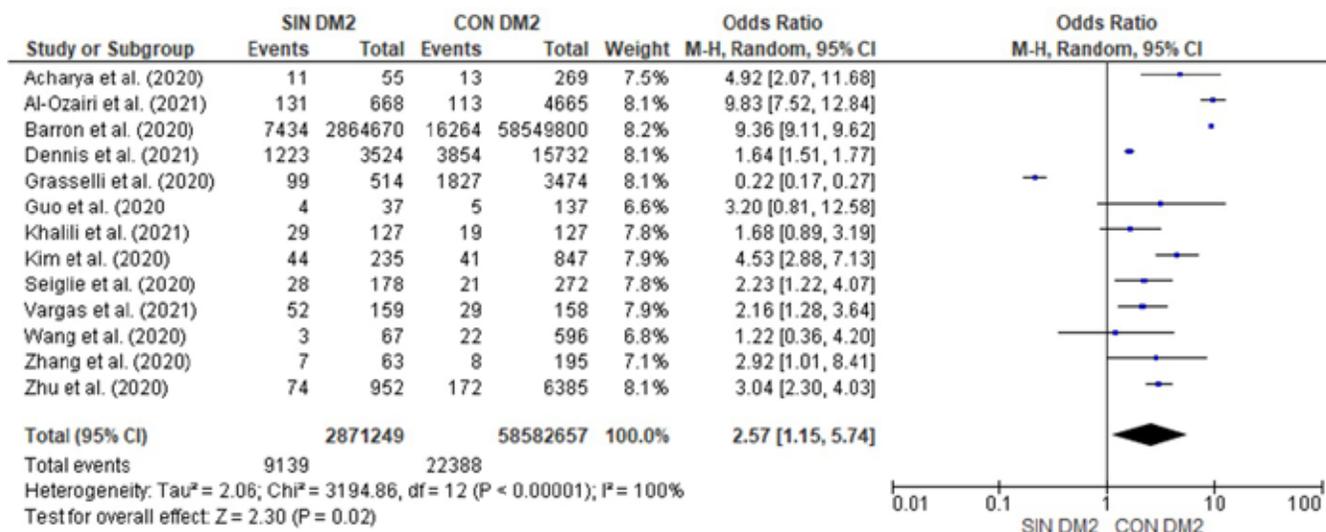


Figura 2. Metaanálisis sobre la comparación de la mortalidad en grupos con DM2 y sin DM2 entre los pacientes diagnosticados con COVID-19.

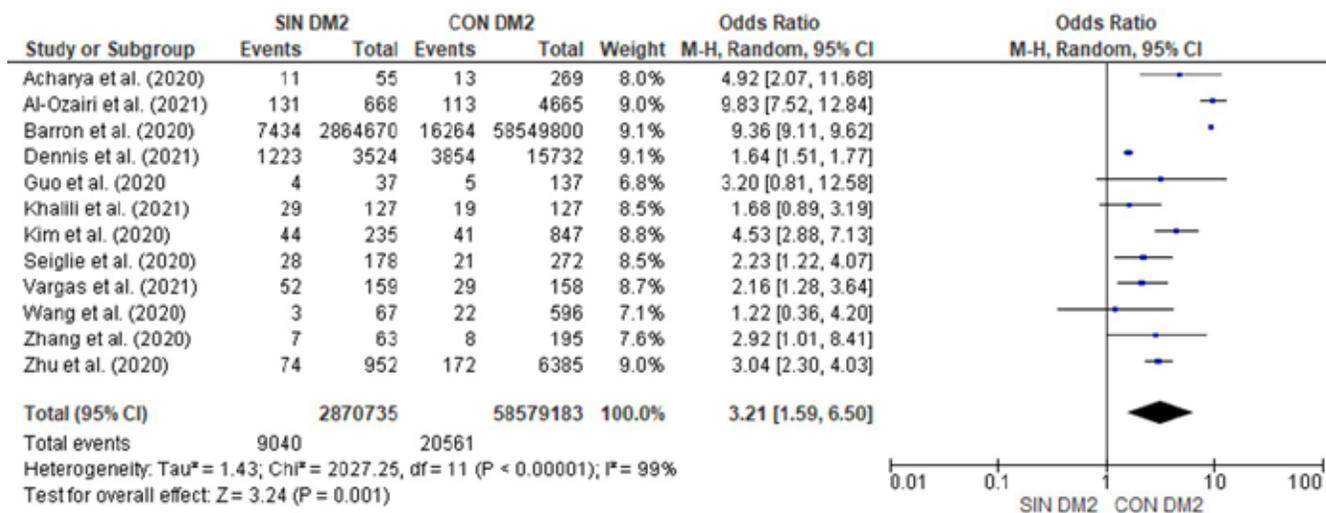


Figura 2.a. Análisis de sensibilidad excluyendo el estudio de Graselli *et al.* (2020).



se puede observar que los tamaños de muestra en los 2 grupos fueron considerablemente diferentes, en comparación con el estudio de Khalili *et al.* (2021), en donde los individuos con o sin diabetes están en una proporción de 1:1, sin diferencias en las distribuciones de edad y sexo tan notables.¹²

Entre las limitaciones más importantes de esta revisión sistemática y meta-análisis, es la alta heterogeneidad de los estudios. Asimismo, el protocolo no fue registrado en PROSPERO. Por tal motivo, es necesario llevar a cabo más estudios, para precisar la magnitud del riesgo de letalidad de la COVID-19 en sujetos con DM2, considerando los otros factores señalados con el envejecimiento, la polipatología y las condiciones socioculturales precarias.

CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos sugieren que la DM2 es un factor de riesgo significativo de letalidad por COVID-19, concluyendo que los sujetos con DM2 tienen un riesgo de letalidad de hasta 2.4 veces, sin embargo, es necesario llevar a cabo más estudios en el que se considere un análisis multivariado.

AGRADECIMIENTOS

El estudio se llevó a cabo con el apoyo financiero de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, proyecto PAPIME PE203421. También agradecemos la asesoría metodológica de la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM.

REFERENCIAS

1. Wang X, Liu Z, Li J, Zhang J, Tian S, Lu S, et al. Impacts of type 2 diabetes on disease severity, therapeutic effect, and mortality of patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):4219–4229.

2. Khalili S, Moradi O, Kharazmi AB, Raoufi M, Sistanizad M, Shariat M. Comparison of mortality rate and severity of pulmonary involvement in Coronavirus disease-2019 adult patients with and without type 2 diabetes: A cohort study. *Can J Diabetes.* 2022;45(6):524–530.

3. Lim S, Bae JH, Kwon H-S, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):11–30.

4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513.

5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242.

6. Estrada Vaillant A, Hernández Hernández R, Izada Carnesoltas L T, González Gil A, Quiñones Cabrera D, Cabrera Dorta T. Características clínico-epidemiológicas de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el Policlínico Milanes. Municipio Matanzas. *Rev Médica Electrón.* 2017;39(5):1084–1093.

7. Calagua Q M, Falen B J, Del Águila C, Lama R, Rojas M I. Características clínicas y bioquímicas de la diabetes mellitus tipo 2 (DMt2) en el Instituto Nacional de Salud del Niño. *An Fac Med (Lima, Peru: 1990).* 2012;73(2): 141–146

8. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab.* 2020;39(101044):101044. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101044.

9. Holly JMP, Biernacka K, Maskell N, Perks CM. Obesity, diabetes and COVID-19: An infectious

disease spreading from the East collides with the consequences of an unhealthy Western lifestyle. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:582870. doi: 10.3389/fendo.2020.582870.

10. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losós M, Tugwell PL. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: The Ottawa Hospital Research Institute. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [consultado el 14 de enero de 2022].

11. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):813–822.

12. Khalili S, Moradi O, Kharazmi AB, Raoufi M, Sistanizad M, Shariat M. Comparison of mortality rate and severity of pulmonary involvement in Coronavirus disease-2019 adult patients with and without type 2 diabetes: A cohort study. *Can J Diabetes*. 2021;45(6):524–530.

13. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;e3319. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233013/>

14. Zhu L, She Z-G, Cheng X, Qin J-J, Zhang X-J, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(6):1068-1077.

15. Vargas-Vázquez A, Bello-Chavolla OY, Ortiz-Brizuela E, Campos-Muñoz A, Mehta R, Villanueva-Reza M, et al. Impact of undiagnosed type 2 diabetes and pre-diabetes on severity and mortality for SARS-CoV-2 infection. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e002026. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002026>

16. Acharya D, Lee K, Lee DS, Lee YS, Moon S-S. Mortality rate and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients with diabetes. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(3):338. doi: 10.3390/healthcare8030338. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9032/8/3/338>

17. Al-Ozairi E, Brown R, Hamdan Y, Alabdullah L, Voase N, Al Kandari J, et al. Risk of mortality among inpatients with COVID-19 and type 2 diabetes: National data from Kuwait. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(4):e00287. <http://dx.doi.org/10.1002/edm2.287>

18. Dennis JM, Mateen BA, Sonabend R, Thomas NJ, Patel KA, Hattersley AT, et al. Type 2 diabetes and COVID-19-related mortality in the critical care setting: A national cohort study in England, March-July 2020. *Diabetes Care*. 2021;44(1):50–57.

19. Zhang Y, Cui Y, Shen M, Zhang J, Liu B, Dai M, et al. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;165(108227):108227. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108227.

20. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345–1355. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>

21. Seiglie J, Platt J, Cromer SJ, Bunda B, Foulkes AS, Bassett IV, et al. Diabetes as a risk factor for poor early outcomes in patients hospitalized with COVID-19. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2938–2944.

22. Kim MK, Jeon JH, Kim SW, Moon JS, Cho NH, Han E, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with moderate-to-severe Coronavirus disease 2019 infection and diabetes in Daegu, South Korea. *Diabetes Metab J*. 2020;44(4):602–613.



23. Mantovani A, Byrne CD, Zheng M-H, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(8):1236–1248.

24. Chung SM, Lee YY, Ha E, Yoon JS, Won KC, Lee HW, et al. The risk of diabetes on clinical outcomes in patients with Coronavirus disease 2019: A retrospective cohort study. *Diabetes Metab J.* 2020;44(3):405–413.

25. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(8):e1003–e1017. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30264-3.

26. Kang Y-J. Mortality rate of infection with COVID-19 in Korea from the perspective of underlying disease. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020;14(3):384–386.

Apéndice A.- Lista de verificación sobre el cumplimiento de criterios PRISMA 2009

Sección/ tema	Ítem #	Lista de ítems	Reportado en la página #
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	3-4
INTRODUCCIÓN			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	3
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	4
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	6-7
Criterios de admisibilidad	6	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	6-7
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	6
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	6



Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009

Sección/ tema	Ítem #	Lista de ítems	Reportado en la página #
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	6
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	6
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	6-7
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	6-7
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, coeficiente de riesgos, diferencia de medias).	6-7
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	NO SE CUMPLE
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	7
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron preespecificados.	NO SE CUMPLE
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	7

Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009

Sección/ tema	Ítem #	Lista de ítems	Reportado en la página #
Características de los estudios	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	8
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot.	8
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	11-12
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	-
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	-
DISCUSIÓN			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	12-15
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	12-13
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	15
FINANCIAMIENTO			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	15

Nota: el número de las páginas señaladas corresponden al del manuscrito original sometido a la revista.



Apéndice B. Estudios revisados de texto completo excluidos

Referencia	Razón de exclusión
1. Milionis C, Milioni SO. A brief analysis and hypotheses about the risk of COVID-19 for people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. <i>J Diabetes Metab Disord</i> . 2020 19(2):2035–2039.	El artículo menciona que las personas con DM2 tienen más probabilidades de desarrollar síntomas graves de COVID-19, sin embargo, no hace mención de los riesgos de mortalidad.
2. Tian Z, Heald AH, Stedman M, Fachim H, Livingston M, Gibson M, et al. Age of people with type 2 diabetes and the risk of dying following SARS-CoV-2 infection. <i>Int J Clin Pract</i> . 2021;75(8):e14053. http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.14053	Este análisis destaca el hecho de que la edad supera muchos otros factores en personas con DM2 en relación con la mortalidad por COVID-19.
3. Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19 patients with diabetes in Wuhan, China: A two-center, retrospective study. <i>Diabetes Care</i> . 2020;43(7):1382–1391.	El estudio menciona que además de la DM2, la edad avanzada y la hipertensión comórbida pueden ser factores que influyen en la muerte hospitalaria de los pacientes con diabetes infectados con SARS-CoV-2
4. Maddaloni E, D'Onofrio L, Alessandri F, Mignogna C, Leto G, Coraggio L, et al. Clinical features of patients with type 2 diabetes with and without Covid-19: A case control study (CoViDiab I). <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2020;169(108454):108454. http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108454	Todos los sujetos tenían DM2, la diferencia es que unos sí tenían COVID-19 y otros no.
5. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. <i>Clin Investig Arterioscler</i> . 2021;33(3):151–157.	Protocolo de estudio
6. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2020;8(9):782–792.	Protocolo de estudio
7. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, Smith TJ, LeSturgeon LM, Jaser SS, et al. COVID-19 severity is tripled in the diabetes community: A prospective analysis of the pandemic's impact in type 1 and type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2021;44(2):526–532.	Cuantifica el riesgo de hospitalización relacionada con la enfermedad COVID-19 y la gravedad de la enfermedad en la diabetes tipo 1.
8. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. <i>PLoS One</i> . 2020;15(11):e0241955. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241955	Identifica factores pronósticos que puedan ser utilizados en la toma de decisiones relacionadas con el cuidado de pacientes infectados con COVID-19.
9. Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. <i>J Diabetes</i> . 2020;12(12):895–908.	Protocolo de estudio

Apéndice B. Estudios revisados de texto completo excluidos

Referencia	Razón de exclusión
10. Hadjadj S, Wargny M. Glucose-lowering treatments and COVID-19 mortality in T2DM. <i>Nat Rev Endocrinol.</i> 2021;17(7):387–388.	Se evaluó la mortalidad asociada a medicamentos antidiabéticos
11. Peña JE la, Rascón-Pacheco RA, Ascencio-Montiel I de J, González-Figueroa E, Fernández-Gárate JE, Medina-Gómez OS, et al. Hypertension, diabetes and obesity, major risk factors for death in patients with COVID-19 in Mexico. <i>Arch Med Res.</i> 2021;52(4):443–449.	No se enfoca exclusivamente en mortalidad por COVID-19 en pacientes con DM2, describe las principales características clínicas de la COVID-19 en la principal institución de seguridad social de México, así como la contribución de las comorbilidades crónicas y la fracción atribuible poblacional relacionada con ellas.
12. Lisco G, De Tullio A, Giagulli VA, Guastamacchia E, De Pergola G, Triggiani V. Hypothesized mechanisms explaining poor prognosis in type 2 diabetes patients with COVID-19: a review. <i>Endocrine.</i> 2020;70(3):441–453.	Se trata de una revisión de los principales mecanismos relevantes que posiblemente contribuyan a empeorar el curso clínico de COVID-19 en DM2.
13. Carr MJ, Wright AK, Leelarathna L, Thabit H, Milne N, Kanumilli N, et al. Impact of COVID-19 on diagnoses, monitoring, and mortality in people with type 2 diabetes in the UK. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2021;9(7):413–415.	No se enfoca exclusivamente en mortalidad por COVID-19 en pacientes con DM2
14. Pérez-Belmonte LM, Torres-Peña JD, López-Carmona MD, Ayala-Gutiérrez MM, Fuentes-Jiménez F, Huerta LJ, et al. Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study. <i>BMC Med.</i> 2020;18(1):359. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12916-020-01832-2	Se evaluó la mortalidad asociada a medicamentos antidiabéticos, se examina la asociación entre la muerte intrahospitalaria y cada fármaco hipoglucemiante domiciliario de rutina tanto individualmente como en combinación con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ingresados por COVID-19.
15. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, Bakhai C, Barron E, Holman N, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2021;9(5):293–303.	Se evaluó la mortalidad asociada a medicamentos antidiabéticos
16. Obukhov AG, Stevens BR, Prasad R, Li Calzi S, Boulton ME, Raizada MK, et al. SARS-CoV-2 infections and ACE2: Clinical outcomes linked with increased morbidity and mortality in individuals with diabetes. <i>Diabetes</i> 2020;69(9):1875–1886.	Protocolo de estudio

Apéndice B. Estudios revisados de texto completo excluidos

Referencia	Razón de exclusión
<p>17. Woolcott OO, Castilla-Bancayán JP. The effect of age on the association between diabetes and mortality in adult patients with COVID-19 in Mexico. <i>Sci Rep.</i> 2021;11(1):8386. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-88014-z</p>	<p>No se enfoca exclusivamente en mortalidad por COVID-19 en pacientes con DM2, se determina el efecto de la edad en la asociación entre diabetes y mortalidad en pacientes con COVID-19</p>
<p>18. Soeroto AY, Soetedjo NN, Purwiga A, Santoso P, Kulsum ID, Suryadinata H, et al. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Metab Syndr.</i> 2020;14(6):1897–1904.</p>	<p>Estudia la asociación y el riesgo de aumento del IMC y obesidad con un mal resultado compuesto en pacientes adultos con COVID-19.</p>
<p>19. Pinto LC, Bertoluci MC. Type 2 diabetes as a major risk factor for COVID-19 severity: a meta-analysis. <i>Arch Endocrinol Metab.</i> 2020;64(3):199–200.</p>	<p>Se evaluaron otros factores de riesgo</p>
<p>20. Kabootari M, Habibi Tirtashi R, Hasheminia M, Bozorgmanesh M, Khalili D, Akbari H, et al. Clinical features, risk factors and a prediction model for in-hospital mortality among diabetic patients infected with COVID-19: data from a referral centre in Iran. <i>Public Health.</i> 2022;202:84–92.</p>	<p>Considera otros factores a los que les atribuye el riesgo de mortalidad y no precisamente a la diabetes mellitus tipo 2, pues en este estudio toman en cuenta 11 variables, los cuales si están presentes en un paciente con DM2 se considera con mayor riesgo que si no los tienen.</p>
<p>21. Sourij H, Aziz F, Bräuer A, Ciardi C, Clodi M, Fasching P, et al. COVID-19 fatality prediction in people with diabetes and prediabetes using a simple score upon hospital admission. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2021;23(2):589–598.</p>	<p>Sus dos grupos de comparación eran diabéticos y pre diabéticos, por lo tanto, los datos no eran adecuados para este estudio, pues en el presente, se compara pacientes con DM2 y sin diabetes</p>



Revisión

Eficacia de sofosbuvir/ledipasvir en comparación con la combinación sofosbuvir, peginterferón y ribavirina sobre la respuesta viral sostenida en adultos con hepatitis C. Revisión sistemática y meta-análisis

Efficacy of sofosbuvir/ledipasvir compared to the combination of sofosbuvir, peginterferon, and ribavirin on sustained viral response in adults with hepatitis C. Systematic review and meta-analysis

María Fernanda Ramírez-Peniche¹ y Martha A. Sánchez-Rodríguez^{2*}

¹ Alumna del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM

² Profesora de carrera Titular C, carrera de QFB., Asesora del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM

RESUMEN

Antecedentes. En algunos estudios se ha reportado que el tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) para la hepatitis "C" tiene una respuesta viral sostenida (RVS) superior que la combinación de peginterferón (PEG) y ribavirina (RBV), sin embargo los estudios son escasos e inconsistentes, de ahí la relevancia de llevar a cabo un revisión sistemática y meta-análisis. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre la eficacia de sofosbuvir/ledipasvir en comparación con la combinación sofosbuvir, peginterferón y ribavirina sobre la respuesta viral sostenida en adultos con hepatitis C, a través de una revisión sistemática y meta-análisis. **Método.** Se llevó a cabo una búsqueda de estudios en las bases de datos "PubMed", "Scopus", "Web of Science", "LILACS" y "SciELO", acorde con los lineamientos de PRISMA; utilizando una estrategia PICO aplicada a ensayos clínicos. Se analizaron los estudios seleccionados hasta el 21 de octubre de 2021. Se llevó a cabo una evaluación de riesgo de sesgo y se realizó un meta-análisis con el software RevMan V5.4. **Resultados.** Un total de 818 artículos fueron identificados y 8 estudios cumplieron con los criterios de elegibilidad, para la revisión sistemática y 7 para el meta-análisis. En el análisis cuantitativo no se encontró diferencia entre la administración de la combinación sofosbuvir/ledipasvir con la administración de la intervención más ribavirina, interferón pegilado o ambos, diferencia de medias= 0.03 (IC95%: -0.03 a 0.09), con RVS mayor al 94%. **Conclusión.** Nuestros hallazgos sugieren que la combinación sofosbuvir/ledipasvir tiene una eficacia similar si se agrega ribavirina para el tratamiento del VHC genotipo 1, pues ambos regímenes dan RVS semejantes.

Palabras clave: VHC genotipo 1, Sovaldi, GS-7977, Virazole, Interferón pegilado, respuesta virológica sostenida.

ABSTRACT

Background. Some studies have reported that treatment with sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) for hepatitis "C" has a higher sustained viral response (SVR) than the combination of peginterferon (PEG) and ribavirin (RBV), however studies are scarce and inconsistent, hence the relevance of carrying out a systematic review and meta-analysis. **Objective.** To present a synthesis of knowledge on the efficacy of sofosbuvir/ledipasvir compared to the combination of sofosbuvir, peginterferon, and ribavirin on sustained viral response in adults with hepatitis C, through a systematic review and meta-analysis. **Method.** A search for studies was carried out in the "PubMed", "Scopus", "Web of Science", "LILACS" and "SciELO" databases, in accordance with the PRISMA guidelines; using a PICO strategy applied to clinical trials. Selected studies were analyzed up to October 21, 2021. A risk of bias assessment and meta-analysis were performed using RevMan V5.4 software. **Results.** A total of 818 articles were identified and 8 studies met eligibility criteria for the systematic review and 7 for the meta-analysis. In the quantitative analysis, no difference was found between the sofosbuvir/ledipasvir combination administration compared to the same combination plus ribavirin, pegylated interferon or both, mean difference=0.03 (95%CI: -0.03 to 0.09), with SVR greater than 94%. **Conclusion.** Our findings suggests that the sofosbuvir/ledipasvir combination has a similar efficacy if ribavirin is added for the treatment of HCV genotype 1, given that both treatments provide similar SVR.

Key words: HCV genotype 1, Sovaldi, GS-7977, Virazole, Pegylated Interferon, Sustained Virologic Response.

Correspondencia: Martha A. Sánchez-Rodríguez

E-mail: masanrod@comunidad.unam.mx

Artículo recibido: 15 de septiembre de 2022

Artículo aceptado: 20 de septiembre de 2022

Ramírez-Peniche MF, Sánchez-Rodríguez MA. Eficacia de sofosbuvir/ledipasvir en comparación con la combinación sofosbuvir, peginterferón y ribavirina en adultos con cirrosis hepática. Revisión sistemática y metaanálisis. *CyRS*. 2022; 4(2):31-50 <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.2.3>



INTRODUCCIÓN

La hepatitis C crónica se produce cuando el cuerpo no puede deshacerse del virus de la hepatitis C (VHC) produciendo infecciones que se vuelven crónicas. Cuando los pacientes no reciben tratamiento, puede evolucionar a cáncer de hígado o daño hepático grave generando insuficiencia hepática (el hígado deja de funcionar de manera correcta).¹

Entre los aproximadamente 71 millones de personas en el mundo con infección crónica por el VHC, alrededor del 46 % están infectados con el genotipo 1, el cual es más agresivo que los otros genotipos. Comparando a las personas que permanecieron VHC-ARN positivos, las que eliminan el virus espontáneamente tienen una mayor prevalencia del genotipo 1 y una menor probabilidad de ser VHC-ARN positivas, aunque presentan cambios histológicos hepáticos más severos.¹⁻³

El tratamiento clásico contra la hepatitis C consistía en la administración de interferón, con notables efectos adversos como fatiga, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, irritabilidad, insomnio, sarpullido, artralgia, tos, prurito, anemia, bronquitis, entre otros; en un gran sector de la población. Además, la respuesta virológica sostenida (ARN indetectable durante 12 o 24 semanas) estaba lejos de ser óptima (18-20%). Al adicionarle ribavirina al tratamiento anterior se obtuvieron mejores resultados (40-50%). Sin embargo, los efectos adversos no disminuyen y repercuten en el seguimiento del tratamiento, pues 3-5% de las suspensiones de la terapia se deben a éstos.⁴

Por otro lado, la implementación del tratamiento sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) ha demostrado la disminución de pacientes que presentan efectos adversos que imposibilitan la continuidad del tratamiento. Gracias a una mejor comprensión del ciclo vital del VHC se han podido desarrollar fármacos antivirales de acción directa (AAD), incluido el sofosbuvir (SOF); un inhibidor análogo de nucleótido de uridina de la polimerasa NS5B del VHC y ledipasvir (LDV); un inhibidor de la proteína NS5A codificada por el VHC, cuyo desarrollo se ha basado en lograr tasas de curación cercanas al 100% independientemente del genotipo del virus con buena tolerancia y biodisponibilidad. Se reporta que la combinación de SOF/LDV durante 12 o 24 semanas con o sin RBV ha mejorado la tasa de RVS hasta un 95-100%.⁵

En la actualidad, el propósito principal de los regímenes existentes utilizados para tratar el VHC genotipo 1 es la obtención de la mayor respuesta virológica sostenida y el menor número de efectos adversos. Intentando aclarar este aspecto, se han realizado unas revisiones sistemáticas que concluyen que la adición de Ribavirina al régimen combinado no cambia de manera significativa la tasa de respuesta virológica sostenida (RVS).⁶⁻⁸ Sin embargo, no hay información sobre el beneficio de la terapia combinada en pacientes con tratamiento previo. Por tal motivo, el objetivo del presente estudio es presentar una síntesis del conocimiento sobre la eficacia de sofosbuvir/ledipasvir en comparación con la combinación sofosbuvir, peginterferón y ribavirina sobre la respuesta viral sostenida en adultos con hepatitis C, a través de una revisión sistemática y meta-análisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

El estudio se llevó a cabo acorde con los lineamientos de PRISMA (del inglés, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), (Apéndice A).⁹ Para tal efecto, se realizó la búsqueda exhaustiva en las siguientes plataformas de artículos científicos: "PubMed", "Scopus", "Web of Science", "LILACS" y "SciELO". La búsqueda se realizó entre todos los artículos publicados desde el 28 de agosto de 2021 hasta el 21 de octubre de 2021, utilizando la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia de los antivirales sofosbuvir/ledipasvir en el tratamiento de la infección crónica del virus de la hepatitis C genotipo 1 en comparación con sofosbuvir con interferón pegilado y ribavirina durante 12 semanas, para lograr una respuesta virológica sostenida en pacientes adultos?

La estrategia de búsqueda utilizada, siguiendo el acrónimo PICO (Apéndice C) fue la siguiente: ("Hepatitis C virus genotype 1" OR "HCV genotype 1" OR "Chronic hepatitis C" OR "Chronic HCV infection" OR "Hepacivirus" OR "Hepatic cirrhosis") AND ("Sovaldi" OR "Ledipasvir" OR "Harvoni" OR "Sofosbuvir") AND ("Pegylated interferon" OR "Peginterferon" OR "Virazole" OR "Ribavirin") AND ("Sustained virologic response" OR "SVR"). También se realizó una búsqueda en otras revisiones sistemáticas para identificar estudios que pudieran ser potencialmente incluidos en la revisión.

Dos revisores (MFR-P y MGR-O) evaluaron de forma independiente los títulos y resúmenes identificados a través de la estrategia de búsqueda. En caso de discrepancias, se discutió con un tercer revisor (MAS-R). Una vez que se seleccionaron los títulos y resúmenes que cumplían con los criterios de inclusión, los artículos relevantes se recuperaron en texto completo para elaborar una revisión exhaustiva.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión de los estudios fueron los siguientes: (a) ensayos clínicos aleatorios ciegos o doble ciego; (b) el uso de sofosbuvir-ledipasvir como tratamiento; (c) controlado con sofosbuvir más interferón y ribavirina; (d) en idioma inglés o español; (e) evaluación de la eficacia en el tratamiento de la infección crónica por VHC para lograr una mayor respuesta virológica sostenida; (f) duración de 12 semanas; y (g) la participación de población adulta con infección crónica por el genotipo 1 del virus de la Hepatitis C con complicación de cirrosis hepática.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión de los estudios fueron los siguientes: (a) abiertos de un solo brazo; (b) observacionales; (c) donde la comparación de grupos estaba basada en trasplantes; (d) sin un grupo comparador; (e) donde el comparador es diferente al que se busca.

Los resultados primarios de los estudios incluyeron lo siguiente:

- Porcentaje de la respuesta virológica sostenida.
- Valor medio de la concentración de ARN del virus de la hepatitis C.

Extracción de los datos

Una vez que los estudios fueron seleccionados, un revisor realizó la extracción de los datos. Los datos extraídos para la revisión sistemática incluyeron el primer apellido del primer autor, el año de publicación, el diseño del estudio, dosis de la combinación de sofosbuvir/ledipasvir utilizada, duración de la intervención, comparador utilizado, tamaño de la muestra, edad de los participantes, criterios para detección de cirrosis hepática y diagnóstico de infección crónica, parámetros evaluados y resultados obtenidos de cada estudio.

Para el meta-análisis se extrajeron los siguientes datos: medias y desviaciones estándar (DE) de la intervención (SOF/LDV) y del comparador correspondiente para evaluar la cantidad de ADN del virus y así determinar la mayor respuesta virológica sostenida. Se calcularon las medias y las desviaciones estándar en los casos en que los estudios no las reportaron; para ello se utilizaron las siguientes fórmulas $Media = (\text{valor mínimo} + 2m + \text{valor máximo}) / 4$ y $SD = \sqrt{1/12[(\text{media})^2 + (\text{valor máximo} - \text{valor mínimo})^2]}$, respectivamente.

Los estudios reportaron los resultados en las mismas unidades, por lo que no fue necesario realizar ninguna conversión.

Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios

Una vez que se recuperaron los artículos seleccionados en texto completo, se hizo una revisión a detalle para eliminar estudios que no cumplieran con los criterios de inclusión establecidos. Posteriormente se evaluó la calidad metodológica de cada uno de los estudios utilizando la herramienta de evaluación del riesgo del sesgo (ROBINS-1) de la Colaboración Cochrane mediante el software *Review Manager* (RevMan) versión 5.4.1.¹⁰ La herramienta toma en cuenta siete elementos o dominios relevantes para evaluar el riesgo, incluidas la generación de la secuencia aleatoria, la ocultación de la asignación, el cegamiento de los participantes y del personal, el cegamiento de los evaluadores de resultado, los datos de resultado incompletos, los informes selectivos de resultados y otras fuentes de sesgo.

Análisis estadístico

Para estimar la respuesta virológica sostenida en adultos con infección crónica por el genotipo 1 del virus de la hepatitis C con complicación de cirrosis hepática, se realizó un meta-análisis utilizando un modelo de efectos aleatorios, obteniendo la heterogeneidad intra e interestudio mediante la prueba I^2 . La heterogeneidad se consideró significativa si $I^2 > 50\%$, y la significancia estadística si el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Búsqueda en la literatura

El número total de artículos encontrados a partir de la búsqueda en la base de datos fue de 818, no se identificaron artículos adicionales en revisiones sis-



temáticas que trataran el tema estudiado. Después de revisar los títulos y resúmenes, se eliminaron los estudios duplicados y aquellos que no cumplieran con los criterios de selección, quedando un total de 21 artículos, recuperándolos en texto completo. Una vez que se revisaron los textos completos, 8 artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad y se incluyeron en la síntesis cualitativa de la revisión sistemática; por lo que 13 artículos se excluyeron al no cumplir con los criterios de inclusión (Apéndice B). Asimismo, 7 artículos fueron incluidos en el meta-análisis, ya que un artículo fue descartado por tener un tratamiento distinto a los demás¹¹ (Figura 1).

Características de los estudios

De los estudios incluidos, 6 eran abiertos y 1 tenía un diseño doble ciego. El número total de participantes incluidos en el meta-análisis fue de 1365 los cuales eran mayores de 18 años, con cirrosis hepática y diagnóstico de infección crónica de VHC. Las dosis de sofosbuvir/ledipasvir fueron de 400 mg/90 mg respectivamente durante 12 semanas y la dosis del comparador dependían del peso corporal de los participantes. Las características de los estudios incluidos en la presente revisión se muestran en el Cuadro 1.

Análisis cualitativo

El tamaño de muestra de los ocho estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad fue desde $n = 14$ hasta $n = 217$, sumando un total de 1365 sujetos. En todos los artículos se utilizó la misma intervención con las mismas dosis, sin embargo, dos trabajos utilizaron como comparador la administración de la misma intervención más interferón pegilado y ribavirina, basándose en el peso corporal para la elección de la dosis; y en los seis artículos restantes se administró como comparador la misma intervención únicamente con ribavirina. En todos los artículos se midió el efecto de la administración de la combinación de los antivirales de acción directa sofosbuvir/ledipasvir con la misma dosis, duración del tratamiento y vía de administración, en comparación con la misma combinación más ribavirina, interferón pegilado o ambos; para el tratamiento de la infección crónica del virus de la hepatitis C (Cuadro 1).

En el trabajo de Lawitz *et al.* (2014) se reportó el mismo porcentaje de reacciones adversas severas para ambos grupos. Los estudios de Bourliere *et al.* (2015) y Mizokami *et al.* (2015) reportaron un porcentaje de reacciones adversas mayor para el grupo al que se le

administró sofosbuvir/ledipasvir. Asimismo, el estudio de Afdhal *et al.* (2014), reportaron un porcentaje mayor en el grupo al que se le administró sofosbuvir/ledipasvir más ribavirina. Los estudios restantes sólo reportaron porcentajes generales, por lo que no se puede saber con exactitud qué grupo mostró un porcentaje mayor (Cuadro 1).

Cirrosis

Debido a que este estudio evaluó la eficacia de los diferentes tratamientos empleados para el VHC genotipo 1 en pacientes adultos con cirrosis hepática, sumando todos los pacientes con cirrosis de cada estudio, se determinó el porcentaje total de pacientes cirróticos dando como resultado un 22.71%, es decir, sólo 310 de 1365 tenían cirrosis hepática (Cuadro 2).

Respuesta virológica sostenida

En todos los artículos se evaluó la RVS mediante la medición de las concentraciones de ARN del VHC. A partir de la evidencia obtenida, 3 de los 7 artículos tuvieron una RVS del 100% con el tratamiento de la intervención, de los cuales ninguno obtuvo una RVS igual con el comparador.^{12,13,16}

En los estudios llevados a cabo por Lim *et al.* (2016) y Chuang *et al.* (2016), se hizo la evaluación de RVS usando como comparador sofosbuvir/ledipasvir más interferón pegilado y ribavirina, obteniendo tasas del 98% y 95% respectivamente, mostrando una disminución de RVS en comparación con su intervención.^{12,16} Asimismo, en 5 ensayos clínicos se hizo la evaluación de RVS usando como comparador sofosbuvir/ledipasvir más ribavirina, obteniendo tasas del 98%, 96%, 97%, 96% y 100% respectivamente, mostrando un RVS promedio del 97.4%. Sin embargo, sólo en los estudios llevados a cabo por Afdhal *et al.* (2014) y Lawitz *et al.* (2014), se mostró una mayor RVS en el uso del comparador (Cuadro 1).

Es importante resaltar que en todos los artículos se utilizó el mismo seguimiento y duración del estudio, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre las intervenciones y los comparadores.

El régimen de 12 semanas de sofosbuvir/ledipasvir por vía oral fue bien tolerado en todos los grupos de pacientes, incluidos los que tenían cirrosis y los de 65 años o más. No hubo eventos adversos de grado 3 o grado 4 que pudieran significar un peligro para los pacientes y una necesidad para interrumpir el tra-

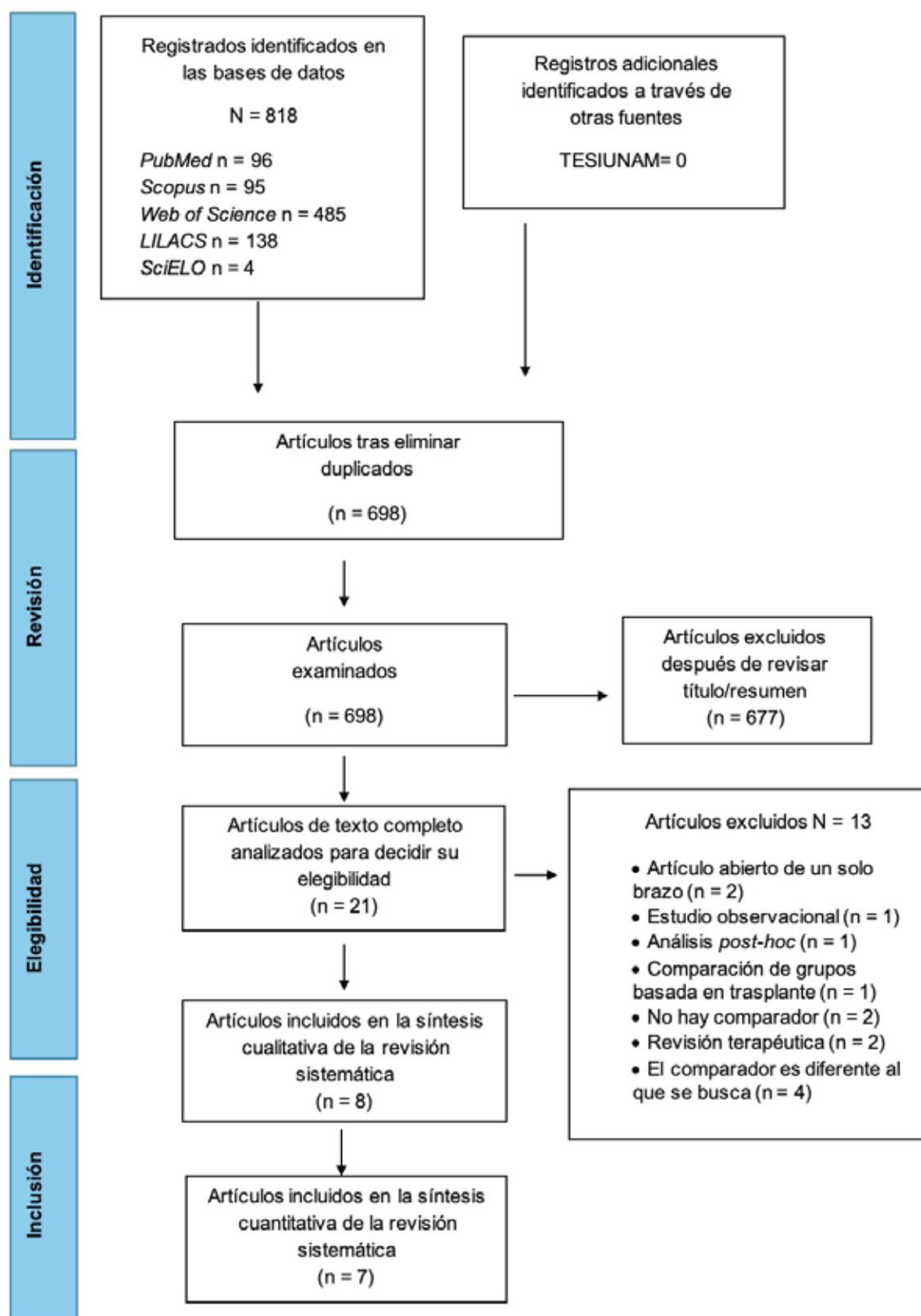


Figura 1. Diagrama de flujo PRIMA para la selección de artículos incluidos en la revisión sistemática y el metaanálisis.



Cuadro 1. Tabla de evidencia de los estudios aceptados para la revisión sistemática.

Autor (año)	Diseño del estudio	Intervención vs comparador (Dosis)	Seguimiento (semanas)/ Duración del estudio (semanas)	Edad (años)	Cirrosis hepática (criterio)	Diagnóstico de Infección crónica (criterio)	Resultado primario Respuesta virológica sostenida (%) [] RNA VHC Media (desviación estándar)	Reacciones adversas graves
Lim <i>et al.</i> (2016) ¹²	Internacional, multicéntrico, de etiqueta abierta, fase IIIb	(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) N = 46 (SOF 400 mg/ LDV 90 mg) con previo tratamiento de Interferón + ribavirina N = 47	12/administrado por vía oral una vez al día como dosis fija	>20	Biopsia hepática o uso de FibroScan	Nivel de ARN ≥ 10 ⁴ IU/mL	RVS12 LDV/SOF 46 de 46 (100%) 7±1 RVS12 LDV/SOF + INT/RBV 46 de 47 (98%) 7±1	Dermatitis de contacto, erisipela y hernia inguinal 3 (3%)
Meissner <i>et al.</i> (2015) ¹¹	Ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta	(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) N = 14 SOF (400 mg) con ribavirina según el peso o de 600 mg en dosis bajas N = 55	24/comparador por vía oral una vez al día 12/dosis fija una vez al día intervención y un paciente de comparador.	>18	Biopsia hepática, análisis de sangre y orina	-	RVS indetectable 38 de 55 (69%) (24 SOF+RBV) 17 de 55 pacientes (31 %) recaída 5.9±1.7 RVS12 14 de 14 (100%) (12 LDV/SOF) 6.3±1.8	-
Mizokami <i>et al.</i> (2015) ¹³	Estudio de fase 3, aleatorizado, de etiqueta abierta	(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) N = 171 (SOF 400 mg/ LDV 90 mg) más ribavirina dosificada de acuerdo con el peso corporal N = 170	Dosis fija una vez al día durante 12 semanas por vía oral	>20	Biopsia hepática	Nivel de ARN de al menos 5 log ₁₀ UI/mL	RVS12 LDV-SOF 171 de 171 (100%) 6.6±0.5 RVS12 LDV-SOF + RBV 167 de 170 (98%) 6.6±0.5	12 semanas LDV-SOF + RBV 2 (1%) 12 semanas LDV-SOF 3 (2%)
Afdhal <i>et al.</i> (2014) ¹⁴	Estudio de fase 3, aleatorizado, de etiqueta abierta	(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) N = 109 (SOF 400 mg/ LDV 90 mg) más ribavirina dosificada de acuerdo con el peso corporal N = 111	12,24/ Dosis fija una vez al día por vía oral Ribavirina por vía oral dos veces al día, con la dosis determinada según el peso corporal	>18	Biopsia hepática o uso de FibroTest		RVS12 LDV-SOF 102 de 109 (94%) 6.5±0.44 RVS12 LDV-SOF + RBV 107 de 111 (96%) 6.4±0.54 RVS24 LDV-SOF 108 de 109 (99%) 6.4±0.57 RVS24 LDV-SOF+RBV 110 de 111 (99%) 6.5±0.60	Convulsión 1 (1%) Encefalopatía hepática 1 (1%) Protrusión del disco intervertebral 1 (1%) Dolor torácico no cardíaco 1 (1%) Hemorragia digestiva alta 1 (1%) Prolapso vaginal 1 (1%) Angina inestable 1 (1%) Infección en la herida 1 (1%)

Cuadro 1. Tabla de evidencia de los estudios aceptados para la revisión sistemática.

Autor (año)	Diseño del estudio	Intervención vs comparador (Dosis)	Seguimiento (semanas)/ Duración del estudio (semanas)	Edad (años)	Cirrosis hepática (criterio)	Diagnóstico de Infección crónica (criterio)	Resultado primario Respuesta virológica sostenida (%) [] RNA VHC Media (desviación estándar)	Reacciones adversas graves
Afdhal <i>et al.</i> (2014) ¹⁵	Estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto	(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) N = 214/217 (SOF 400 mg/ LDV 90 mg) más ribavirina dosificada de acuerdo con el peso corporal N = 217	12,24/ Dosis fija una vez al día por vía oral La ribavirina se administró por vía oral dos veces al día, y la dosis se determinó de acuerdo con el peso corporal.	>18	Biopsia hepática o uso de FibroScan o FibroTest	-	RVS12 LDV-SOF 211 de 214 (99%) 6.4±0.69 RVS12 LDV-SOF + RBV 211 de 217 (97%) 6.4±0.64 RVS24 LDV-SOF 212 de 217 (98%) 6.3±0.68 RVS24 LDV-SOF+RBV 215 de 217 (99%) 6.3±0.65	12 semanas LDV-SOF 1 (<1%) 24 semanas LDV-SOF 7 (3%) 12 semanas LDV-SOF + RBV 18 (8%) 24 semanas LDV-SOF + RBV 7 (3%)
Chuang <i>et al.</i> (2016) ¹⁶	Estudio internacional, multicéntrico, abierto, de fase 3b	(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) N = 42 (SOF 400 mg/ LDV 90 mg) más ribavirina e interferón N = 43	12/ administrado por vía oral una vez al día como dosis fija	>20	Biopsia hepática o uso de FibroScan	Nivel de ARN ≥ 104 UI/mL	RVS12 LDV-SOF 42 de 42 (100%) 6.6±0.68 LDV-SOF + INT/RBV 41 de 43 (95%) 6.6±0.55	Adenomiosis y Endometriosis 1 (1%) Cáncer de pulmón 1 (1%)
Bourliere <i>et al.</i> (2015) ¹⁷	Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de fase 2	(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) N = 78 (SOF 400 mg/ LDV 90 mg) más ribavirina N = 77	12, 24/ administrado por vía oral una vez al día como dosis fija Ribavirina determinada según el peso corporal	>18	Biopsia hepática o uso de FibroTest		RVS12 LDV-SOF 75 de 78 (97%) 6.5±0.6 RVS12 LDV-SOF + RBV 74 de 77 (96%) 6.5±0.5	12 semanas LDV-SOF + RBV 1 (1%) 24 semanas LDV-SOF + RBV 4 (5%) 12 semanas LDV-SOF 3 (4%) 24 semanas LDV-SOF 8 (10%)



Cuadro 1. Tabla de evidencia de los estudios aceptados para la revisión sistemática.

Autor (año)	Diseño del estudio	Intervención vs comparador (Dosis)	Seguimiento (semanas)/ Duración del estudio (semanas)	Edad (años)	Cirrosis hepática (criterio)	Diagnóstico de Infección crónica (criterio)	Resultado primario Respuesta virológica sostenida (%) [] RNA VHC Media (desviación estándar)	Reacciones adversas graves
Lawitz et al. (2014) ¹⁸	Estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado	(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) N = 20/19 (SOF 400 mg/ LDV 90 mg) más ribavirina N = 21	8, 12/ una vez al día con o sin alimentos. La ribavirina se administró por vía oral en una dosis diaria dividida según el peso.	>18	Biopsia hepática	Nivel de ARN de 10 000 UI/mL o mayores	RVS12 LDV-SOF 8 semanas 19 de 20 (95%) 6.1±0.8 RVS12 LDV-SOF 12 semanas 18 de 19 (95%) 6.3±0.5 RVS12 LDV-SOF + RBV 8 semanas 21 de 21 (100%) 6.0±0.8 RVS12 LDV-SOF + RBV 12 semanas 21 de 21 (100%) 6.2±0.4	LDV-SOF 12 semanas 1 (5%) LDV-SOF + RBV 8 semanas 1 (5%) LDV-SOF + RBV 12 semanas 1 (5%)

SOF: Sofosbuvir, LDV: Ledipasvir, RBV: Ribavirina, INT: Interferón, RVS: Respuesta virológica sostenida, ARN: Ácido ribonucleico.

tamiento por parte de los investigadores, aunque se notificó un único efecto adverso de grado 3 el cual fue cáncer de pulmón.

Riesgo de sesgo (calidad de los estudios)

Los resultados de la evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo se muestran en la Figura 2. De los siete estudios evaluados para su calidad metodológica de riesgo de sesgo (Figura 3.), uno cumplió con los criterios de confiabilidad más alta. Asimismo, dos reportes fueron de confiabilidad moderada y los cuatro restantes su confiabilidad fue limitada, ya que la mayoría no cumplió con el cegamiento de los participantes y del personal, y con el cegamiento de los evaluadores de resultado. Todos los estudios cumplieron con el criterio de los datos de resultado incompletos. Respecto al dominio sobre los informes selectivos, sólo dos artículos tenían un riesgo incierto. Por otro lado, cinco estudios cumplieron con el criterio de generación de la secuencia, y tres cumplieron con el criterio del ocultamiento de la asignación.

Meta-análisis

Se incluyeron 7 artículos para el análisis cuantitativo que evaluó el efecto de la combinación sofosbuvir/ledipasvir y los respectivos comparadores en la respuesta virológica sostenida. Como se puede observar en la Figura 4, se encontró una baja heterogeneidad ($I^2 = 0\%$) entre los estudios, por lo que no se consideraron subanálisis, pues resultaron ser muy comparables con características similares. El análisis de la mejor respuesta virológica sostenida reveló que no hay diferencia significativa entre el uso de sofosbuvir/ledipasvir con el uso del comparador, pues el tamaño del efecto de la media de las diferencias (0.03, IC95%: -0.03 a 0.09) indicó que ambos regímenes dan resultados parecidos respecto a la respuesta virológica sostenida ($p = 0.40$).

DISCUSIÓN

En adultos, el uso de antivirales de acción directa (AAD) ha cambiado el paradigma de la infección por VHC, convirtiéndola en una infección curable con regímenes de tratamiento por vía oral bien tolerados y altas tasas de respuesta viral sostenida (RVS), deteniendo la progresión de la enfermedad hepática en muchos casos.

En la revisión sistemática y meta-análisis realizados, se muestra la eficacia de la terapia combinada SOF/LDV en pacientes con infección crónica por el geno-

tipo 1 de la hepatitis C y de la terapia SOF/LDV más ribavirina sola o con interferón pegilado, sin encontrar una diferencia significativa entre el uso de ambas terapias. No obstante, 5 artículos demostraron que con el uso de la terapia combinada SOF/LDV se obtienen tasas de RVS mayores que con el uso del estándar de atención anterior para el tratamiento de la infección por el genotipo 1 del VHC, además de que el tratamiento anterior se acompañaba de muchos efectos secundarios.^{12,13,15-17}

Debido a que otras revisiones sistemáticas del tema concluyen que la mejor opción de régimen es la terapia combinada sofosbuvir/ledipasvir para pacientes adultos con infección crónica por VHC genotipo 1, aunque la respuesta virológica sostenida de ambos regímenes sea parecida,^{6-8,19} esta revisión en la que se incluyeron otros estudios más recientes para aumentar el tamaño de muestra y así poder aportar información sobre el beneficio de la terapia combinada. Sin embargo, es importante tomar en cuenta todas las características del paciente para determinar el régimen adecuado para su caso, es decir, no hay información suficiente para tomar decisiones definitivas.^{6,8,20,21}

El régimen de tratamiento que perduró por mucho tiempo para tratar el VHC estaba basado en interferón pegilado, obteniendo tasas de RVS altas y pocos efectos secundarios.²² A pesar de lo anterior, se buscaron estrategias terapéuticas para optimizar el tratamiento y aumentar las tasas de RVS, lográndose con la introducción y aprobación del régimen SOF/LDV, antivirales de acción directa con mecanismos de acción específicos. El problema radica en el hecho de que el genotipo 1 es más resistente que otros genotipos al tratamiento tradicional. Actualmente, con el uso de regímenes de antivirales de acción directa (AAD) sin interferón, la tasa de RVS ha aumentado de $< 50\%$ hasta $\geq 95\%$.²³⁻²⁵ En el presente estudio se observó que la RVS fue $\geq 94\%$ en todos los regímenes de 12 semanas, comprobando este resultado con el meta-análisis, en donde se mostró que no había diferencia significativa entre el uso de sofosbuvir/ledipasvir con el uso de la terapia combinada más el tratamiento tradicional ($p = 0.40$). Estos resultados sugieren que el uso de ambos tratamientos proporciona una buena respuesta virológica sostenida y garantiza una eficacia aceptable, mejorando la calidad de vida del paciente y la disminución de la concentración de material genético del virus.

Es importante recalcar que algunas características de los pacientes son determinantes para el uso o no

Cuadro 2. Personas cirróticas en cada estudio.

Estudio	SOF /LDV	SOF /LDV +RBV
Afdhal <i>et al.</i> 2014 ¹⁵	22	22
Afdhal <i>et al.</i> 2014 ¹⁴	34	33
Bourliere <i>et al.</i> 2015 ¹⁷	0	75
Chuang <i>et al.</i> 2016 ¹⁶	5	4
Lawitz <i>et al.</i> 2014 ¹⁸	11	11
Lim <i>et al.</i> 2016 ¹²	4	13
Mizokami <i>et al.</i> 2015 ¹³	41	35
Total	117	193
Sumatoria		310 (22.71%)

SOF: Sofosbuvir, LDV: Ledipasvir, RBV: Ribavirina

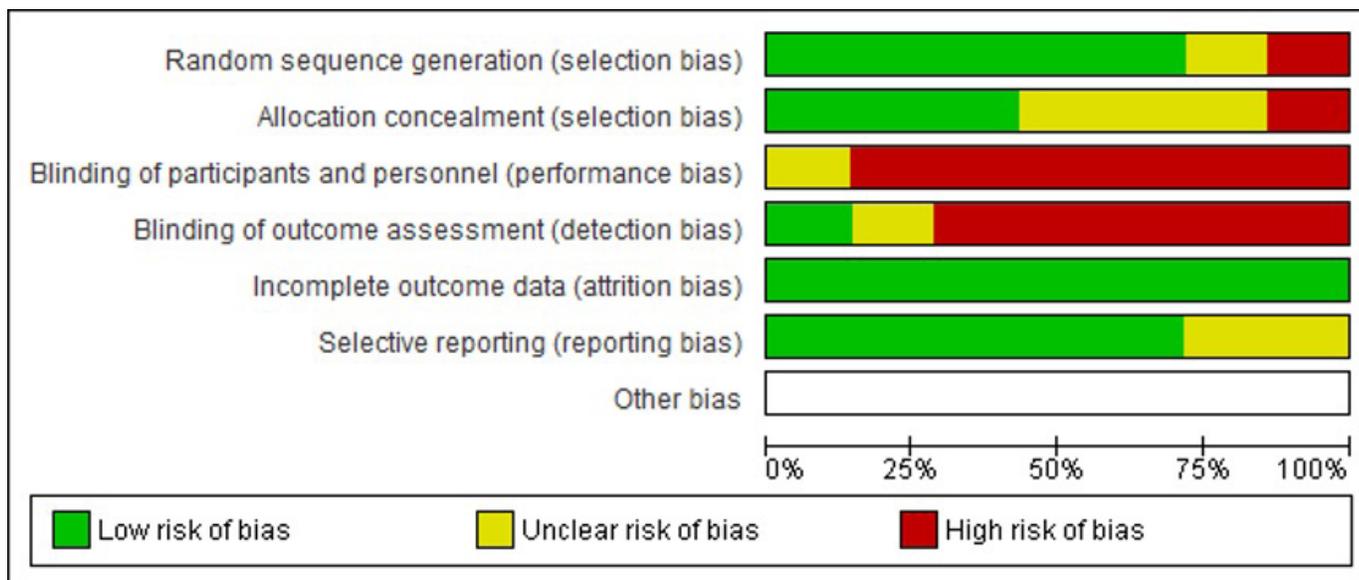


Figura 2. Gráfica de riesgo de sesgo de los artículos incluidos en la síntesis cuantitativa de la revisión sistemática.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Afdhal, 2014	+	?	-	-	+	+	
Afdhal 2014	+	?	-	-	+	+	
Bourliere 2015	+	+	?	?	+	?	
Chuang 2016	?	?	-	-	+	+	
Lawitz 2014	+	+	-	-	+	+	
Lim 2016	-	-	-	+	+	?	
Mizokami 2015	+	+	-	-	+	+	

Figura 3. Resumen de la evaluación de riesgo de sesgo y calidad metodológica de los estudios aleatorizados incluidos en la revisión sistemática (n = 7), bajo riesgo "+"; riesgo incierto "?"; alto riesgo "-".

de un régimen de tratamiento, ya que los pacientes cirróticos necesitan terapias más prolongadas o los pacientes con cirrosis descompensada deben ser tratados por hepatólogos, y no se deben usar regímenes que contengan inhibidores de la proteasa. Además, la ribavirina es generalmente bien tolerada, pero comúnmente causa anemia debido a la hemólisis; la dosis debe ser disminuida si la hemoglobina cae a < 10 g/dL (100 g/L).⁴

Con respecto a las reacciones adversas, los regímenes de tratamiento con ribavirina tenían un riesgo relativamente mayor de eventos adversos graves que los regímenes de tratamiento sin ella. Tomando en cuenta este último punto, los efectos adversos son factores por considerar en el momento de escoger un tratamiento para los pacientes, ya que, aunque este estudio demostró que no había diferencia significativa entre el uso de ambas terapias, el número de efectos adversos demuestra que en la mayoría de los casos, se opta por el tratamiento con antivirales de acción directa. Sin embargo, en el presente estudio no fue posible determinar el tratamiento menos riesgoso para los pacientes, pues la información que proporcionan de las reacciones adversas no se clasifica por tratamiento. Dicho lo anterior y con la información que ofrecen los estudios, no se puede saber qué grupo muestra un porcentaje mayor de reacciones adversas severas y poder determinar qué tratamiento presenta un mayor riesgo para la población.

En la mayoría de los estudios y de los regímenes de tratamiento mencionados, los pacientes eran cirróticos o no cirróticos y, por lo tanto, no fue posible realizar un meta-análisis para la ci-

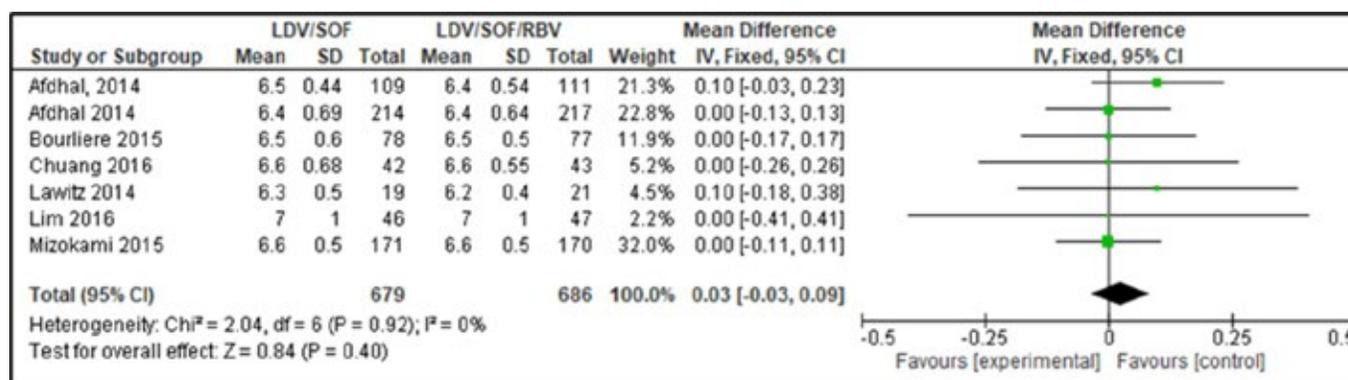


Figura 4. Efecto de la combinación SOF/LDV, comparado con LDV/SOF/RBV, en la respuesta virológica sostenida.



rrosis. Sin embargo, la revisión pretendía estudiar la eficacia de ambos tratamientos en personas adultas con complicación de cirrosis hepática, según se determinara utilizando cualquier criterio de diagnóstico reconocido, y solamente el 22.71% de la población era cirrótica.

La introducción de otros regímenes que incluían antivirales de acción directa, libres de interferón pegilado, y su aprobación para el tratamiento de pacientes con infección por VHC de genotipo 1 continuó después de la aprobación de SOF/LDV.⁵ Son varias las alternativas que hasta la fecha se conocen para emplearse como tratamientos para el VHC genotipo 1, sin embargo, en este estudio únicamente se analizó la combinación de los antivirales de acción directa sofosbuvir/ledipasvir, mejor conocida como Harvoni, los cuales son inhibidores de la NS5A y de la polimerasa NS5B, respectivamente.⁴ El metaanálisis mostró que la combinación Harvoni es eficaz para el tratamiento del VHC genotipo 1, pues la mayoría de las RVS oscilaban en porcentajes superiores al 90%.

Las limitaciones más importantes del estudio fueron el uso de solo cinco bases de datos, lo que puede dejar fuera de la investigación más estudios realizados con relación al tema y la combinación de pacientes cirróticos con no cirróticos, impidiendo realizar un meta-análisis para determinar la probabilidad de ocurrencia de la cirrosis y la valoración con precisión del efecto de los tratamientos comparados en los pacientes cirróticos. Por tal motivo, es necesario llevar a cabo más investigación clínica con una metodología rigurosa y específica para, posteriormente, poder llevar a cabo una revisión sistemática y meta-análisis más precisos. El estudio no fue registrado en PROSPERO.

CONCLUSIÓN

Ambas terapéuticas para tratar el VHC genotipo 1 (SOF/LDV y SOF/LDV+RBV) dan como resultado respuestas virológicas sostenidas elevadas ($\geq 95\%$). Además, los porcentajes de reacciones adversas severas que reportan los estudios para ambos tratamientos demuestran que, tanto el régimen con sofosbuvir/ledipasvir como el que incluye ribavirina, son tratamientos seguros para los pacientes. Aun así, las evidencias son limitadas y no concluyentes, por lo que es necesario llevar a cabo más investigaciones y ensayos clínicos con metodologías más específicas y rigurosas.

AGRADECIMIENTOS

A la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM. Proyecto PAPIME PE203421, por la asesoría metodológica.

REFERENCIAS

1. García-Deltoro M, Ricart-Olmos C. Infección por el virus de la hepatitis C y nuevas estrategias de tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(1):15-19. doi: 10.1016/S0213-005X(19)30177-6.
2. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology, and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1):45-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.
3. López-Osorio MC, Beltrán M, Navas MC. Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C en Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2021; 45:e96. doi:10.26633/RPSP.2021.96.
4. Aiza-Haddad I, Ballesteros-Amozurrutia A, Borjas-Almaguer OD, Castillo-Barradas M, Castro-Narro G, Chávez-Tapia N, *et al*. Consenso Mexicano para el tratamiento de la hepatitis C. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(3):275-324. doi: 10.1016/j.rgmx.2017.11.001.
5. Vivancos MJ, Moreno A, Quereda C. Tratamiento del virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa: Aspectos prácticos y situación actual. *Rev Clin Esp*. 2018;218(1):29-37.
6. Ahmed H, Elgebaly A, Abushouk AI, Hammad AM, Attia A, Negida A, *et al*. Safety and efficacy of sofosbuvir plus ledipasvir with and without ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *Antivir Ther*. 2017;22(5):369-379. doi:10.3851/IMP3083.
7. Ferreira VL, Hesamizadeh K, Behnava B, Alavian SM, Gholami-Fesharaki M, Sharafi H, *et al*. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1: A pairwise meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(4):749-755. doi:10.1111/jgh.13620.
8. Stokes W, Fenton C, Clement F, James M, Ronksley P, Tang KL, *et al*. The efficacy and safety of 12 weeks of sofosbuvir and ledipasvir versus sofosbuvir,

- ledipasvir, and ribavirin in patients with chronic hepatitis C, genotype 1, who have cirrhosis and have failed prior therapy: A systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017;2017:6468309. doi:10.1155/2017/6468309.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
10. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org.
11. Meissner EG, Lee YJ, Osinusi A, Sims Z, Qin J, Sturdevant D, *et al.* Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic HCV, genotype-1 infected patients. *Hepatology.* 2015;61(3):790–801. doi:10.1002/hep.27424.
12. Lim YS, Ahn SH, Lee KS, Paik SW, Lee YJ, Jeong SH, *et al.* A phase IIIb study of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination tablet in treatment-naïve and treatment-experienced Korean patients chronically infected with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatol Int.* 2016;10:947-955. doi:10.1007/s12072-016-9726-5.
13. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki Mochizuki H, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:645-653. doi:10.1016/S1473-3099(15)70099-X.
14. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1483-1493. doi:10.1056/NEJMoa1316366.
15. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti, M, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1889-1898. doi:10.1056/NEJMoa1402454.
16. Chuang WL, Chien RN, Peng CY, Chang TT, Lo GH, Sheen IS, *et al.* Ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination tablet in Taiwanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31(7):1323-9. doi: 10.1111/jgh.13305.
17. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, *et al.* Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis.* 2015;15:397-404. doi:10.1016/S1473-3099(15)70050-2.
18. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, *et al.* Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2014;383: 515-523. doi:10.1016/S0140-6736(13)62121-2.
19. Rezaee-Zavareh MS, *et al.* Combination of ledipasvir and sofosbuvir for treatment of hepatitis C virus genotype 1 infection: Systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2017;16(2):188-197. doi:10.5604/16652681.1231562.
20. Wei L, Xie Q, Hou JL, Tang H, Ning Q, Cheng J, *et al.* Ledipasvir/sofosbuvir for treatment naive and treatment-experienced Chinese patients with genotype 1 HCV: an open-label, phase 3b study. *Hepatol Int.* 2018;12:126-132. doi:10.1007/s12072-018-9856-z
21. Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken G, Klinker H, *et al.* Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis.* 2016. doi:10.1016/S1473-3099(16)30408-X.
22. Mazana JS. El interferón en el tratamiento de la hepatitis C crónica. *Inmunobiología básica e inmunopatología del hígado. Rev Esp Sanid Penit.* 2013;15(1):16-22. doi: 10.1056/NEJMoa1613512.
23. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepati-



tis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology*. 2015;62(1):79-86. doi:10.1002/hep.27826/suppinfo.

24. Jensen CM, Holle LM. Ledipasvir–sofosbuvir: A once-daily oral treatment option for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Pharmacotherapy*. 2016;36(5):562–574. doi:10.1002/phar.1748.

25. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, *et al.* Effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir combination in patients with hepatitis C virus infection and factors associated with sustained virologic response. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1131-1140. doi:10.1053/j.gastro.2016.08.004.

26. Alqahtani SA, Afdhal N, Zeuzem S, Gordon SC, Mangia A, Kwo P, *et al.* Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Analysis of phase III ION trials. *Hepatology*. 2015;62(1):25-30. doi:10.1002/hep.27890/suppinfo.

27. Pol S, Sulkowski MS, Hassanein T, Gane EJ, Liu L, Mo H, *et al.* Sofosbuvir Plus pegylated Interferon and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus in whom previous therapy with direct-acting antivirals has failed. *Hepatology*. 2015;62(1):129-134. doi:10.1002/hep.27836/suppinfo

28. Wyles D, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, *et al.* Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology*. 2015;61(6):1793-1797. doi:10.1002/hep.27814/suppinfo

29. Isakov V, Zhdanov K, Kersey K, Svarovskaia E, Massetto B, Zhu Y, *et al.* Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naïve patients with genotype-1 and -3 HCV infection: results from a Russian phase IIIb study. *Antivir Ther*. 2016;21:671-678. doi:10.3851/IMP3065

30. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto M, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicenter, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:685-97. doi:10.1016/S1473-3099(16)00052-9.

31. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, *et al.* Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(8):804-811. doi:10.1001/jama.2013.109309.

32. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, Dejesus E, McHutchison JG, *et al.* Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: A randomized, 28-day, dose-ranging trial. *J Hepatol*. 2013;58:663-668.

33. Shah SR, Chowdhury A, Mehta R, Kapoor D, Duseja A, Koshy A, *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 3 infection in India. *J Viral Hepat*. 2017;24(5):371-379. doi:10.1111/jvh.12654.

Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen es- tructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	2
INTRODUCCIÓN			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	4
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	5
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	-
Criterios de ad- misibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	6
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	5,6
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	5



Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	6
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	7
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	Apéndice C
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	7,8
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, coeficiente de riesgos, diferencia de medias).	7
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	8
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	7
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	-
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	8 y Fig.1

Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	8,9
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	9
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot.	Fig.4
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	10
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	Fig.2 y 3
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	-
DISCUSIÓN			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	11,12,13
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	13,14
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	14
FINANCIAMIENTO			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	-

El número de las páginas corresponde al manuscrito original antes del diseño editorial



Apéndice B. Estudios revisados de texto completo excluidos.

Referencia	Razón de exclusión
1. Wei L, <i>et al.</i> Ledipasvir/sofosbuvir for treatment naive and treatment-experienced Chinese patients with genotype 1 HCV: an open-label, phase 3b study. <i>Hepatol Int.</i> 2018;12:126-132. doi:10.1007/s12072-018-9856-z. [20]	Estudio abierto de un solo brazo
2. Deterding K, <i>et al.</i> Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2016. doi:10.1016/S1473-3099(16)30408-X. [21]	Estudio abierto de un solo brazo
3. Reddy KR, <i>et al.</i> Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. <i>Hepatology.</i> 2015;62(1):79-86. doi:10.1002/hep.27826/supinfo. [23]	Análisis <i>post-hoc</i>
4. Jensen CM, Holle LM. Ledipasvir–sofosbuvir: A once-daily oral treatment option for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. <i>Pharmacotherapy.</i> 2016;36(5):562–574. doi:10.1002/phar.1748. [24]	Revisión terapéutica
5. Terrault NA, <i>et al.</i> Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients with Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated with Sustained Virologic Response. <i>Gastroenterology.</i> 2016;151(6):1131-1140. doi:10.1053/j.gastro.2016.08.004. [25]	Estudio observacional
6. Alqahtani SA, <i>et al.</i> Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Analysis of phase III ION trials. <i>Hepatology.</i> 2015;62(1):25-30. doi:10.1002/hep.27890/supinfo. [26]	Revisión terapéutica
7. Pol S, <i>et al.</i> Sofosbuvir Plus pegylated Interferon and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus in whom previous therapy with direct-acting antivirals has failed. <i>Hepatology.</i> 2015;62(1):129-134. doi:10.1002/hep.27836/supinfo. [27]	No hay comparador

Apéndice B. Estudios revisados de texto completo excluidos.

Referencia	Razón de exclusión
8. Wyles D, <i>et al.</i> Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. <i>Hepatology</i> . 2015;61(6):1793-1797. doi:10.1002/hep.27814/supinfo. [28]	No hay comparador
9. Isakov V, <i>et al.</i> Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naïve patients with genotype-1 and -3 HCV infection: results from a Russian phase IIIb study. <i>Antivir Ther</i> . 2016;21:671-678. doi:10.3851/IMP3065. [29]	El comparador es diferente al que se busca
10. Manns M, <i>et al.</i> Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicenter, open-label, randomised, phase 2 trial. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2016;16:685-97. doi:10.1016/S1473-3099(16)00052-9. [30]	Comparación de grupos basada en trasplante
11. Osinusi A, <i>et al.</i> Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. <i>JAMA</i> . 2013;310(8):804-811. doi:10.1001/jama.2013.109309. [31]	El comparador es diferente al que se busca
12. Rodríguez-Torres M, <i>et al.</i> Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: A randomized, 28-day, dose-ranging trial. <i>J Hepatol</i> . 2013;58:663-668. [32]	El comparador es diferente al que se busca
13. Shah SR, <i>et al.</i> Sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 3 infection in India. <i>J Viral Hepat</i> . 2017;24(5):371-379. doi:10.1111/jvh.12654. [33]	El comparador es diferente al que se busca



Apéndice C. Descripción del acrónimo PICO.

ESTRATEGIA PICO		TÉRMINOS EN INGLÉS
Paciente o problema de interés	Pacientes adultos con infección crónica por el genotipo 1 del virus de la Hepatitis C con desarrollo de cirrosis hepática.	Hepatitis C virus genotype 1 HCV HCV genotype 1 Chronic HCV infection Chronic hepatitis C Hepacivirus Hepatic cirrhosis Liver Cirrhosis Cirrhosis
Intervención (causa, prueba diagnóstica, tratamiento, otros)	Administración de los antivirales Sofosbuvir/Ledipasvir.	Sofosbuvir, Sovaldi, Virunon, GS-7977, PSI-7977 Ledipasvir, Harvoni
Comparación de la intervención	<i>Antivirales Sofosbuvir/Ledipasvir contra Sofosbuvir con interferón pegilado y ribavirina.</i>	<i>Pegylated interferon and Ribavirin</i> <i>Pegylated interferon, Peginterferon, Pegintron, Peginterferon alfa-2b, Interferon alpha-2</i> <i>Virazole, Ribavirin, Tribavirin, Rebetol</i>
“Outcome” (Resultado relevante)	Eficacia de los antivirales Sofosbuvir/Ledipasvir en el tratamiento de la infección crónica de la Hepatitis C para lograr una mayor respuesta virológica sostenida.	Therapeutic efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Sustained virologic response. SVR



Revisión

Frecuencia y factores de riesgo asociados a la transmisión vertical de COVID-19 en neonatos. Una revisión sistemática

Frequency and risk factors associated with vertical transmission of COVID-19 in neonates. A systematic review

Carlos Aurelio Vidal-Cuevas¹ y Juana Rosado-Pérez²

¹ Alumno del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM.

² Asesor del Diplomado en Investigación clínica y Epidemiológica (2021), FES Zaragoza, UNAM.

RESUMEN

Introducción. La COVID-19 es la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 y se contagia debido al contacto con una persona infectada. Durante la pandemia se registraron casos de recién nacidos con SARS-CoV-2, así como mujeres embarazadas que dieron positivo a las pruebas de detección del virus. Sin embargo, no existe información consistente respecto a la posible transmisión vertical de COVID-19 ni sobre los factores asociados. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre la frecuencia y factores de riesgo de la transmisión vertical de COVID-19 en neonatos, a través de una revisión sistemática. **Método.** Se realizó una búsqueda sistemática en las plataformas de documentos científicos PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO y Tesiunam, con las siguientes palabras clave y siguiente de búsqueda: ("Neonate" OR "Pregnancy") AND ("COVID-19" [Mesh] OR "coronavirus") AND ("Vertical transmission") AND ("PCR") entre las publicaciones disponibles hasta el 2 de enero del 2022. **Resultados.** Se encontraron 279 artículos de los cuales 26 cumplieron con los criterios de elegibilidad, 12 estudios de cohorte y 14 casos clínicos, para la revisión sistemática. En este sentido, los estudios analizados sumaron un total de 1777 madres embarazadas que dieron positivo a las pruebas PCR de COVID-19; al finalizar el embarazo se reportó un nacimiento de 1775 neonatos, de los cuales 2.1% dieron positivo para SARS-CoV2. Para los casos clínicos se analizaron 22 madres embarazadas, de las cuales, seis eran primigestas, tres padecían hipotiroidismo, una anorexia y una anemia; sin embargo, estas características previas no son suficientes para relacionarlas y catalogarlas como un factor de riesgo. **Conclusión.** Nuestros resultados sugieren que la frecuencia de la transmisión vertical de COVID-19 es de dos por cada cien mujeres embarazadas; sin embargo, es necesario llevar a cabo más estudios para confirmar los resultados.

Palabras clave: Transmisión vertical, COVID-19, SARS-CoV2, PCR, embarazo, neonato.

ABSTRACT

Background. The vertical transmission diseases understood as those acquired by the newborn consequently of suffering from his mother during pregnancy. The previous experiences of prenatal infection by others similar coronavirus as SARS-CoV and MERS-CoV, they assume that there is no transmission from mother to child for SARS-CoV-2 during pregnancy. **Objective.** To present a synthesis of knowledge on the frequency and risk factors of vertical transmission of COVID-19 in neonates, through a systematic review. **Method.** A systematic search was carried out on the scientific document platforms PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO and Tesiunam, with the following keywords and search: ("Neonate" OR "Pregnancy") AND ("COVID-19" [Mesh] OR "coronavirus") AND ("Vertical transmission") AND ("PCR") among the publications available until January 2, 2022. **Results.** We found 279 articles of which 26 met the eligibility criteria, 12 cohort studies and 14 clinical cases, for the systematic review. In this sense, the studies analyzed added a total of 1777 pregnant mothers who tested positive for COVID-19 PCR tests; At the end of the pregnancy, a birth of 1775 neonates was reported, of which 2.1% tested positive for SARS-CoV2. For the clinical cases, 22 pregnant mothers were analyzed, of which six were primiparous, three suffered from hypothyroidism, one anorexia and one anemia; however, these previous characteristics are not enough to relate them and classify them as a risk factor. **Conclusion.** Our results suggest that the frequency of vertical transmission of COVID-19 is two per hundred pregnant women; however, more studies are needed to confirm the result.

Keywords: Vertical transmission, COVID-19, SARS-CoV2, PCR, pregnancy, newborn.

Correspondencia: Juana Rosado-Pérez

E.mail: juanarosadoperez@gmail.com

Artículo recibido: 7 de julio de 2022

Artículo aceptado: 9 de noviembre de 2022

Vidal-Cuevas CA y Rosado-Pérez J. Frecuencia y factores de riesgo asociados a la transmisión vertical de COVID-19 en neonatos. Una revisión sistemática. *CyRS*. 2022; 4(2): 51-69
<https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.2.4>



INTRODUCCIÓN

El pasado 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista. El 7 de enero de 2020 se identificó como agente causal del brote a un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2. La enfermedad provocada por este nuevo virus, por consenso internacional, se denominó COVID-19.¹

El SARS-CoV-2, pertenece al grupo de los coronavirus los cuales se replican primordialmente en las células epiteliales del tracto respiratorio inferior y en menor medida en las células de las vías respiratorias superiores; es por ello que la transmisión ocurre debido al contacto con pacientes que presentan la enfermedad. El SARS-CoV-2 puede infectar a personas de todas las edades, aunque las personas mayores y aquellas con afecciones médicas preexistentes (como asma, diabetes y enfermedades cardiovasculares) son más vulnerables a complicaciones y mayor letalidad.² En cuanto al diagnóstico de la COVID-19, se confirma con un resultado positivo en alguna de las pruebas moleculares o genómicas que detectan SARS CoV-2, como la reacción de cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa o RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction).³

Desde etapas tempranas de la pandemia por la COVID-19 se dieron informes de casos de recién nacidos en los que se detectó la presencia del SARS-CoV-2, aunque debido a la falta de información sobre el nuevo virus, no fue posible demostrar la vía de transmisión vertical.⁴ En este sentido, se entiende por transmisión vertical aquella que adquiere el neonato como consecuencia de que su madre presente la enfermedad durante la gestación. La transmisión de la enfermedad puede ser por la vía transplacentaria, por ruta ascendente a través de la vagina, durante el paso del neonato por el canal de parto, e incluso en días posteriores al nacimiento.⁵ Las experiencias previas de infección prenatal por otros coronavirus como el SARS-CoV y el MERS-CoV hacen suponer que no existe transmisión de madre a hijo para el SARS-CoV-2 durante el embarazo;⁶ no obstante, los datos respecto al número de casos confirmados de mujeres embarazadas con COVID-19 y los recién

nacidos que han presentado el virus sugieren que el SARS-CoV-2 puede transmitirse verticalmente a través de la placenta en el útero, así como durante el paso del neonato a través del canal del parto.⁷

En este contexto, el propósito del estudio es presentar una síntesis del conocimiento sobre la frecuencia y factores asociados a la transmisión vertical de COVID-19 en neonatos, a través de una revisión sistemática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una revisión sistemática (RS) acorde con los lineamientos metodológicos establecidos en la declaración PRISMA-2009 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (Apéndice A).⁸ Dos revisores (CA V-C y J B-S) realizaron, de manera independiente, una búsqueda en las plataformas de documentos científicos disponibles en PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO y Tesiunam, hasta el 2 de enero de 2022. Para PubMed se empleó la siguiente estrategia: ("Neonate" OR "Pregnancy" [Mesh]) AND ("COVID-19" [Mesh] OR "coronavirus") AND ("Vertical transmission") AND ("PCR"); para Scopus se utilizó: ("Neonate" OR "Pregnancy") AND ("COVID-19" OR "coronavirus") AND ("Vertical transmission") AND ("PCR") más el filtro "Article"; para Web of Science se usó: ("Neonate" OR "Pregnancy") AND ("COVID-19" OR "coronavirus") AND ("Vertical transmission") AND ("PCR"); para SciELO se utilizó: (neonato OR embarazo) AND (coronavirus OR COVID-19) AND (transmisión vertical) AND (PCR); para LILACS se empleó: (neonato OR embarazo) AND (coronavirus OR COVID-19) AND (transmisión vertical) AND (PCR); y para Tesiunam se utilizó (neonato OR embarazo) AND (coronavirus OR COVID-19) AND (transmisión vertical) AND (PCR) (Apéndice B).

Criterios de elegibilidad

Para esta RS se incluyeron publicaciones que cubrieran los siguientes criterios: a) Casos clínicos y estudios de cohorte realizados en neonatos que fueron expuestos a COVID-19 durante su gestación y mujeres que padecieron COVID-19 durante el tercer

trimestre de gestación b) con prueba PCR nasofaríngea para comprobar la presencia del virus SARS-CoV2, tanto para la madre como para el neonato.

Selección de artículos

La búsqueda y selección de los artículos la llevaron a cabo dos revisores (CA V-C y J B-S) considerando los criterios de elegibilidad; las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor (VM M-N). Se utilizó el software Excel para realizar un seguimiento del proceso de revisión de los estudios seleccionados. Primero, se eliminaron los registros repetidos de las bases de datos, posteriormente se revisaron los títulos y resúmenes para seleccionar los potenciales documentos incluibles en la revisión, mismos que fueron analizados una vez recuperados los textos completos para finalmente elegir las publicaciones incluidas en la síntesis cualitativa.

Análisis y síntesis de datos

Se extrajeron los siguientes datos de cada publicación incluida en la revisión: (i) primer autor y año de publicación, (ii) tipo de estudio, (iii) características de la población de estudio (número de madres y neonatos, semanas de gestación, signos y síntomas de COVID-19, si la madre era o no primigesta, resultados de la prueba de PCR tanto de la madre como de los neonatos, pruebas de PCR, otras pruebas realizadas, presencia de otras enfermedades o condiciones en la madre). También se extrajeron los resultados relativos a la transmisión vertical.

Se utilizó a escala Newcastle-Ottawa Scale para evaluar la calidad metodológica de los estudios de cohorte incluidos en la revisión sistemática.⁹

RESULTADOS

Selección de estudios

Con la estrategia de búsqueda antes señalada se encontraron 279 artículos, de los cuales se eliminaron 123 duplicados; lo que permitió analizar 156 estudios por título y resumen, y de éstos 37 artículos cumplieron los criterios de inclusión para la revisión del texto completo. Finalmente se descartaron 11 artículos (4 por corresponder a revisiones sistemáticas, 1 por ser artículo de revisión, 1 carta al editor, 1 opinión de experto y 4 por no cumplir el criterio de

inclusión de realizar una PCR al recién nacido (Apéndice C) y se obtuvieron 26 artículos para su análisis cualitativo, de los cuales 14 fueron casos clínicos y 12 fueron estudios de cohorte (Figura 1).

Frecuencia de transmisión vertical

Se analizó un total de 12 estudios de cohorte (Cuadro 1) con una población desde n=15 hasta n=647. Asimismo, incluyeron 14 casos clínicos. La muestra sumada de las investigaciones fue de 1777 madres embarazadas que dieron positivo a las pruebas PCR nasofaríngea diagnosticando COVID-19; al finalizar el embarazo se reportó un nacimiento de 1775 neonatos, de los cuales solo el 2.1% (37 neonatos) reportaron una prueba PCR nasofaríngea positiva para SARS-CoV2.

Estudio de sesgo

Fueron analizados los doce estudios de cohorte respecto a su calidad de riesgo de sesgo (Cuadro 2), y fueron calificados con 7 puntos de un máximo de 9; catalogándolos con una metodología de calidad regular.

Factores de riesgo de la transmisión vertical

Se revisaron 14 estudios de casos clínicos (Cuadro 3), con una población desde n=1 hasta n=9.

Un total de 22 madres embarazadas fueron incluidas en los estudios de caso clínico, de las cuales, 21 dieron resultado positivo a la prueba PCR nasofaríngea diagnosticando COVID-19. Las 22 mujeres eran primigestas;^{14,16,18,20,22,24} tres padecían hipotiroidismo;^{14,15,18} 4% anorexia¹⁴ y 4% anemia.

En cuanto a los neonatos se reportó un total de 22 neonatos (Cuadro 4) de los cuales solo el 64% dio positivo a la prueba PCR y a 10 casos se realizaron pruebas adicionales como radiografía o ultrasonido al pecho para diagnosticar más afectaciones.^{12,14,16-21,24}

De los embarazos analizados, nacieron 22 neonatos, de los cuales 14 dieron positivo a la prueba PCR nasofaríngea. Se tomaron en cuenta otras pruebas PCR para la afirmación de transmisión vertical; entre estas se analizó el fluido amniótico que se reportó positivo en el 23%;^{14, 15,19, 20, 25} cordón umbilical en el 9% y placenta en el 14%.^{14-16,23}

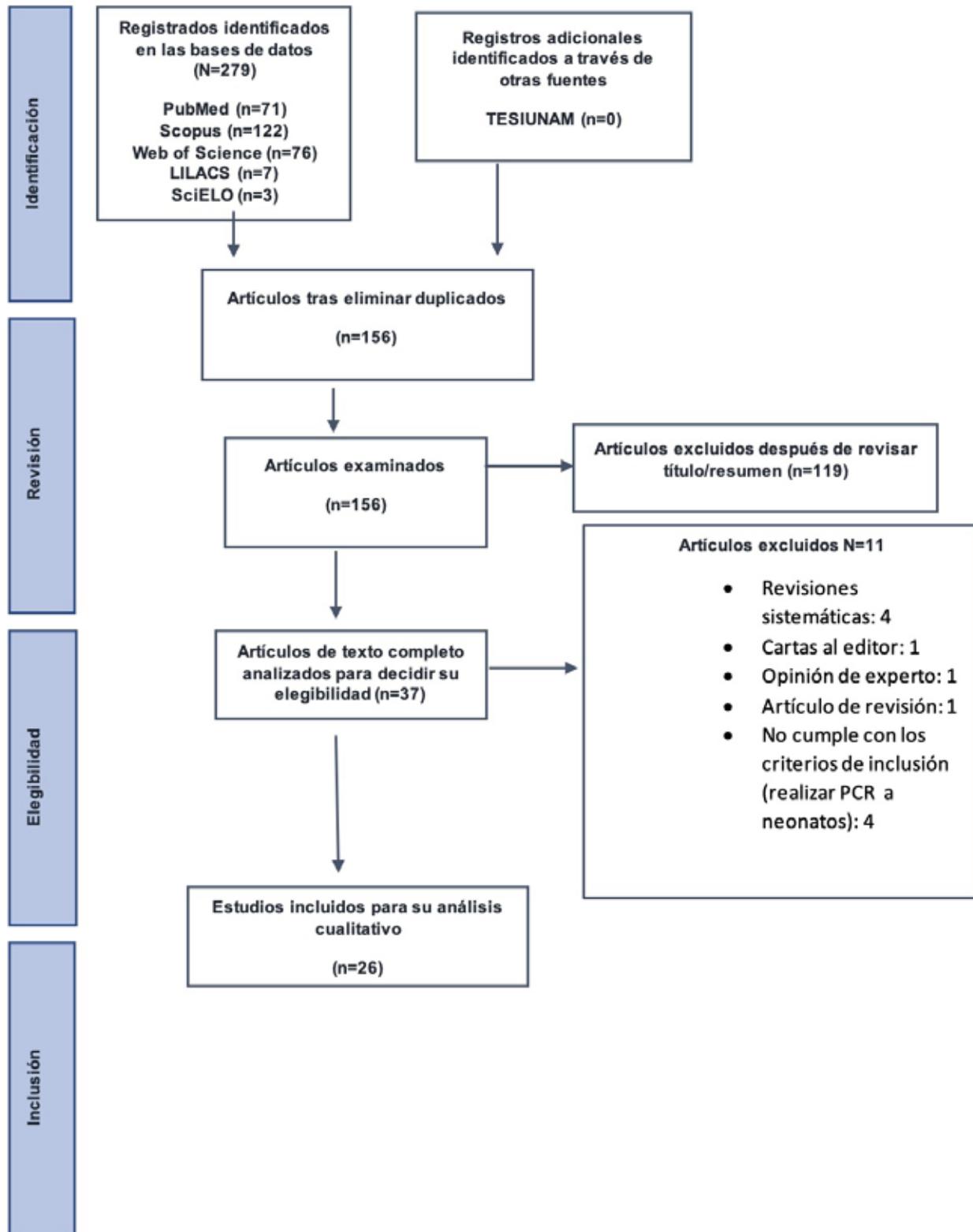


Figura 1. Esquema del proceso de búsqueda y selección de estudios

Cuadro 1. Evidencias sobre la frecuencia de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) en los pacientes de COVID-19

Autor (año)	Título	Madres reportadas	Semanas de gestación	Neonatos nacidos	PCR positiva (neonato)	¿Existe transmisión vertical?
Biasucci <i>et al.</i> (2020) ¹⁰	Safe Perinatal Management of Neonates Born to SARS-CoV-2 Positive Mothers at the Epicenter of the Italian Epidemic.	15	39	15	0	No
Carrasco <i>et al.</i> (2021) ²⁹	SARS-COV-2 infection in pregnant women and newborns in a Spanish cohort (GESNEO-COVID) during the first wave.	105	37	107	0	No
Citu <i>et al.</i> (2021) ³⁴	Assessing sars-cov-2 vertical transmission and neonatal complications.	76	36	74	4	No
Di Guardo <i>et al.</i> (2020) ³⁵	Poor maternal-neonatal outcomes in pregnant patients with confirmed SARS-Cov-2 infection: analysis of 145 cases	145	36	145	7	Si
Di Masio <i>et al.</i> (2020) ³⁶	Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection	388	37	388	1	No
Ghema <i>et al.</i> (2021) ³⁷	Outcomes of newborns to mothers with COVID-19.	28	37	30	2	Si
Januszewski <i>et al.</i> (2021) ²⁸	COVID-19 in Pregnancy-Perinatal Outcomes and Vertical Transmission Preventative Strategies, When Considering More Transmissible SARS-CoV-2 Variants	47	38.5	48	0	No
Moreno <i>et al.</i> (2020) ³⁸	Vertical Transmission of COVID-19 to the Neonate	37	37.2	21	0	No
Nayak <i>et al.</i> (2021) ³⁹	Neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 in a developing country setup. <i>Pediatr Neonatol.</i>	162	37.5	162	3	Si
Solis <i>et al.</i> (2021) ³⁰	Epidemiology, management and risk of SARS-CoV-2 transmission in a cohort of newborns born to mothers diagnosed with COVID-19 infection.	73	38	75	1	No
Vega <i>et al.</i> (2021) ¹¹	Clinical and epidemiological characteristics of mothers with COVID-19 and their neonates: vertical transmission	647	39	656	11	No
Yukie <i>et al.</i> (2021) ⁴⁰	Vertical transmission of SARS-CoV2 during pregnancy: A high-risk cohort	54	37.1	54	8	Si



Cuadro 2. Análisis de sesgo de los estudios de cohorte

Estudio	SELECCIÓN			COMPARABILIDAD		DESENLACE (OUTCOME)			TOTAL
	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Comprobación de la exposición	Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio.	Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	Evaluación del resultado	¿El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran los resultados?	Adecuación del seguimiento de cohortes	
Biasucci <i>et al.</i> (2020) ¹⁰	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Carrasco <i>et al.</i> (2021) ²⁹	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Citu <i>et al.</i> (2021) ³⁴	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Di Guardo <i>et al.</i> (2020) ³⁵	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Di Masio <i>et al.</i> (2020) ³⁶	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Ghema <i>et al.</i> (2021) ³⁷	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Janusze-wski <i>et al.</i> (2021) ²⁸	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Moreno <i>et al.</i> (2020) ³⁸	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Nayak <i>et al.</i> (2021) ³⁹	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Solis <i>et al.</i> (2021) ³⁰	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Vega <i>et al.</i> (2021) ¹¹	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Yukie <i>et al.</i> (2021) ⁴⁰	1	1	1	1	0	1	1	1	7

Cuadro 3. Casos clínicos de mujeres embarazadas con COVID-19

Autor (año)	Título	Síntomas de COVID	Enfermedades extras	Primigesta	Neonatos	PCR nasofaríngea	Trasmisión vertical
Alzamora et al. (2020) ¹²	Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission	Si; malestar general, fatiga y fiebre, insuficiencia respiratoria	Ninguna	No	1	Positiva	Si
Bandyopadhyay et al. (2020) ¹³	Possible Early Vertical Transmission of COVID-19 from an Infected Pregnant Female to Her Neonate: A Case Report	No	Ninguna	No	1	Positiva	Si
Fahadi et al. (2021) ¹⁴	Clinical course, radiological findings and late outcome in preterm infant with suspected vertical transmission born to a mother with severe COVID-19 pneumonia: a case report	Si, severo Fiebre, tos, mialgia.	Hipotiroidismo Anorexia Neumonía	Si	1	Positiva	No pero puede en casos severos
Karade et al. (2020) ¹⁵	Probable vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection from mother to neonate	No	Dolor abdominal hipotiroidismo	No	1	Positiva	Si
Kulkarni et al. (2020) ¹⁶	Early onset symptomatic neonatal COVID 19 infection with high probability of vertical transmission	Si, Fiebre y dolor de cuerpo	Ninguno	Si	1	Negativa	Si
Mendoza et al. (2021) ¹⁷	Probable Case of Vertical Transmission of SARS-CoV-2 in a Newborn in Mexico	No	Ninguna	No	1	Positivo	Si


Cuadro 3. Casos clínicos de mujeres embarazadas con COVID-19

Autor (año)	Título	Síntomas de COVID	Enfermedades extras	Primigesta	Neonatos	PCR nasofaríngea	Trasmisión vertical
Mohakud <i>et al.</i> (2020) ¹⁸	An Assumed Vertical Transmission of SARS-CoV-2 During Pregnancy: A Case Report and Review of Literature	Si Malestar general, fiebre, dolor de garganta y dificultad para respirar	Hipotiroidismo	Si	1	Positiva	Si
Nazari <i>et al.</i> (2021) ¹⁹	Case-report of a neonate with COVID-19 infection: How he has been infected?	Si	Ninguna	No	1	Positivo	Si
Nourolahi <i>et al.</i> (2021) ²⁰	The Vertical Transmission in the Covid-19 Pandemic. Are Neonates at Risk? A Case Report in Iran	Si	Ninguna	Si	1	Positivo	Si
Parsa <i>et al.</i> (2021) ²⁵	Possible Vertical Transmission of COVID-19 to the New-born; a Case Report	Si Neumonía dificultad para respirar, tos	Ninguna	No	9 (Estudio con 9 madres)	Positivo	Si
Silva <i>et al.</i> (2020) ²¹	Probable vertical transmission identified within six hours of life	Si Gripe, disnea, tos seca	Ninguna	No	1	Positivo	Si
Sukhikh <i>et al.</i> (2021) ²²	Vertical Transmission of SARS-CoV-2 in Second Trimester Associated with Severe Neonatal Pathology	Si	Ninguna	Si	1	Positivo	Si
Thapa <i>et al.</i> (2021) ²³	Vertical Transmission of COVID-19: A Case Report and Review of Literature	No	Ninguno	No	1	Positivo	Si
Urban <i>et al.</i> (2021) ²⁴	Mother and neonate suffering from COVID-19 infection. Is there any risk of vertical transmission? A case report	No	Anemia	Si	1	Positivo	No

Cuadro 4. Casos clínicos de neonatos diagnosticados de COVID-19

Autor (año)	Título	Neonato	PCR nasofaríngea	PCR adicionales	Pruebas extras	Trasmisión vertical
Alzamora <i>et al.</i> (2020) ¹²	Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission	1	Positivo	Ninguna	Radiografía al pecho	Si
Bandyopadhyay <i>et al.</i> (2020) ¹³	Possible Early Vertical Transmission of COVID-19 from an Infected Pregnant Female to Her Neonate: A Case Report	1	Positivo	Ninguna	Ninguna	Si
Fahadi <i>et al.</i> (2021) ¹⁴	Clinical course, radiological findings and late outcome in preterm infant with suspected vertical transmission born to a mother with severe COVID-19 pneumonia: a case report	1	Positivo	Fluido amniótico positivo Cordón umbilical positivo	Radiografía al pecho Ultrasonido al pecho	No
Karade <i>et al.</i> (2020) ¹⁵	Probable vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection from mother to neonate	1	Positivo	Fluido amniótico positivo Placenta positiva Leche materna negativa	Ninguna	Si
Kulkarni <i>et al.</i> (2020) ¹⁶	Early onset symptomatic neonatal COVID-19 infection with high probability of vertical transmission	1	Positivo	Cordón umbilical positivo Placenta positivo	Radiografía al pecho	Si
Mendoza <i>et al.</i> (2021) ¹⁷	Probable Case of Vertical Transmission of SARS-CoV-2 in a Newborn in Mexico	1	Positivo	Ninguna	Radiografía al pecho	Si
Mohakud <i>et al.</i> (2020) ¹⁸	An Assumed Vertical Transmission of SARS-CoV-2 During Pregnancy: A Case Report and Review of Literature	1	Positivo	Ninguna	Radiografía al pecho	Si
Nazari <i>et al.</i> (2021) ¹⁹	Case-report of a neonate with COVID-19 infection: How he has been infected?	1	Positivo	Fluido amniótico positivo	Ultrasonido al pecho	Si
Nourolahi <i>et al.</i> (2021) ²⁰	The Vertical Transmission in the Covid-19 Pandemic. Are Neonates at Risk? A Case Report in Iran	1	Positivo	Fluido amniótico positivo	Radiografía al pecho	Si
Parsa <i>et al.</i> (2021) ²⁵	Possible Vertical Transmission of COVID-19 to the Newborn; a Case Report	9	1 positivo 8 negativo	Fluido amniótico positivo	Radiografía al pecho	Si



Cuadro 4. Casos clínicos d neonatos diagnosticados de COVID-19

Autor (año)	Título	Neonato	PCR nasofarín-gea	PCR adicionales	Pruebas extras	Trasmisión vertical
Silva <i>et al.</i> (2020) ²¹	Probable vertical transmission identified within six hours of life	1	Positivo	Ninguna	Radiografía al pecho	Si
Sukhikh <i>et al.</i> (2021) ²²	Vertical Transmission of SARS-CoV-2 in Second Trimester Associated with Severe Neonatal Pathology	1	Positivo	Ninguna	Ninguna	Si
Thapa <i>et al.</i> (2021) ²³	Vertical Transmission of COVID-19: A Case Report and Review of Literature	1	Positivo	Ninguna	Ninguna	Si
Urban <i>et al.</i> (2021) ²⁴	Mother and neonate suffering from COVID-19 infection. Is there any risk of vertical transmission? A case report	1	Positivo	Ninguna	Ultrasonido al pecho	No

DISCUSIÓN

La revisión sistemática presentada muestra las evidencias respecto a la transmisión vertical de la COVID-19 en neonatos. Los estudios analizados fueron de cohorte, transversales analíticos y casos clínicos, con lo cual se observó un 2% de transmisión vertical y se identificaron como posibles factores de riesgo el número de embarazos (primigestas), hipotiroidismo, trastornos de la alimentación (anorexia) y anemia.

Frecuencia de la transmisión vertical

Para medir la frecuencia de la transmisión vertical de la COVID-19 se utiliza como indicador epidemiológico la incidencia; definida como el número de casos nuevos de una enfermedad en una población en un período determinado, según el glosario de COVID-19 de la OPS.²⁶ De acuerdo con los resultados obtenidos, la incidencia de la transmisión vertical de COVID-19 es de dos de cada cien embarazos que den positivo a SARS-CoV2 durante la pandemia.

Este hallazgo es relevante debido a que en la epidemia de SARS no se registró ningún caso que confirmara la transmisión vertical, de acuerdo al “Consenso sobre la Epidemiología del Síndrome Respiratorio Agudo Severo” (SARS).²⁷

En los estudios de cohorte, algunos autores como Biasucci *et al.* (2020), Januszewski *et al.* (2021), Carrasco *et al.* (2021) y Solis *et al.* (2021),^{10,28,29,30} sugieren que el riesgo de transmisión vertical es bajo, sin embargo recomiendan que exista un seguimiento en los casos donde las madres dan positivo a SARS-CoV2, ya que la COVID-19 aumenta el riesgo de partos prematuros y por cesárea;²⁹ del mismo modo Januszewski *et al.* (2021), señala que el bajo riesgo de una transmisión vertical es debido a las estrategias de prevención perinatales adecuadas.²⁸

Calidad metodológica de los estudios

Los doce estudios de cohorte tuvieron una calidad regular, ya que ninguno obtuvo las dos estrellas permitidas para la comparabilidad debido a que los estudios se enfocaron en los resultados de la exposición de los participantes y no de los controles; es decir, no se le dio seguimiento a los participantes que no presentaron el resultado de interés lo cual es indicativo de una cohorte mal conducida.³¹

Factores de riesgo en la transmisión vertical

A pesar de tener algunos casos donde las madres presentaban algunos padecimientos como lo es la anemia, la anorexia o ser primigestas,^{14,16,18,20,22,24} estas características previas no se consideran suficientes para relacionarlas y catalogarlas como un factor de riesgo, es decir, todas las mujeres embarazadas que padecieron COVID-19 son igualmente propensas a poder transmitir el virus SARS-CoV2 al neonato; no obstante es importante señalar que se observaron tres casos con hipotiroidismo el cual pudiera ser un factor de riesgo asociado.

En 2003 y 2015, en los brotes de coronavirus SARS (SARS-CoV1) y MERS (MERS-CoV), respectivamente, se observó que las mujeres embarazadas tenían alto riesgo de experimentar complicaciones obstétricas y neonatales: aborto espontáneo, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, ingreso a unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica, insuficiencia renal o coagulopatía intravascular diseminada.³² Tomando en cuenta estos hechos es necesario identificar algunos factores que pudieran complicar la salud del neonato como en los casos clínicos Alzamora *et al.* (2020), Fahadi *et al.* (2021), Kulkarni *et al.* (2020), Mendoza *et al.* (2021), Mohakud *et al.* (2020), Nazari *et al.* (2021), Nourolahi *et al.* (2021), Parsa *et al.* (2021), Silva *et al.* (2020), Urban *et al.* (2021); donde además de confirmar la presencia del SARS-CoV2 se les realizó una radiografía o ultrasonido al pecho para identificar alguna posible afectación a partir de la transmisión vertical, sin embargo en ninguno de los diez casos se hallaron anomalías.^{12,14,16-21,24,24}

Confiablez de diagnóstico de transmisión vertical de COVID 19

La clasificación de la OMS (2021), estableció que para confirmar la transmisión vertical de COVID-19 es necesario demostrar una PCR positiva del neonato, una del fluido amniótico y una de la placenta dentro de las primeras 24 h de vida del neonato, de acuerdo con esto, la conclusión del caso clínico de Karade *et al.* (2020) es aceptable ya que es único estudio que cumple con estos tres análisis, los cuales resultaron positivos, con lo que se confirma la transmisión vertical.^{15,33}



De igual forma se analizaron casos clínicos donde además de realizar la prueba de PCR al neonato se examinó el fluido amniótico Fahadi *et al.* (2021), Nazari *et al.* (2021), Nourolahi *et al.* (2021), Parsa *et al.* (2021), y PCR a la placenta Kulkarni *et al.* (2020);^{14,16,19,20,25} estos autores concluyeron que es posible la transmisión vertical; sin embargo, debido a que analizaron sólo uno o dos de los tres tipos de muestra requerida para confirmar la transmisión vertical, ésta no puede afirmarse.

Dado que en la mayoría de los estudios de casos clínicos no se realizaron pruebas para la detección de SARS-COV2 en la placenta, fluido amniótico e incluso cordón umbilical por medio de PCR, cabe mencionar que con la información existente no es posible afirmar la transmisión vertical de COVID-19, ya que de 18 casos analizados en esta revisión solo uno, de Karade *et al.* (2020) cumplió con los criterios necesarios para confirmar la transmisión vertical.^{15,33}

CONCLUSIONES

La frecuencia con la que se puede presentar la transmisión vertical de COVID-19 es de dos por cada cien mujeres embarazadas; no obstante, respecto a los factores de riesgo asociados, la información que se tiene hasta el momento es muy limitada, por lo que es necesario continuar o llevar a cabo más estudios con una metodología rigurosa para tener información más confiable sobre la frecuencia y factores que pueden influir en la posibilidad de transmisión vertical del COVID-19. Otra limitación metodológica que se debe señalar que el protocolo de la revisión sistemática no fue registrado en PROSPERO.

AGRADECIMIENTOS

La revisión sistemática se llevó a cabo gracias al conocimiento adquirido en el Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica (2021), al Dr. Víctor Manuel Mendoza-Núñez por su orientación en los aspectos estructurales y metodológicos de la revisión sistemática y a Jessica Badillo-Sampayo por su apoyo durante la búsqueda y selección de artículos. También agradecemos a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM. Proyecto PAPIME PE203421, por la asesoría metodológica.

REFERENCIAS

1. Hijona J, Carballo A, Fernández A. Nuevas evidencias que descartan la posible transmisión vertical del SARS-CoV-2 durante la gestación. *Med Clin.* 2020; 155(7): 313–317.
2. Palacios M, Santos E, Velázquez M, León M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp.* 2020.
3. Arroyo A, Marruffo M, Mendiburu T, Paredes B. Gestantes con enfermedad por coronavirus 2019 y transmisión vertical intrauterina: una revisión sistemática. *Peru Ginecol Obstet.* 2020; 66(3): 1-10.
4. Robaina G, Domínguez F, Riesgo S. Atención a neonatos con COVID-19 confirmada o sospechada: actualización tras un año de pandemia. *Revista Cubana de Pediatría,* 93.
5. Biblioteca Nacional de Medicina. Neonato. Bethesda, MD, USA: MedlinePlus; 19 de agosto del 2021. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002271.htm>
6. Jasso L. Infecciones congénitas poco habituales de transmisión vertical. *Artemisa.* 2006; 63: 55-63.
7. Hijona j, Carballo A, Fernández A, Bermúdez M, Expósito M. ¿Existe transmisión materno-fetal del SARS-CoV-2 durante la gestación? *Revista Médica Española.* 2020; 221: 93-96.
8. Oliva J. COVID-19: transmisión vertical, enfermedad y cuidados en recién nacidos. *Alerta.* 2021;4 :19-30.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010; 8(5):336-341.
10. Biasucci G *et al.* Safe Perinatal Management of Neonates Born to SARS-CoV-2 Positive Mothers at the Epicenter of the Italian Epidemic. *Front Pediatr.* 2020.8:1-6.

11. Vega-Fernández AG, Zevallos-Vargas BM, Flores-Figueroa FDP, Holguín-Plasencia JC, Centeno-Fuentes LMG, Ayquipa-Gil SA, *et al.* Clinical and epidemiological characteristics of mothers with COVID-19 and their neonates: vertical transmission. *Medwave*. 2021;21(7):e8454. doi: 10.5867/medwave.2021.07.8454.ega
12. Alzamora M, Paredes T, Caceres D, Webb C, Valdez L, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol*. 2020;37(8):861-865.
13. Bandyopadhyay T, Sharma A, Kumari P, Maria A, Choudhary R. Possible Early Vertical Transmission of COVID-19 from an Infected Pregnant Female to Her Neonate: A Case Report. *J Trop Pediatr*. 2021;67(1):fmaa094. doi: 10.1093/tropej/fmaa094.
14. Farhadi R, Mehrpisheh S, Ghaffari V, Haghshenas M, Ebadi A. Clinical course, radiological findings and late outcome in preterm infant with suspected vertical transmission born to a mother with severe COVID-19 pneumonia: a case report. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):213.
15. Karade S, Vishal AK, Sen S, Bewal N, Gupta RM. Probable vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection from mother to neonate. *Med J Armed Forces India*. 2021;77(Suppl 2):S490-S493.
16. Kulkarni R, Rajput U, Dawre R, Valvi C, Nagpal R, Magdum N, *et al.* Early-onset symptomatic neonatal COVID-19 infection with high probability of vertical transmission. *Infection*. 2021;49(2):339-343.
17. Mendoza M, Huerta I, Yoldi M, Saviñon P, Franco R, López L, *et al.* Probable Case of Vertical Transmission of SARS-CoV-2 in a Newborn in Mexico. *Neonatology*. 2021;118(3):364-367.
18. Mohakud NK, Yerru H Jr, Rajguru M, Naik SS. An Assumed Vertical Transmission of SARS-CoV-2 During Pregnancy: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 2020;12(9):e10659. doi: 10.7759/cureus.10659.
19. Nazari J, Mousavi Z, Taher H, Shokrpour M, Akhonzade A, Hadadi P, Didehdar M. Case-report of a Neonate with COVID-19 Infection: How He Has been Infected? *Iran J Neonatol*. 2021; 12(3). Available from: https://ijn.mums.ac.ir/article_17389.html
20. Nourolah S, Pournajaf Z, Direkvand Moghadam A. The Vertical Transmission in the Covid-19 Pandemic. Are Neonates at Risk? A Case Report in Iran. *Int J Pediatr* 2021; 9 (10): 14618-14623.
21. Silva F, Vale M, Marques P, Figueira S, Salgado I, Mochel R. Probable vertical transmission identified within six hours of life. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(12):1621-1624.
22. Sukhikh G, Petrova U, Prikhodko A, Starodubtseva N, Chingin K, Chen H, *et al.* Vertical Transmission of SARS-CoV-2 in Second Trimester Associated with Severe Neonatal Pathology. *Viruses*. 2021;13(3):447. doi: 10.3390/v13030447.
23. Thapa B, Acharya S, Karki S. Vertical Transmission of COVID-19: A Case Report and Review of Literature. *J Nepal Health Res Counc*. 2021; 19(1):203-205.
24. Urban A, Dyrda M. Mother and neonate suffering from COVID-19 infection. Is there any risk of vertical transmission? A case report. *Ginekol Pol*. 2021;92(10):701-703.
25. Parsa Y, Shokri N, Jahedbozorgan T, Naeiji Z, Zadehmodares S, Moridi A. Possible Vertical Transmission of COVID-19 to the Newborn; a Case Report. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;9(1):e5. doi: 10.22037/aaem.v9i1.923.
26. Organización Panamericana de la Salud. COVID-19 Glosario sobre brotes y epidemias. Un recurso para periodistas y comunicadores. Washington: OPS; 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-glosario-sobre-brotes-epidemias-recurso-para-periodistas-comunicadores>
27. World Health Organization. Consensus document on the epidemiology of of severe acute respiratory syndrome (SARS). Geneva: WHO; 2003. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70863?locale-attribute=es&>
28. Januszewski M, Ziuzia-Januszewska L, Santor-Zaczynska M, Jakimiuk AA, Oleksik T, Pokulniewicz

- M, *et al.* COVID-19 in Pregnancy-Perinatal Outcomes and Vertical Transmission Preventative Strategies, When Considering More Transmissible SARS-CoV-2 Variants. *J Clin Med.* 2021;10(16):3724. doi: 10.3390/jcm10163724.
29. Carrasco I, Muñoz-Chapuli M, Vigil-Vázquez S, Aguilera-Alonso D, Hernández C, Sánchez-Sánchez C, *et al.* SARS-COV-2 infection in pregnant women and newborns in a Spanish cohort (GESNEO-COVID) during the first wave. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):326. doi: 10.1186/s12884-021-03784-8.
30. Solís-García G, Gutiérrez-Vélez A, Pescador Chamorro I, Zamora-Flores E, Vigil-Vázquez S, Rodríguez-Corrales E, *et al.* Epidemiology, management and risk of SARS-CoV-2 transmission in a cohort of newborns born to mothers diagnosed with COVID-19 infection. *An Pediatr.* 2021;94(3):173-178. doi: 10.1016/j.anpede.2020.12.006.
31. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. La escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios no aleatorios en metanálisis. [consultado el 4 de febrero del 2022]. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
32. Kably A, Olavarria M, Sánchez A, Roque A, Alonso M, López M. COVID-19 y sus repercusiones en la práctica ginecoobstétrica. *Ginecol Obstet Mex.* 2020;88:1-12.
33. World Health Organization: Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2. Geneva: WHO; 2021.
34. Citu C, Neamtu R, Sorop VB, Horhat DI, Gorun F, Tudorache E, Gorun OM, Boarta A, Tuta-Sas I, Citu IM. Assessing SARS-CoV-2 Vertical Transmission and Neonatal Complications. *J Clin Med.* 2021;10(22):5253. doi: 10.3390/jcm10225253.
35. Di Guardo F, Di Grazia F, Di Gregorio L, Zambrotta E, Carrara G, Gulino F, *et al.* Poor maternal-neonatal outcomes in pregnant patients with confirmed SARS-Cov-2 infection: analysis of 145 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 303(6):1483-1488.
36. WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(2):232-241.
37. Ghema K *et al.* Outcomes of newborns to mothers with COVID-19. *Infect Dis Now.* 2021;51(5):435-439.
38. Moreno SC, To J, Chun H, Ngai IM. Vertical Transmission of COVID-19 to the Neonate. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2020;2020:8460672. doi: 10.1155/2020/8460672.
39. Nayak MK, Panda SK, Panda SS, Rath S, Ghosh A, Mohakud NK. Neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 in a developing country setup. *Pediatr Neonatol.* 2021;62(5):499-505. doi: 10.1016/j.pedneo.2021.05.004.
40. Yukie M, Brizot M, Gibelli M, Ibidi S, Carvalho W, Hoshida M, *et al.* Vertical transmission of SARS-CoV2 during pregnancy: A high-risk cohort. *Prenat Diagn.* 2021;41(8):998-1008.

Apéndice A. Lista de verificación de cumplimiento metodológicos de PRISMA-2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	2
INTRODUCCIÓN			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	4-5
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	6
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	6
Criterios de admisibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	6-7
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	6
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	6



Apéndice A. Lista de verificación de cumplimiento metodológicos de PRISMA-2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	7
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	7
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	No
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	7
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	N/A
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	N/A
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	7
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	N/A
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	8

Apéndice A. Lista de verificación de cumplimiento metodológicos de PRISMA-2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
RESULTADOS			
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	8-9
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	8
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot.	N/A
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	N/A
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	8
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	N/A
DISCUSIÓN			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	10-12
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	12
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	12
FINANCIAMIENTO			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	N/A

El número de páginas corresponde al manuscrito original antes del diseño editorial.



Apéndice B. Estudios revisados de texto Completo excluidos.

KEYWORDS Y SINÓNIMOS

Acrónimo	Definición	Keywords	Sinónimos
P (paciente con la especificación de la enfermedad)	Neonato que, durante su gestación, las madres que fueron infectadas por COVID-19	Neonate SARS-CoV-2 COVID-19 Pregnancy	Neonate, newborns [Mesh], Infant SARS-CoV-2 [Mesh] COVID-19 [Mesh], coronavirus Pregnancy[Mesh], gestation
E (exposición)	COVID-19 durante el embarazo	SARS-CoV-2 COVID-19 Pregnancy	SARS-CoV-2 [Mesh] COVID-19 [Mesh], coronavirus Pregnancy[Mesh], gestation
O (outcome)	Hay infección de SARS-CoV-2 en los neonatos, indicando una transmisión vertical.	Vertical transmis- sion PCR	Infectious Disease Transmission, Vertical [Mesh], Maternal Fetal Infection Transmission, Infection Transmission, Maternal Fetal, Fetomaternal Infection Transmis- sion PCR, Polymerase Chain Reaction

Apéndice C. Estudios revisados de texto completo excluidos

Referencia	Motivo de exclusión
1. Akdemir Y, et al. Probable viremia and positive placental swabs for SARS-CoV-2 in a preterm pregnant woman with mild COVID-19. J Med Virol. 2021;1-6.	No cumple con los criterios de inclusión (no realizan PCR al neonato).
2. Heidary Z, et al. Maternal and Neonatal Complications, Outcomes and Possibility of Vertical Transmission in Iranian Women with COVID-19. Arch Iran Med. 2021; 713-721.	Corresponde a otro tipo de estudio, revisión sistemática.
3. Dong L et al. Evaluation of vertical transmission of SARS-CoV-2 in utero: Nine pregnant women and their newborns. Placenta. 2021; 111:91-96.	No cumple con los criterios de inclusión (no realizan PCR al neonato).
4. Konstantinidou A, et al. Pharyngeal sampling for PCR-testing in the investigation of SARS-COV-2 vertical transmission in pregnancy. Obstet Gynecol Reprod Biol. 202; 260:18-21.	Opinión de experto
5. Halici-Ozturk F, at al. Investigating the risk of maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 in early pregnancy. Placenta. 2021;106:25-29.	No cumple con los criterios de inclusión (no realizan PCR al neonato).

Apéndice C. Estudios revisados de texto completo excluidos

Referencia	Motivo de exclusión
Lima V et al. Perinatal COVID-19: a case report, literature review, and proposal of a national system for case record. <i>Bol Med Hosp Infant Mex.</i> 2021;78(1):34-40.	No cumple con los criterios de inclusión (no realizan PCR al neonato).
Bahadur G, et al. Adverse outcomes in SAR-CoV-2 (COVID-19) and SARS virus related pregnancies with probable vertical transmission. . <i>JBRA Assist Reprod.</i> 2020; 24(3):351-357.	Artículo de revisión
Cheruiyot I, et al. Is there evidence of intra-uterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in samples tested by quantitative RT-PCR? <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.</i> 2020;249:100-101.	<i>Carta al editor</i>
Schwartz D. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: Maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. <i>Arch Pathol Lab Med.</i> 2020;144(7):799-805.	Corresponde a otro tipo de estudio, revisión sistemática.
Ghanim S, et al. COVID 19 Vertical Transmission: A Growing Concern. <i>Iran J Pediatr.</i> 2020;30(4):e104465. doi:10.5812/ijp.104465	Corresponde a otro tipo de estudio, revisión sistemática.
Bahadur G et al. Retrospective observational RT-PCR analyses on 688 babies born to 843 SARS-CoV-2 positive mothers, placental analyses and diagnostic analyses limitations suggest vertical transmission is possible. <i>Facts Views Vis Obgyn.</i> 2021;13(1):53-66.	Corresponde a otro tipo de estudio, revisión sistemática.



Revisión

Manifestaciones bucales del espectro óculo-aurículo-vertebral (Síndrome de Goldenhar): Una revisión narrativa*Oral manifestations of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome): A narrative review*Stephany Martínez-Chávez¹ y Karina Pacheco-Galván²¹ Alumno de la Especialización en Estomatología del Niño y del Adolescente, FES Zaragoza, UNAM² Profesora adscrita al Servicio de Estomatología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez

RESUMEN

Introducción. El espectro oculo-aurículo-vertebral (OAVS, por sus siglas en inglés) también conocido como Síndrome de Goldenhar, es una condición congénita poco frecuente en la que se presentan alteraciones que deben ser tratadas por el odontólogo con un enfoque multidisciplinario. **Objetivo.** Presentar el estado del arte del conocimiento sobre las principales manifestaciones bucales y el abordaje estomatológico en pacientes pediátricos con espectro oculo-aurículo-vertebral. **Desarrollo.** El OAVS se caracteriza por alteraciones en las estructuras que se originan del primer y segundo arcos branquiales. Las principales alteraciones bucodentales que se presentan en el OAVS son (i) la hipoplasia mandibular, (ii) agenesia de la rama y cóndilo, cóndilo bifido (iii) desfase de la salivación debido a una aplasia de las glándulas salivales, (iv) defectos en la capacidad de deglución, (v) alteraciones del habla, (vi) taurodontismo, (vii) macrostomía. En el caso de los pacientes con presencia de cóndilo bifido se observa una limitación para la apertura bucal, lo cual genera una deficiente higiene bucal que desencadena caries y gingivitis. Por tal motivo, el odontólogo debe tener el conocimiento de dicho síndrome para proporcionar un tratamiento integral con un enfoque multidisciplinario. **Conclusión.** El papel que juega la estomatología dentro del tratamiento multidisciplinario de los pacientes con OAVS es fundamental, para que el diagnóstico preciso y oportuno permita brindar un tratamiento integral y multidisciplinario. Es importante la realizar un tratamiento individualizado en conjunto con un equipo multidisciplinario, donde se destaque la relevancia del papel del estomatólogo pediatra.

Palabras clave: Síndrome de Goldenhar, desarrollo maxilo facial, anomalías craneofaciales, asimetría facial.

ABSTRACT

Introduction. The oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS) also known as Goldenhar Syndrome, is a rare congenital condition in which alterations occur that must be treated by the dentist with a multidisciplinary approach. **Aim.** To present the state of the art of knowledge on the main oral manifestations and the stomatological approach in pediatric patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum. **Narrative.** OAVS is characterized by alterations in the structures originating from the first and second branchial arches. The main oral alterations that occur in OAVS are (i) mandibular hypoplasia, (ii) agenesis of the ramus and condyle, bifid condyle (iii) delayed salivation due to aplasia of the salivary glands, (iv) defects in swallowing ability, (v) speech disturbances, (vi) taurodontism, (vii) macrostomia. In the case of patients with the presence of a bifid condyle, a limitation for oral opening is observed, which generates poor oral hygiene that triggers caries and gingivitis. For this reason, the dentist must have knowledge of this syndrome to provide comprehensive treatment with a multidisciplinary approach. **Conclusion.** The role played by dentistry in the multidisciplinary treatment of patients with OAVS is fundamental, so that an accurate and timely diagnosis allows for comprehensive and multidisciplinary treatment. It is important to carry out an individualized treatment in conjunction with a multidisciplinary team, where the relevance of the role of the pediatric stomatologist is highlighted.

Keywords: Goldenhar syndrome, maxillofacial development, craniofacial anomalies, facial asymmetry.

Correspondencia: Karina Pacheco-Galván

E.mail: karypachecogalvan@gmail.com

Artículo recibido: 7 de abril de 2022

Artículo aceptado: 9 de agosto de 2022

Martínez-Chávez S, Pacheco-Galván K. Manifestaciones bucales del espectro oculo-aurículo-vertebral (Síndrome de Goldenhar). *CyRS*. 2022; 4(2): 70-81
<https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.2.5>

INTRODUCCIÓN

El espectro facio-aurículo-vertebral o espectro oculo-aurículo-vertebral, también llamado Síndrome de Goldenhar, es una malformación de tipo congénito, que genera alteraciones en las estructuras que se forman a partir del primer y segundo arco branquial, aproximadamente a los 30-45 días de gestación.¹⁻³ Es una patología heterogénea y compleja, en su mayoría esporádica, en algunos casos reportada como autosómica dominante y de presentación poco frecuente.⁴⁻⁶

El término OAVS, por sus siglas en inglés (oculo-aurículo-vertebral spectrum), tiene su origen en la denominación establecida por Cohen y colaboradores en 1989. Dicho término surge debido a la variabilidad de las manifestaciones que representa con un espectro de las anomalías del desarrollo, incluyendo alteraciones oculares, auriculares vertebrales y bucodentales, de ahí que sea catalogado como un síndrome.⁷⁻⁹ Por otro lado, también se le ha denominado como “displasia oculo-aurículo-vertebral”, término general para un grupo de condiciones que comparten similitudes fenotípicas, incluyendo, “síndrome facio-aurículo-vertebral”, “microsomía hemifacial”, “otodisostosis mandibular” y las anomalías del primer y segundo arco branquial, para posteriormente asignar el término de espectro.¹⁰⁻¹³

El OAVS es un trastorno fenotípico y heterogéneo de la morfogénesis facial que ocurre de manera esporádica. En este sentido, se ha sugerido una transmisión genética en algunos casos, en los que se observaron variaciones en el número de copias, con implicación de la región cromosómica 22q y 5p.^{2,14,15} También se han sugerido factores externos-teratogénicos como, técnicas de reproducción asistida, gestación múltiple, exposición a fármacos y enfermedades durante el embarazo.^{2,3,10} Entre los fármacos relacionados con el OAVS cuando se consumen durante el embarazo se han reportado: talidomida, primidona, ácido retinoico, anticoagulantes, salicilatos, antagonistas del folato, anticonvulsivos y fármacos vasoactivos.¹⁶ Por otro lado, se han reportado casos de OAVS con antecedentes de madre con hipervitaminosis A. Al respecto, se ha reportado que el consumo de dosis diaria

de vitamina A, superiores a 250 000 UI tiene efectos teratogénicos, cuyo efecto es nocivo en la formación de células de la cresta neural, que son esenciales para la formación de los arcos faríngeos.¹⁷ Mientras que las enfermedades de la madre durante el embarazo relacionadas con este síndrome son la influenza y la rubéola, a las que se atribuye la presencia de IgG anti-rubeola positiva del bebé y de la madre sin inmunización previa.¹⁸ Otro de los factores reportados son algunos mecanismos fisiopatológicos entre los que destaca una disminución del aporte sanguíneo debido a una hemorragia en la región de desarrollo del primer y segundo arcos branquiales.¹⁹

La epidemiología del OAVS es muy variable, subestimando los casos leves y diagnosticando erróneamente los casos más severos. Según el estudio realizado por Tasse *et al.* (2005), determinaron una incidencia no bien estandarizada de 1:1500 a 1:35000 nacimientos.³ Se estima que tanto el sexo masculino, como el lado derecho de la cara, comúnmente son los más afectados.¹ En México se ha reportado una incidencia de 1:1500 RNV, con mayor frecuencia en el sexo masculino 2:1.⁵ El diagnóstico se basa en datos clínicos: anamnesis, exploración física y los resultados de pruebas adicionales como tomografías y radiografías de cráneo y columna. Asimismo, se puede realizar un diagnóstico durante el embarazo mediante ecografía fetal y estudios genéticos, y después del nacimiento mediante ecografía y resonancia magnética nuclear.¹⁹

Es importante señalar que una de sus características es la extrema variabilidad de expresión de los individuos afectados, mientras que algunos pacientes presentan una amplia variedad de anomalías, otros solo tienen signos discretos y simples, como un apéndice pre-auricular. De ahí que existan diferentes criterios y clasificaciones para su diagnóstico. En este sentido, algunos autores establecieron sistemas para su clasificación, considerando diferentes criterios como: (i) el tipo de afectación uni o bilateral, (ii) presencia de microtia, (iii) hipoplasia mandibular, (iv) dermoides epibulbares, (v) deformidades vertebrales y (vi) afectaciones en otros sistemas, incluyendo el bucodental.¹⁹



Tasse *et al.* (2005), propusieron un sistema de puntos, correspondiente al grado de afectación, clasificándolos en unilaterales y bilaterales si ambos lados están afectados, aunque en uno, sólo haya una manifestación mínima. Posteriormente, a cada hallazgo principal, le asignaron dos puntos (microtia, microsomía hemifacial, anomalías vertebrales, etiquetas preauriculares) y un punto a cada característica adicional (sordera, hendiduras orofaciales, anomalías de los ojos, dermoides, anomalías cerebrales, urogenitales, cardíacas y en las extremidades, retraso en el desarrollo y baja estatura).³

Existe una clasificación OMENS basada en la presentación clínica y en estudios de imágenes que corresponde a las siglas en inglés: O (asimetría orbital), M (hipoplasia mandibular) E (deformación de oído), N (disfunción del nervio facial), S (deficiencia de tejidos blandos).²⁰ En concordancia con ello, eFACE es una escala clínica funcional, que permite profundizar en la evaluación del nervio facial mediante caracterización electrofisiológica, ya que permite determinar el compromiso de las distintas ramas del nervio facial, el estado de la musculatura y el compromiso de otros pares craneales.¹⁵

Algunos pacientes presentan características clínicas que se superponen con otros síndromes que involucran estructuras derivadas del primer y segundo arco faríngeo. Ejemplo de ello son los Síndromes de “Treacher Collins”, “Townes-Brocks”, “CHARGE”, “Transtornos del espectro branquio-oto-renal”, “Pierre Robins” y “Microsomía hemifacial”.^{7,21}

Manifestaciones clínicas

Entre las estructuras más afectadas, están las del oído, boca, mandíbula, ojo y columna cervical. Estas anomalías suelen ser asimétricas ya sea unilateral o bilateral y pueden ir desde manifestaciones leves hasta severas.² A continuación, se presentan dichas alteraciones:

- **Órbita y alteraciones oculares.** La microftalmia y la alteración de la posición de la órbita, son las manifestaciones más frecuentes en estos pacientes.¹ También se ha reportado la presencia de colobomas, blefaroptosis, anoftalmia, o dermoides epibulbares ya sean uni o bilaterales lo cual genera restricción mecánica del globo ocular.^{7,22} Los colobomas son defectos en el espesor de piel del párpado, con bordes libres y tiene una presentación entre el 6-24% de los pacientes con OAVS.²²

- **Mandíbula y articulación temporo-mandibular (ATM).** Una de las principales características descritas en la literatura, es la hipoplasia mandibular. El grado de compromiso mandibular va desde una disminución en alguna de las partes de la mandíbula, hasta la ausencia de una de sus estructuras. En lo que respecta a la ATM, puede verse afectado uno de sus componentes, puede estar ausente o anquilosada. Lo que genera una desviación de la línea media dentaria, hacia el lado afectado y una disminución en la capacidad de apertura bucal.¹

- **Nervios faciales.** Aunque los nervios faciales son los más afectados, existen casos severos donde se presentan afectaciones de los nervios trigémino e hipogloso, observándose anestesia trigeminal o elevación asimétrica muscular, con desviación hacia el lado afectado, presentándose en un 10-40% de los casos reportados.^{1,20}

- **Pabellón Auricular.** Son anomalías muy comunes e incluyen microtia, anotia, apéndices pre auriculares y la mayoría de las personas afectadas tienen un grado de pérdida auditiva.⁷ La microtia es una malformación caracterizada por ausencia de algunas de las partes de la oreja o de su totalidad, afectando incluso al conducto auditivo externo.^{5,23} En 85-90% de los casos los defectos del oído suelen ser unilaterales con el lado derecho predominante.²⁴

- **Tejidos blandos.** Puede estar afectado el tejido blando facial superficial o el tejido subcutáneo, lo cual genera la asimetría facial. Los pacientes suelen presentar dermoides epibulbares, hipoplasia de músculos masticatorios (principalmente el músculo pterigoideo lateral), insuficiencia velofaríngea o hendiduras faciales, como la macrostomía, donde la comisura oral se extiende lateralmente.¹

- **Anomalías vertebrales.** Las malformaciones vertebrales son más frecuentes en pacientes con espectros graves e incluyen: occipitalización del atlas, procesos odontoides alargados, y anomalías de la unión craneocervical. Además de sinostosis, hemivertebra, cifoescoliosis vertebral fusionada y costillas faltantes.^{9,22,25} Las anomalías cervicales son de primordial relevancia en aquellos pacientes sometidos a cirugía, por las complicaciones al momento de realizar laringoscopia directa y para intubación endotraqueal.²⁶ Por su parte, la escoliosis suele ser progresiva por lo que requiere de tratamiento oportuno.

En un informe de 35 pacientes con OAVS el 60 % presento anomalías vertebrales.²⁷

• **Afectaciones de otros sistemas**

(i). Defectos congénitos del corazón: "Tetralogía de Fallot", defectos del tabique, transposición de los grandes vasos, anomalías del arco aórtico, situs inversus, dextrocardia.⁷ Tiene una prevalencia de 5-58% siendo esta muy amplia por la dificultad de un correcto diagnóstico de ambas entidades y representan la principal causa de muerte de estos pacientes.^{28,29}

(ii). Defectos del sistema nervioso: Atrofia cerebral, hipoplasia del cerebelo, disgenesis del cuerpo calloso, ventrículos laterales asimétricos, estenosis acueductal con obstrucción, hidrocefalia, lipomas y hematomas cerebrales.³⁰⁻³²

(iii). Defectos renales: Fusión renal, agenesia renal, reflujo vesicouretral, obstrucción y duplicación uretral y riñón poliquístico; con frecuencia del 1 al 10%.³³

(iv). Defectos en las extremidades: Hipoplasia del pulgar, braquimesofalangia, metatarso aducto y polidactilia axial.³

Manifestaciones bucales

Dentro de las manifestaciones bucales, se ha encontrado que la más común es la hipoplasia mandibular, caracterizada por una falta de desarrollo maxilar. Como manifestación secundaria a ello, la literatura reporta disfagia hasta en un 80% de pacientes con OAVS.³⁴ La hipoplasia mandibular, se caracteriza por la afectación de alguna de sus estructuras (rama o cóndilo), son el principal factor causante de asimetría facial, lo cual genera mordida cruzada del lado afectado, apiñamiento, agenesias e hipoplasias dentales, además de retraso en la erupción dental. Asimismo, se ha reportado agenesia de la rama y cóndilo, donde el cuerpo mandibular se curva hacia arriba, el mentón se desvía hacia el lado afectado y el lado opuesto de la mandíbula se observa aplanado, lo que genera inclinación del plano oclusal hacia arriba, menor altura alveolar y desviación de la línea media.^{1,35}

También, se han reportado pacientes con desfase de la salivación debido a una aplasia de las glándulas salivales, lo cual genera, pérdida del flujo salival, motivo que puede causar defectos en la capacidad de deglución y deterioro del habla, acompañado de

síntomas de ardor crónico por afectación de la mucosa, disgeusia, caries dental, infecciones frecuentes y queilitis angular.^{34,36,37} Del mismo modo, algunos artículos reportan la presencia de cóndilo bífido y taurodontismo; en el caso de los pacientes con presencia de cóndilo bífido se observa una limitación para la apertura bucal, lo cual genera una deficiente higiene bucal que desencadena caries y gingivitis.³⁷ Además se han observado casos de macrostomia, que se caracteriza por una hendidura facial, donde la comisura oral se extiende lateralmente a través del músculo buccinador y del masetero. Esta hendidura se extiende por la línea imaginaria que une al tragus con la comisura labial.³⁸ Igualmente se ha observado una asociación clínica entre las malformaciones craneofaciales congénitas, con la presencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), esto debido a que, en algunos casos la hipoplasia mandibular y el retrognatismo ocasionan un colapso de la vía aérea superior por retrusión de las inserciones musculares.^{39,40} Dentro de las malformaciones presentes en el espectro oculo-aurículo-vertebral, el labio y paladar hendido, son de las más frecuentes (Figura 1).⁴⁰

Abordaje terapéutico

Como se ha sido señalado, el tratamiento depende de la edad del paciente, el grado de afectación de las estructuras comprometidas y las repercusiones sistémicas.^{7,9} En este sentido, es necesario la participación de un equipo multidisciplinario que evalúe las vías aéreas, sueño, audición, desarrollo cognitivo y neurológico, anatomía esquelética, anomalías renales y cardíaca.¹¹ Además, es de vital importancia la participación del pediatra y estomatólogo pediatra, para poder realizar un diagnóstico oportuno con un tratamiento que permita limitar la progresión del daño o discapacidad.²¹

Dada la gran variabilidad del espectro de manifestaciones, en ocasiones el paciente no es diagnosticado de manera oportuna, acudiendo a consulta especializada por un problema más estético que funcional, tras lo cual se realiza el diagnóstico. Sin embargo, la mayoría de las manifestaciones fenotípicas son apreciables desde el nacimiento, por lo que su atención debe iniciar desde esta etapa.²¹ El estomatólogo pediatra y los pediatras deben trabajar en colaboración con servicios de referencia, para una pronta y correcta atención de los niños afectados y de todas las diferentes estructuras que puedan estar



Figura 1. Principales manifestaciones bucales del espectro oculo-aurículo-vertebral (Síndrome de Goldenhar). Hipoplasia mandibular, agenesia condilar, síndrome de apnea obstructiva del sueño, macrostomía, xerostomía, labio y paladar hendido.

lo.⁴¹ Como se mencionó anteriormente, estos pacientes suelen presentar SAOS, lo cual compromete su calidad de vida desde edades tempranas, de ahí que su detección oportuna sea de vital importancia para la corrección de estas malformaciones mediante tratamientos ortopédicos que brinden al paciente una mejor calidad de vida.⁴⁰

Por otro lado, las afectaciones a nivel mandibular y del labio y paladar hendido repercuten en la lactancia materna, dificultando una correcta nutrición, por lo que se debe intervenir para su pronta solución, así como proporcionar técnicas correctas de alimentación, como la posición erguida que deben tener los lactantes mientras son alimentados.^{3,40}

En algunos casos el protocolo de tratamiento incluye uno o varios procedimientos quirúrgicos, tales como: alargamiento mandibular, injertos óseos, recons-

trucciones del oído externo, remoción quirúrgica de dermoides epibulbares, o corrección de párpados.^{9,21} La planificación quirúrgica debe estar adaptada a cada paciente en particular, mediante una evaluación cuantitativa de la asimetría facial, con lo que se podría restaurar en medida de lo posible la simetría facial y con ello muchas de las funciones básicas afectadas.^{42,43}

El tratamiento multidisciplinario del paciente con OAVS, requiere la participación de los siguientes especialistas:

- **Audiólogo.** Diversos estudios demuestran la relación de la pérdida auditiva con el deterioro en el desarrollo cognitivo, ya que puede comprometer el lenguaje y el aprendizaje, por lo que es necesario derivar de manera oportuna al paciente con el especialista.^{6,16,44}

Cuadro 1. Características de los estudios sobre OAVS

Autor/año	País	Hallazgos
Méndez <i>et al.</i> (2016) ¹⁷	Brasil	El 89% tenía afectaciones de otros órganos. El sexo femenino fue el más afectado, las afectaciones más frecuentes fueron a nivel auricular seguidas de las faciales Solo el 14% de los pacientes presentó LPH
Tuna <i>et al.</i> (2011) ⁵³	Turquía	Observaron que las afectaciones de sus pacientes estaban del lado izquierdo. Uno de los casos fue esporádico y el otro se determinó por consanguinidad de los padres. Observaron en ambos casos malformaciones dentales y agenesias de órganos dentarios Determinaron que la falta de desarrollo mandibular puede generar problemas respiratorios y la distracción ósea se establece como una opción terapéutica
Maryanchick <i>et al.</i> (2018) ⁵⁴	Estados Unidos	El hallazgo más frecuente fue la hipoplasia o atrofia de la rama mandibular y del cóndilo. Las menos frecuentes fueron afectación bilateral maxilar, hipoplasia del arco cigomático y anomalías cervicales. Los pacientes mostraron afectación unilateral siendo el lado derecho el más afectado.
Saccomanno <i>et al.</i> (2014) ⁵⁵	Italia	Sexo masculino. Cóndilo derecho dismórfico (corto y ancho) Deformidades del oído derecho
Hsu <i>et al.</i> (2017) ⁵⁶	Japón	Encontraron que lo más común fue la asimetría facial leve con deformidad del oído e hipoacusia unilateral del lado derecho Reportaron el uso con éxito de aparatos miofuncionales para pacientes con leve asimetría facial logrando resultados funcionales, estructurales y estéticos satisfactorios
Avula <i>et al.</i> (2015) ⁵⁷	India	Reportaron la presencia de asimetría facial, hipoplasia mandibular y malar con el lado izquierdo afectado. Higiene bucal deficiente. Hipoplasia del cóndilo rama y cuerpo mandibular. Sin signos de retraso ni problemas neurológicos. Sin anomalías vertebrales ni cardíacas. Realizaron cirugía para la corrección de los problemas.
Rajendran <i>et al.</i> (2017) ⁵⁸	Malasia	Lengua bilobulada asociada a SAOS y déficit en la nutrición. Sugieren los tratamientos quirúrgicos ya que la vida del paciente se ve comprometida por las deformaciones que impiden una correcta alimentación y que además afectan la vía aérea, por lo que ellos no apoyan los tratamientos conservadores.
Abraham <i>et al.</i> (2017) ⁵⁹	Estados Unidos de Norteamérica	El niño presenta SAOS por hipoplasia mandibular. Labio y paladar hendido. Microtia con pérdida auditiva. Asimetría facial izquierda



• **Ortopedista.** La cirugía de columna en etapas tempranas es necesaria para pacientes con deformidades congénitas para equilibrar el crecimiento de la columna y prevenir la deformidad progresiva, en conjunto con el uso de ciertos aparatos ortopédicos.²⁷

• **Oftalmólogo.** Generalmente el tratamiento de los colobomas parpebrales y de los lipodermoides subconjuntivales es mediante manejo quirúrgico para su completa remoción, con lo que se mejora en gran medida la agudeza visual de estos pacientes.^{22,43,45}

• **Psicología.** Los niños con este tipo de anomalías tienen mayor riesgo a padecer problemas psicosociales, por lo cual necesaria la intervención de psicoterapeutas y/o de trabajadores sociales, con la finalidad de brindar apoyo y orientación tanto a los pacientes como a sus familiares.⁴³ En este sentido, se ha reportado que los pacientes con síndromes que implican malformaciones craneofaciales exhiben 3 desórdenes del comportamiento: depresión, aislamiento social y hostilidad/agresión. De ahí la necesidad de una terapia que permita la solución de dichos problemas.^{46, 47}

• **Anestesiólogo.** Es necesario realizar una evaluación preoperatoria que incluyen la evaluación de la cavidad oral, el espacio mandibular anterior, la ATM y la columna vertebral, debido a que se ha reportado en muchos casos que la micrognatia ocasiona dificultad para intubación traqueal.²⁶ La correcta evaluación preoperatoria inicia desde la realización de una correcta historia clínica, exploración física y la implementación de diversas escalas que permiten determinar el manejo de la vía aérea como: escala de Mallampati, hipertrofia amigdalina, distancia interincisal, distancia tiromentoniana, entre otros. Desafortunadamente, incluso una la realización de un examen cuidadoso no predice todos los casos de intubación difícil, ya que pueden ocurrir problemas imprevistos, a lo cual el anestesiólogo y los médicos deberán estar capacitados para su solución.²⁶

• **Cardiólogo.** Los defectos cardiacos congénitos que presentan estos pacientes, se han reportado como la principal causa de muerte y muchas veces es debido a la falta de atención clínica y quirúrgica temprana, ocurriendo en los primeros años de vida, cuando los defectos son graves.²⁹ Por tal motivo, las cardiopatías congénitas son alteraciones de mayor relevancia en la evolución clínica y pronóstico de estos individuos. Haciendo necesaria una correcta evaluación

por parte del cardiólogo para que las intervenciones quirúrgicas sean oportunas y correctas.²⁹

• **Neurólogo.** Las alteraciones del sistema nervioso central como la agenesia, disgenesia, hipoplasia del cuerpo calloso y los lipomas, pueden no presentar síntomas asociados y pasar imperceptibles durante la evaluación, motivo por el cual la realización y análisis de una tomografía computarizada o resonancia magnética, por parte de dicho especialista permitirá implementar una terapéutica adecuada.³²

Manejo estomatológico integral

Es importante que el estomatólogo pediatra se integre de manera temprana al equipo multidisciplinario, quien muchas veces es el especialista de primer contacto.¹⁹ En este sentido, debe llevar a cabo una evaluación cuidadosa de las estructuras craneofaciales, bucodentales y detectar algunas alteraciones sistémicas para derivar a los pacientes de manera temprana con los otros especialistas, incluyendo al cirujano maxilofacial, ya que éstos son fundamentales para el tratamiento de estas anomalías, por lo que se involucra además un aspecto interdisciplinario.^{19,48}

Al respecto, el trabajo interdisciplinario en el ámbito estomatológico es fundamental, debido a la gran variabilidad de afectaciones que pueden presentarse como, labio y paladar hendido o aquellos que presentan hipoplasia mandibular y como consecuencia otras manifestaciones ya mencionadas. Siempre el objetivo del tratamiento debe estar encaminado a lograr un buen funcionamiento y un resultado estéticamente agradable, lo cual permita al paciente llevar una vida lo más cerca de lo normal posible.^{18,48}

Por lo anterior es importante hacer una correcta planificación del manejo estomatológico que el paciente con OAVS debe llevar; considerando que algunos pacientes pueden sufrir de obstrucción severa y SAOS causadas por anomalías en las vías respiratorias y por un déficit en el crecimiento mandibular; por lo que el manejo de la vía aérea en estos pacientes es un elemento crítico dentro de la atención multidisciplinaria. El manejo debe ser individualizado, aunque la distracción osteogénica mandibular en conjunto con tratamientos ortopédicos es en ocasiones la principal herramienta terapéutica en este tipo de pacientes; de ahí la relevancia de la actualización de los especialistas de la estomatología pediátrica.^{40, 41}

Esto con la finalidad de aprovechar el potencial de crecimiento, corregir algunas deformidades mínimas, disminuir su severidad y riesgos, preparando si fuese necesario el tratamiento quirúrgico posterior.⁴⁰ Dentro de los tratamientos quirúrgicos, se encuentra la cirugía ortognática, que consiste en la corrección de la posición y tamaño anómalo de los maxilares, mediante osteotomías. Así como para la corrección de las malformaciones que involucran ATM.^{40,49}

La rehabilitación oral bajo anestesia general es necesario por la dificultad del manejo de la vía aérea y la nula cooperación del paciente, por tal motivo, es necesaria la realización de una correcta valoración pre anestésica que permita determinar el estado general del paciente y las condiciones de la vía aérea, con el fin de tomar las medidas preventivas necesarias previas a cualquier intervención quirúrgica o a la rehabilitación oral bajo anestesia general o bajo sedación.^{47, 50} En este sentido se considera que la anestesia general para la rehabilitación oral es de mayor beneficio que la sedación, siempre y cuando se evalúe de manera correcta al paciente, basándose en la edad y el grado de afectación que presente.⁵⁰

Por otro lado, también se recomienda la indicación profiláctica de antibiótica en aquellos pacientes en los que se han determinado alteraciones sistémicas a nivel cardiaco, para tal efecto se puede indicar amoxicilina de 250 mg cada seis horas vía oral previo a los procedimientos dentales y quirúrgicos.⁵⁰ También se sugiere el manejo de los pacientes con OAVS con máscara laríngea flexible, debido a que tiene la ventaja de evitar las manifestaciones asociadas a la entubación traqueal.⁵¹ En el aspecto protésico, dependiendo del caso y del grado de afección en las estructuras anatómicas del paciente, se puede recurrir a prótesis parcial removibles, fijas, totales y sobredentaduras.⁴⁹

Por otra parte, en estos pacientes el mantenimiento de la higiene bucal es difícil, debido a la maloclusión y a la limitación en la apertura bucal, lo cual los hace propensos a presentar caries y enfermedades periodontales. Por lo que se pueden recomendar cepillos de dientes con cabezales pequeños para mejorar la eliminación mecánica de placa.^{41,52}

Lo anterior debe ser primordial en la planificación del tratamiento estomatológico, debido a que una condición bucal precaria puede afectar el tratamiento del equipo multidisciplinar por lo que las visitas periódicas

deberán incluir aplicación tópica de fluoruro con énfasis en la prevención.^{25, 41,48}

Dentro de las principales anomalías bucales reportadas, el labio y paladar hendido son las manifestaciones más comunes de este síndrome, con requerimientos quirúrgicos a edades tempranas. Sin embargo, se ha reportado que solo el 14% de los pacientes presentan labio y paladar hendido.¹⁷ Al respecto, se ha reportado que el lado de la cara más afectado suele ser el lado derecho aunque no es del todo concluyente.^{53, 54,55}

Por otra parte, son muchas las malformaciones bucales que presentan los pacientes con el espectro oculo-aurículo-vertebral. En este sentido, las malformaciones de los tejidos blandos del lado derecho, tales como: hendidura lingual, hipertrofia gingival, falta de desarrollo de algunos músculos faciales, agenesia de glándulas salivales e insuficiencia velofaríngea han sido reportadas.⁵⁶ También se ha observado la presencia de malformaciones linguales, las cuales pueden ser asintomáticas; sin embargo, pueden causar síntomas de hemorragia, obstrucción de las vías respiratorias como en la apnea del sueño, ingesta oral inadecuada o problemas estéticos.⁵⁷

Debido a su amplia variabilidad clínica, el tratamiento suele ser individualizado a cada paciente, el uso de aparatos miofuncionales para pacientes con leve asimetría facial puede ser una opción. También, la cirugía ortognática en los pacientes que presentan hipoplasia del cóndilo, rama y cuerpo mandibular puede ser la opción terapéutica.^{56,57} En este sentido, los tratamientos quirúrgicos son indispensables, ya que la vida del paciente se ve comprometida por las deformaciones que impiden una correcta alimentación y afectan la vía aérea.⁵⁸

Por otra parte, la SAOS es una condición que se presenta de manera constante en los casos de síndromes que involucran malformaciones craneofaciales, lo que actualmente está siendo uno de los motivos más importantes por las que se requiere la participación del estomatólogo pediatra de manera oportuna.⁵⁹

Finalmente, como ha sido señalado, es necesario que el tratamiento sea oportuno para limitar el daño, para lo cual es indispensable que el odontopediatra tenga el conocimiento clínico para detectar de manera temprana el síndrome.



CONCLUSIÓN

El espectro oculo-aurículo-vertebral (Síndrome de Goldenhar) tiene una amplia variabilidad de expresión y sus causas aún no son del todo claras, pero el estomatólogo pediatra debe tener conocimiento de las principales manifestaciones, ya que el papel que desempeña en el manejo de estos pacientes es muy importante por las diversas estructuras que pueden estar afectadas y que influirán al momento de la toma de decisiones para su tratamiento bucal. Asimismo, es indispensable el tratamiento multidisciplinario, para la realización de un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno que logre delimitar el daño, permitiendo al paciente tener una mejor calidad de vida.

AGRADECIMIENTOS

El manuscrito fue revisado y editado en el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS) de la FES Zaragoza, UNAM.

Agradecemos el apoyo en la elaboración de este artículo a Juan Ignacio-Meza, Profesor de la Especialización en Estomatología del Niño y del Adolescente, FES Zaragoza, UNAM

REFERENCIAS

1. Velíz-Méndez S, González-Escobar L, Leiva-Villagra N, Agurto-Veas P. Manifestaciones clínicas del espectro aurículo vertebral. *Rev CES Odont.* 2015; 28(1): 76-85.
2. Beleza-Mireles A, Hart R, Clayton-Smith J, Oliveira R, Falcao RC, Venencio M, et.al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: Clinical and molecular analysis of 51 patients. *Eur J Med Genet.* 2015; 58: 455-465.
3. Tasse C, Bohringer S, Fischer S, Hermann-Josef L, Albretch B, Horn D, et.al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS): clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal for a new classification. *Eur J Med Genet.* 2005; 48: 397-411.
4. Bouaychi A, Ez-zahraoui M, Boutimzine N, Cherkaoui O. Syndrome de Goldenhar: á propos d'un cas. *Journal français d'ophtalmologie.* 2020; 43: 90-92.
5. Muñoz-Pedroza L, Arenas-Sordo L. Manifestaciones clínicas de 149 pacientes con espectro facio-auriculo-vertebral. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2013;64(5): 359-362.
6. González C, Ramos P, Lozano L, Salazar M, López Q. Síndrome de Goldenhar: A propósito de un caso. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2016; 18(69): 49-63.
7. Beleza-Meireles A, Clayton-Smith J, Saraiva M, Tassabehji. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: a review of the literature and genetic update. *J Med Genet.* 2014; 51: 635-645.
8. Hartsfield K. Review of the etiologic heterogeneity of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Hemifacial Microsomia). 2007; 10 (3): 121-128.
9. Copeli B. Genética. Desde la herencia a la manipulación de los genes. Buenos Aires: Fundación de Historia Natural Félix de Azára; 2010. p.92.
10. Gabett T. The oculoauricovertebral spectrum: Refining the estimate of birth prevalence. *J Pediatr Genet.* 2012; 2:71-77.
11. Gawrych E, Janiszewski-Olszowska, Chojnacka H. Oculoauriculovertebral spectrum with a full range of severe clinical manifestation-Case report. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014; 42(8): 2064-2068.
12. Bragagnolo S, Colovati ES, Souza M, Dantas G, Soares F, Melaragno I, et. al. Clinical and cytogenomic findings in OAV spectrum. *Am J Med Genet.* 2018; 176 A: 638-648.
13. Vong A, Funamura J. Multidisciplinary management of oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Cur Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 26(4): 234-241.
14. Torti E, Braddock R, Bernreuter K, Batanian R. oculo-auriculo-vertebral spectrum, cat eye, and distal 22 q11 microdeletion syndromes: a unique double rearrangement. *Am J Med Genet A.* 2013; 161(8): 1992-1998.
15. Pillay K, Matthews LS, Wainwright HC. Facio-auriculo-vertebral sequence in association with Di-George sequence, Rokitansky sequence, and Dan-

- dy-Walker malformation: case report. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6(4):355-60. doi: 10.1007/s10024-003-1124-z.
16. Goetze B, Sleifer P, Machado R, Pawelwc A, Graziadio A, Gazzola R. Hearing characterization in oculoauriculovertebral spectrum: a prospective study with 10 patients. *Am J Med Genet A.* 2017; 173(2): 309-314.
17. Pegler JR, Soares DC, Quaio CR, Fernandes N, Oliveira LA, Honjo RS, Bertola DR, Kim CA. Clinical description of 41 Brazilian patients with oculo-auriculo-vertebral dysplasia. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2016;62(3):202-206. doi: 10.1590/1806-9282.62.03.202.
18. Kurniawan R, Suarca K, Bikin W. Goldenhar syndrome: a case report. *J Med Sci.* 2019;7(8):1342-1345.
19. Ferreira M, Gonzaga J. Síndrome de Goldenhar. *Rev Bras Oftalmol.* 2016; 75(5): 401-404.
20. Rubio M, Palafox V, Cárdenas M. Caracterización electrofísica y análisis con la escala eFACE de la parálisis facial en el espectro oculo, aurículo vertebral. *Cir Plast Iberolatinoam.* 2020; 46(2): 169-176.
21. Guevara-Valdaña, Nahas-Combina, Andrade-Delgado, Apellaniz-Campo, Leyva-Sotelo, Gaspar-Daniel. Síndrome de Goldenhar: protocolo de manejo quirúrgico en un centro de referencia. *Cir Cir.* 2019; 87(5): 516-527.
22. Singh M, Kaur M, Grewal AM, Yangzes S, Yadav D, Zadeng Z, Gupta P. Ophthalmic features and management outcomes of 30 children having Goldenhar syndrome. *Int Ophthalmol.* 2020;40(3):667-675. doi: 10.1007/s10792-019-01227-0.
23. Rosa M, Silva P, Goetze B, Bier A, Almeida T, Paskulin A. Ear abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011; 77(4): 455-460.
24. Sims ME. Legal Briefs: Was the Adverse Outcome from Goldenhar Syndrome or Hypoxic-Ischemic Events? *Neoreviews.* 2019;20(4):e245-e247. doi: 10.1542/neo.20-4-e245.
25. Kadakia N, Wahgmare M, Gotmare S, Reema M. Goldenhar syndrome in a young girl. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019; 29(11): 1108-1110.
26. Choudhury M, Kapoor PM. Goldenhar syndrome: Cardiac anesthesiologist's perspective. *Ann Card Anaesth.* 2017;20(Supplement):S61-S66. doi: 10.4103/0971-9784.197802.
27. Uehara M, Kuraishi S, Ikegami S, Oba H, Takizawa T, Munakata R, et.al. Scoliosis in Goldenhar syndrome with curve reversal during brace treatment: a case report. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020; 16(21): 685.
28. Rosa RF, Zen PR, Flores JA, Golendziner E, Pilla CB, Roman T, Varella-Garcia M, Paskulin GA. Espectro óculo-aurículo-vertebral em pacientes com defeitos cardíacos congêntos [Oculo-auriculo-vertebral spectrum in patients with congenital heart defects]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):436-439. Multiple languages. doi: 10.1590/s0066-782x2010005000116.
29. Rosa RF, Dall'agnol L, Zen PR, Pereira VL, Graziadio C, Paskulin GA. Espectro óculo-aurículo-vertebral e malformações cardíacas. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2010;56(1):62-66.
30. Castori M, Brancati F, Rinaldi R, Adami L, Mingarelli R, Grammatico P, Dallapiccola B. Antenatal presentation of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS). *Am J Med Genet A.* 2006;140(14):1573-1579. doi: 10.1002/ajmg.a.31290.
31. Hansen-Algenstaedt N, Liem M, Khalifah S, Giese A, Gutenberg A. Oculo-Auriculo-Vertebral Dysplasia With Craniocervical Instability and Occult Tethered Cord Syndrome. An Addition to the Spectrum? First Case Report and Review of the Literature. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2019;3(7):e805. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00085.
32. Rosa M, Graziadio C, Lenhardt R, Alves M, Pascullini A, Gazzola Z. Central nervous system abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Arqu Neuropsiquiat.* 2010; 68(1): 98-102.
33. Quintana G, Canún S. Espectro facio-auriculo-vertebral y frecuencia de malformaciones asociadas. *Rev Hosp Gral Dr Gea González.* 2006; 7(1): 6-12.



34. Brotto D, Manara R, Vio S, Ghiselli S, Cantone E, Mardari R, et. al. Salivary glands abnormalities in oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Clin Oral Invest*. 2018; 22: 395-400.
35. Correa-Olaya, Rivera-Gavilano, Oré A. Síndrome de Goldenhar reporte de un caso y revisión de la literatura. *Odontol Sanmarquina*. 2013; 16(2): 42-46.
36. Hoffman E, Detterbeck A, Chepura T, Kirschneck C, Schmid M, Hirschfelder U. Oculoauriculovertebral spectrum and maxillary sinus volumes: CT-based comparative evaluation. *J Orofac Orthop*. 2018; 79: 259-266.
37. Desai V. oculo-auriculo-vertebral spectrum with radial defects, and bifid condyle and taurodontism: A case report. *Dent Med Probl*. 2019; 56(4): 427-431.
38. Dutta M, Chateterjee I. Macrostomía: The defining feature of the oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2019; 70(1): 57-58.
39. Páez-Moya S, Vega-Osorio PA. Factores de riesgo y asociados del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). *Rev Fac Med*. 2017;65:S21- 4.
40. Bravo A, Fernández T, Mardones M. anomalías craneofaciales y patologías del sueño. *Rev Med Clin Condes*. 2013; 24(3): 413-421.
41. Goswami M, Bhushan U, Jangra B. Goldenhar Syndrome: A Case Report with Review. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2016;9(3):278-280.
42. Manara R, Schifano G, Brotto D, Mardari R, Ghiselli S, Gerund A, et.al. Facial asymmetry quantitative evaluation in oculo auriculo vertebral spectrum. *Clin Oral Invest*. 2016; 20: 219-225.
43. Seethalakshmi A, Sreenivasan A, Saraswathy G. Goldenhar syndrome-review with case series. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(4): ZD17-ZD19.
44. Xing W, Qian J, Wang B, Wang Y, Hu J, Zhang Q. Auricular reconstruction with modified expanded two-flap method in Goldenhar Syndrome: 7-Year experiences. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;139:110228. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110228.
45. Johanimoghadam F, Sharifi M. Goldenhar syndrome in a 6-year-old patient: a case report and review of literature. *J Dent Shiraz Univ Med Sci*. 2019; 20(4): 298-303.
46. Aguirre B, Emilcen E. Enfrentando la vida con una malformación congénita craneofacial. *Index Enferm*. 2017; 26(1-2):82-86.
47. Figueroa-Urbe, Flores-Del Razo, Vega-Rangel, Méndez-Trejo, Ferrer-López, González-Chávez. Escalas predictoras para identificar la vía aérea difícil en población pediátrica: su utilidad en los servicios de urgencias. *Rev Mex Pediatr*. 2019; 86(4): 162-164
48. Agnol D, Brown L, Thomaz A, Junqueira C, Oliveira B. Goldenhar syndrome in a pediatric patient: a case report and review of literature. *Rev Gaúch Odontol*. 2016; 64(4): 472-476.
49. Ferat C, Torres T, Mendoza U. Rehabilitación híbrida realizada en pacientes con síndrome de Goldenhar. Reporte de un caso. *Revista Odontológica Mexicana*. 2016; 20(3): 208-211.
50. Moreno M, Mendoza G, Cárdenas M, Hernández S, Rodríguez C, Ávila R. Evaluación pre operatoria del síndrome de Goldenhar para rehabilitación bucal bajo anestesia general. Reporte de un caso. *Archivos de Investigación Materno Infantil*. 2011; 3(2): 81-87.
51. Palafox D, Ogando-Rivas, Herrera-Rodríguez, Queipo G. Malformaciones craneofaciales. De las bases moleculares al tratamiento quirúrgico. *Rev Hosp Gen Méx*. 2012; 75(1): 50-59.
52. Subramaniam P, Girish b, Shurti J, Divya P. Dental management of a child with Goldenhar syndrome. *European J Gen Den*. 2014; 3(2): 58-62.
53. Tuna EB, Orino D, Ogawa K, Yildirim M, Seymen F, Gencay K, Maeda T. Craniofacial and dental characteristics of Goldenhar syndrome: a report of two cases. *J Oral Sci*. 2011;53(1):121-4. doi: 10.2334/josnusd.53.121.

54. Maryanchick I, Nair k. Goldenhar syndrome (oculo-auriculo-vertebral spectrum – OAVS): findings on cone beam computed tomography – three case reports. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018; 126(4): e233-e239.
55. Saccomanno S, Greco F, D'alatri L, De Corso E, Pandolfini M, Sergi B, et.al. Role of 3D-CT for orthodontic and ENT evaluation in Goldenhar syndrome. *Acta Otorrinolaryngol Ital.* 2014; 34(4): 283-287.
56. Hsu H, Ishihara Y, Hara C, Kamioka H. Modification of dental growth associated with Goldenhar Syndrome. *Acta Med Okayama.* 2017; 71(5): 437-443.
57. Avula J, Bandi S, Gopal S, Mahesh C. Oral rehabilitation of a child with Goldenhar syndrome. *J Young Pharm.* 2015; 7(3): 277-280.
58. Rajendran T, Ramalingam G, Kamaru A. Rare presentation of bilobed posterior tongue in Goldenhar syndrome. *BMJ Case Rep.* 2017.
59. Abraham C, Virbalas J, Del Rosso M. Severe Obstructive Sleep Apnea in a Child With Goldenhar Syndrome and Nasal Obstruction. *J Clin Sleep Med.* 2017; 13(6): 825-827.



Revisión

Atención odontopediátrica en niños con síndrome de Heterotaxia Visceral Asplénica (HVA). Una revisión narrativa*Pediatric dental care in children with Asplenic Visceral Heterotaxia Syndrome (AVH). A narrative review*Alba Jhovana Lara-Pérez¹ y Verónica Ávalos-Arenas^{2*}¹ Alumna de la Especialización en Estomatología del Niño y del Adolescente, FES Zaragoza, UNAM² Profesora adscrito al Servicio de Estomatología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez

RESUMEN

Introducción. La Heterotaxia Visceral Asplénica (HVA), es un síndrome caracterizado por anomalías relacionadas con la disposición interna de los órganos del cuerpo. Este tipo de pacientes requiere un monitoreo y atención odontológica más frecuente y supervisada, considerando el riesgo de infecciones sistémicas vinculadas con la caries y gingivitis. **Objetivo.** Presentar el estado del arte del conocimiento sobre el síndrome HVA y la atención odontopediátrica requerida. **Desarrollo.** La HVA está comúnmente asociada a una enfermedad cardíaca congénita cianótica, disposición anormal de las vísceras abdominales y agenesia del bazo. Dentro de sus factores predisponentes, contribuyen factores ambientales y genéticos que, de manera independiente o conjunta, actúan justo cuando se establecen los ejes cordales izquierdo-derecho durante la tercera semana de gestación. Los pacientes sin bazo o con cardiopatías congénitas graves tienen un riesgo elevado de desarrollar infecciones potencialmente mortales (OPSI), presentándose en un 50 a 80% de los casos. En pacientes con HVA, la susceptibilidad a infecciones graves es mayor debido a que la función de defensa del bazo está afectada, lo que provoca mayor susceptibilidad de bacteremia, por lo cual, se debe tener en cuenta este tipo de pacientes en el tratamiento odontológico. **Conclusión.** Es necesario implementar un programa estomatológico preventivo y restaurativo (no invasivo) en estos pacientes lo antes posible. Hacer énfasis en los controles personales de biopelícula, higiene bucal exhaustiva, aplicaciones de barniz de flúor, asesoramiento dietético, selladores de fosetas y fisuras, mantenimiento de una buena salud gingival y periodontal, la erradicación de caries, lesiones y procesos de infección local.

Palabras clave: Heterotaxia; visceral; asplénica; cardiopatía

ABSTRACT

Introduction. Asplenic Visceral Heterotaxia (AVH) is a syndrome characterized by abnormalities related to the internal arrangement of the body's organs. This type of patient requires more frequent and supervised monitoring and dental care, considering the risk of systemic infections associated with caries and gingivitis. **Aim.** To present the state of the art of knowledge about AVH syndrome and the required pediatric dental care. **Narrative.** HVA is commonly associated with cyanotic congenital heart disease, abnormal disposition of the abdominal viscera and agenesis of the spleen. Among its predisposing factors, environmental and genetic factors contribute, which, independently or jointly, act just when the left-right chordal axes are established during the third week of gestation. Patients without a spleen or with severe congenital heart disease are at high risk of developing life-threatening infections (OPSI), occurring in 50 to 80% of cases. In patients with AVH, the susceptibility to serious infections is greater because the defense function of the spleen is affected, which causes greater susceptibility to bacteremia, therefore, this type of patients should be taken into account in dental treatment. **Conclusion.** A preventive and restorative (non-invasive) dental program should be implemented in these patients as soon as possible. Emphasize personal biofilm checks, thorough oral hygiene, fluoride varnish applications, dietary advice, pit and fissure sealants, maintenance of good gingival and periodontal health, eradication of caries, lesions, and local infection processes.

Keywords: Visceral; asplenic; heterotaxy; heart disease**Correspondencia:** Verónica Ávalos-Arenas

E.mail: verova11@yahoo.com.mx

Artículo recibido: 30 de marzo de 2021

Artículo aceptado: 19 de abril de 2021

Lara-Pérez AJ, Ávalos-Arenas V. Atención odontopediátrica en niños con síndrome de Heterotaxia Visceral Asplénica (HVA). Una revisión narrativa. *CyRS*. 2022; 4(2): 82-92
<https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.2.6>

INTRODUCCIÓN

La Heterotaxia Visceral Asplénica (HVA) también llamada síndrome de asplenia/poliesplenia e isomerismo atrial, se asocia con agenesia del bazo, enfermedad cardíaca congénita cianótica y disposición anormal de las vísceras abdominales. Estas malformaciones son causadas por factores ambientales o genéticos durante el desarrollo embrionario, en la tercera semana de gestación cuando se establecen los ejes cordales (craneocaudal), dorsoventral y de lateralidad (derecho-izquierdo). En condiciones normales de este síndrome, los órganos muestran asimetrías, entre ellos: corazón, pulmones, intestino, bazo, estómago e hígado. La posición de estos órganos y sus asimetrías dependen de muchas moléculas, como el neurotransmisor de serotonina (5-HT) o genes señalizadores como el gen Nodal, PITX 2 y Lefty 1 y el factor de transcripción MAD3. Si se presenta una alteración en el neurotransmisor o en un gen maestro encargado de establecer la lateralidad, ocasionará diversos defectos de lateralidad llamados heterotaxia.¹

Los síndromes de heterotaxia visceral variedad asplenia y poliesplenia están presentes en el 3% de los pacientes con cardiopatías congénitas, la incidencia de asplenia es de 1:20,000 nacidos vivos.²

La heterotaxia es considerada una enfermedad con alta morbilidad y mortalidad. Representa al 30% de los niños con malposición cardíaca, y el 45% de mortalidad es atribuida a esta patología. Se ha estimado que de 4 a 10 niños nacidos vivos por cada 1,000 tienen una malformación cardíaca, 40% de los cuales son diagnosticados en el primer año de vida.²

La heterotaxia casi siempre se asocia con anomalías del bazo que incluyen: ausencia completa (asplenia) o pequeños bazos múltiples, que este sea grande con varios pequeños; multilobulado (poliesplenia), o uno solo de tamaño normal, ubicado en el cuadrante abdominal superior derecho (bazo del lado derecho).³

Debido a la asociación con anomalías del bazo, la heterotaxia se describe comúnmente como heterotaxia con asplenia o poliesplenia y las dos principales variantes de heterotaxia son el síndrome de asplenia

(por su localización se considera isomerismo derecho o dextroisomerismo) y el síndrome de poliesplenia (por su localización se considera isomerismo izquierdo o levoisomerismo).^{1,4}

La HVA es una afección que se asocia con alteraciones genéticas en la tercera semana de gestación, tales como OTZ2, LIM1 y HESX1 que inducen la formación de las estructuras craneales en este extremo del disco germinativo y mantienen la formación de la línea primitiva a lo largo del disco germinativo. Esta alteración se asocia con el factor de crecimiento fibroblástico tipo 8 que, junto con los genes Lefty-1 y el Sonic Hedgehog, finalmente establece la inducción de las estructuras del lado izquierdo del cuerpo.⁴

En niños con isomerismo atrial se han identificado mutaciones en los genes NODAL y LEFTY2, que codifican proteínas que son componentes de la vía beta factor de crecimiento tumoral (TGF)⁴ y determinan el movimiento de los cilios en el nodo embrionario, esenciales para el correcto patrón de izquierda derecha, se movilizan en sentido rotatorio y generan un flujo nodal hacia la izquierda, es el primer signo físico de la asimetría izquierda-derecha. Mientras tanto el factor de crecimiento transformantes β (TGF- β , por sus siglas en inglés transforming growth factor β) se expresa transitoriamente en el mesodermo lateral izquierdo, para establecer las vías de señalización en la línea media embrionaria y que en conjunto con Lefty1 realiza su función bloqueando el gen NODAL que pertenece a la superfamilia de los TGF- β , logrando así ser determinantes en la lateralidad del corazón y otros órganos.^{1,5}

Las alteraciones antes mencionadas darán como resultado heterotaxia o síndromes cardioesplénicos, consideradas un grupo de alteraciones. Estas se clasifican de acuerdo con el acomodo de los órganos implicados como: Situs solitus, Situs Inversus, Situs Ambiguos o Heterotaxia e Isomerismo.^{1,3,4} Si bien, no hay un tratamiento preciso, se han empleado diversas estrategias para reducir las complicaciones (Cuadro 1).



Cuadro 1. Efectividad de algunos tratamientos para HVA.

Autor (año)	Objetivo	Diseño	Hallazgos
Larsen <i>et al.</i> (2002) ²⁹	Evaluación del riesgo de cirugía paliativa o correctiva estándar de trasplante cardíaco (TC) en bebés y niños con VH y cardiopatía congénita	Serie de casos.	La TC es una terapia alternativa viable para pacientes de alto riesgo con VH, que posiblemente ofrezca una mejor supervivencia que el tratamiento quirúrgico estándar.
Takeuchi <i>et al.</i> (2006) ³⁰	Evaluar el tratamiento quirúrgico en ventrículo derecho complejo de doble salida con síndrome de heterotaxia o defecto completo del canal auriculoventricular	Estudio retrolectivo: Se revisaron las historias clínicas de 96 pacientes (50 hombres, 46 mujeres) que tenían ventrículo derecho de doble salida complejo con heterotaxia y/o defecto completo del canal auriculoventricular (mediana de edad en la cirugía inicial de 3 meses).	La intervención quirúrgica temprana en recién nacidos y lactantes sintomáticos, incluidos aquellos con obstrucción venosa pulmonar, puede reducir la mortalidad y mejorar el resultado después de la operación por etapas.
Humes <i>et al.</i> (1988) ³¹	Evaluar la mortalidad de la operación de Fontan modificada para los síndromes de asplenia y poliesplenia	Estudio preexperimental. Se reclutaron a 49 pacientes con síndromes de asplenia (23 pacientes) o poliesplenia (26 pacientes) y se les sometió a una operación de Fontan modificada.	La operación de Fontan para pacientes con síndromes de asplenia o poliesplenia ha resultado en una mortalidad significativa.
Kim <i>et al.</i> (2006) ³²	Comparar la mejoría de pacientes con síndrome de heterotaxia contra aquellos que no tenían el síndrome, después de una operación extracardíaca de Fontan.	Se realizó una revisión retrospectiva de 185 pacientes intervenidos de Fontan extracardíaco entre 1996 y 2005.	El síndrome de heterotaxia se asoció comúnmente con un ventrículo derecho morfológico (59.7 %), una válvula auriculoventricular común (72.6 %), una vena cava inferior interrumpida (25.8 %), una vena hepática separada (30.6 %) y drenaje venoso pulmonar extracardíaco (16.1 %).

Cuadro 1. Efectividad de algunos tratamientos para HVA.

Autor (año)	Objetivo	Diseño	Hallazgos
Garrocho <i>et al.</i> (2017) ¹⁵	Revisión narrativa sobre el manejo odontológico de pacientes pediátricos	Se realizó una revisión del alcance entre noviembre de 2016 y enero de 2017. Implementamos el marco metodológico de Arksey y O'Malley y las recomendaciones para este tipo de revisión	Manejo odontológico de pacientes pediátricos afectados por atresia pulmonar con comunicación interventricular: revisión del alcance
Bridgen <i>et al.</i> (2001) ¹⁷	Revisión narrativa sobre la detección del paciente asplénico.	Revisión monográfica	El manejo de pacientes con estas condiciones incluye una combinación de inmunización, profilaxis antibiótica y educación del paciente.
Corral <i>et al.</i> (2013) ⁵	Clasificar las ASIT del adulto y los hallazgos abdominales en los casos de SÁMB.	Caso reporte de cuatro estudios tomográficos abdominales	Las diferentes variantes e incorporar el concepto de que se trata de un amplio espectro de posibilidades, para poder llegar más fácilmente al diagnóstico y clasificación correcta de la ASIT a la cual nos veamos enfrentados.



Lateralidad y defectos cardíacos

El establecimiento de la lateralidad durante la gastrulación es esencial para el desarrollo normal del corazón, porque especifica las células que participarán en la formación de los lados derecho e izquierdo del corazón y en su estructuración. Las fallas en la diferenciación específica de las células cardíacas progenitoras ocasionan defectos de lateralidad: isomerismos auricular y ventricular (ambas aurículas o ventrículos poseen características similares, en vez de las diferencias normales de izquierda a derecha) e invertidas las características anatómicas de las aurículas y ventrículos.⁵

De acuerdo con la literatura existen una variedad de términos para clasificar las Anomalías del Situs (ASIT), en este caso se hace referencia a la terminología y clasificación utilizada por Fulcher y Turner en el año 2002.⁵

El término Situs hace referencia a la posición del corazón, vísceras y grandes vasos en relación con la línea media, se refiere a la posición normal de los órganos. Situs Inversus indica que existe una configuración en espejo con relación a Situs Solitus. Existen dos grandes categorías de Situs Inversus: Situs Inversus con dextrocardia o con levocardia, en donde la variante con dextrocardia, también llamada Situs Inversus Totalis. Situs Ambiguous (SAMB), también llamado heterotaxia o síndrome de heterotaxia, es definido como la posición anormal, ambigua o en la línea media del o de los órganos y vasos.³

Existen dos grandes grupos dentro de los SAMB: Con poliesplenia, a veces llamado también síndrome de poliesplenia e isomerismo izquierdo (por presentar sólo dos lóbulos pulmonares en forma bilateral) y con asplenia, llamado también síndrome de asplenia o isomerismo derecho (por presentar tres lóbulos pulmonares bilateralmente).^{3,5}

Otra manifestación relevante en esta enfermedad es la agenesia del bazo, que inicia su desarrollo en la quinta semana de gestación. Los componentes esplénicos principales son el compartimento linfático (pulpa blanca) y el sistema de filtración (pulpa roja). El bazo juega un papel importante en la línea de defensa contra infecciones, es el órgano linfoide más grande en el cuerpo y contiene aproximadamente la

mitad del total de las inmunoglobulinas (producidas por los linfocitos B) del cuerpo. Por lo que individuos con hipoesplenia o agenesia del bazo como en los pacientes con HVA tienen un alto riesgo de sepsis causado por neumococos y otras bacterias.⁶

El bazo es el principal órgano que actúa como filtro de sangre y órgano linfopoyético por medio de los sinusoides que posee el bazo en su estructura que filtran la sangre que circula a través de capilares que secuestran eritrocitos dañados de la circulación sanguínea, además de patógenos, toxinas exógenas y opsonización de los microorganismos, desempeñando un papel crítico en el control temprano de las infecciones bacterianas, virales, fúngicas y parasitaria.⁷

Hallazgos clínicos de la heterotaxia

En la etapa prenatal las cardiopatías congénitas son diagnosticadas entre las 22 a 24 semanas por medio de ecocardiograma. Las manifestaciones primarias en el periodo neonatal están asociadas a las cardiopatías congénitas cianógenas que provocan obstrucción del flujo pulmonar, que a su vez genera cianosis e insuficiencia respiratoria aguda, debido a una congestión pulmonar secundaria a la obstrucción de las venas pulmonares. Otras anomalías que se presentan de forma poco frecuente son la fistula traqueoesofágica, mielomeningocele, encefalocele, agenesia cerebelar, labio y paladar fisurado; anomalías renales, atresia esofágica, páncreas corto congénito y riesgo de patologías respiratorias debido a disfunción ciliar de la vía aérea.¹

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de asplenia o disfunción esplénica está fundamentalmente basado en:

- Los estudios de imagen (ultrasonido, TAC, y resonancia magnética abdominal) donde se confirma la asplenia congénita. Otro método de diagnóstico es la cuantificación de eritrocitos, estándar de oro para el diagnóstico de disfunción esplénica en la mayoría de los estudios; porque es un método simple, cuantitativo, reproducible y se correlaciona con el volumen esplénico pero se requiere de un microscopio de interferencia de fases lo que limita su uso clínico.⁸

Endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección de la superficie endotelial del corazón o válvulas cardíacas y los microorganismos que más comúnmente intervienen son: *Streptococos sanguis*, *Streptococos oralis* (mitis), *Streptococo salivarius*, *Streptococo mutans*, *Gemella morbilorum* estafilococos, *Streptococo bovis* y *Enterococos fecalis*. Además del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Listeria monocytogenes*, *Bacteroides frágiles* y Hongos. Dichas interacciones entre estos microorganismos con el endotelio producirán endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB), en la superficie de la válvula cardíaca o en el lugar en donde el daño endotelial ocurre (en la proximidad al defecto cardíaco), dando como resultado una bacteremia y ETNB.^{9,10} De este modo, el flujo sanguíneo turbulento producido por ciertos tipos de enfermedad cardíaca congénita como los provocados por la HVA, donde el flujo de una cámara de alta presión a una de baja presión o a través de un orificio reducido en su luz, traumatiza el endotelio. Esto crea una predisposición para el depósito de plaquetas y de fibrina en la superficie del endotelio, lo que resulta en ETNB. Por otro lado, la invasión de especies microbianas al torrente sanguíneo tiene el potencial patogénico de colonizar el sitio y dar como resultado EI.⁹

Atención odontológica para el síndrome hva

Es indispensable la prevención y supervisión de las infecciones bucodentales más frecuentes como la caries y la gingivitis en los pacientes con síndrome HVA, por lo que la revisión y vigilancia debe ser individualizada, considerando por lo menos una evaluación y medidas bucodentales cada tres meses. En este sentido, las superficies mucosas de la boca están pobladas por una densa microbiota endógena y en el caso de un estímulo o trauma a la superficie mucosa alrededor de los dientes, se liberan diferentes especies de microorganismos, en forma transitoria, al torrente circulatorio. La bacteremia transitoria causada por *Streptococos* del grupo *Viridans*, y de otra microflora, ocurre comúnmente en asociación con extracciones u otros procedimientos dentales y con actividades de la vida diaria. Es controversial la frecuencia e intensidad de las bacteremias resultan-

tes, se cree que están relacionadas a la naturaleza y magnitud del trauma a los tejidos, la densidad de la microbiota y el grado de inflamación o infección en el sitio del trauma. Las especies microbianas que entran en la circulación dependen de la microbiota endógena que coloniza el sitio traumatizado en particular.^{9,10} En la Figura 1 se muestra la frecuencia de bacteremia asociada con diversos procedimientos dentales y la manipulación oral.

Por otro lado, los tratamientos dentales han sido implicados como una causa de complicaciones en pacientes con un desorden cardiovascular predisponente; sin embargo, resulta controversial porque diversos estudios han mostrado que la bacteremia puede ser el resultado de actividades de la vida diaria, tales como cepillarse los dientes, uso de hilo dental, empleo de sistemas de irrigación y durante la masticación. Aunque, es importante resaltar el problema inmunológico inherente al HVA. Por lo que dicha bacteremia resulta ser de mayor magnitud durante las actividades del día a día, que con un procedimiento dental. Estos hallazgos hacen énfasis en mantener una buena higiene bucal y prevenir la enfermedad dental a nivel de los tejidos gingivales y por caries, porque es la mejor forma de disminuir la frecuencia de la bacteremia relacionadas a pobre higiene y sangrado gingival durante actividades normales de la vida diaria y por lo tanto prevenir las complicaciones de infecciones sistémicas relacionadas con el HVA.^{10,11}

Recomendaciones de la Asociación Americana de Cardiología (AAC)

Una reciente revisión Cochrane concluye que hace falta evidencia para saber si la profilaxis con penicilina ayuda a prevenir las endocarditis relacionadas con procedimientos dentales. De acuerdo con esto la AAC señala que no se puede excluir la posibilidad de que un número pequeño de casos puede ser prevenido por la profilaxis antibiótica principalmente en aquellos pacientes que requieren de la manipulación de los tejidos gingivales o de la región periapical de los dientes o perforación de la mucosa aún en ausencia de sangrado visible.¹²

Estas recomendaciones no incluyen inyección de anestesia local de rutina a través de tejido no infectado, toma de radiografías dentales, colocación de

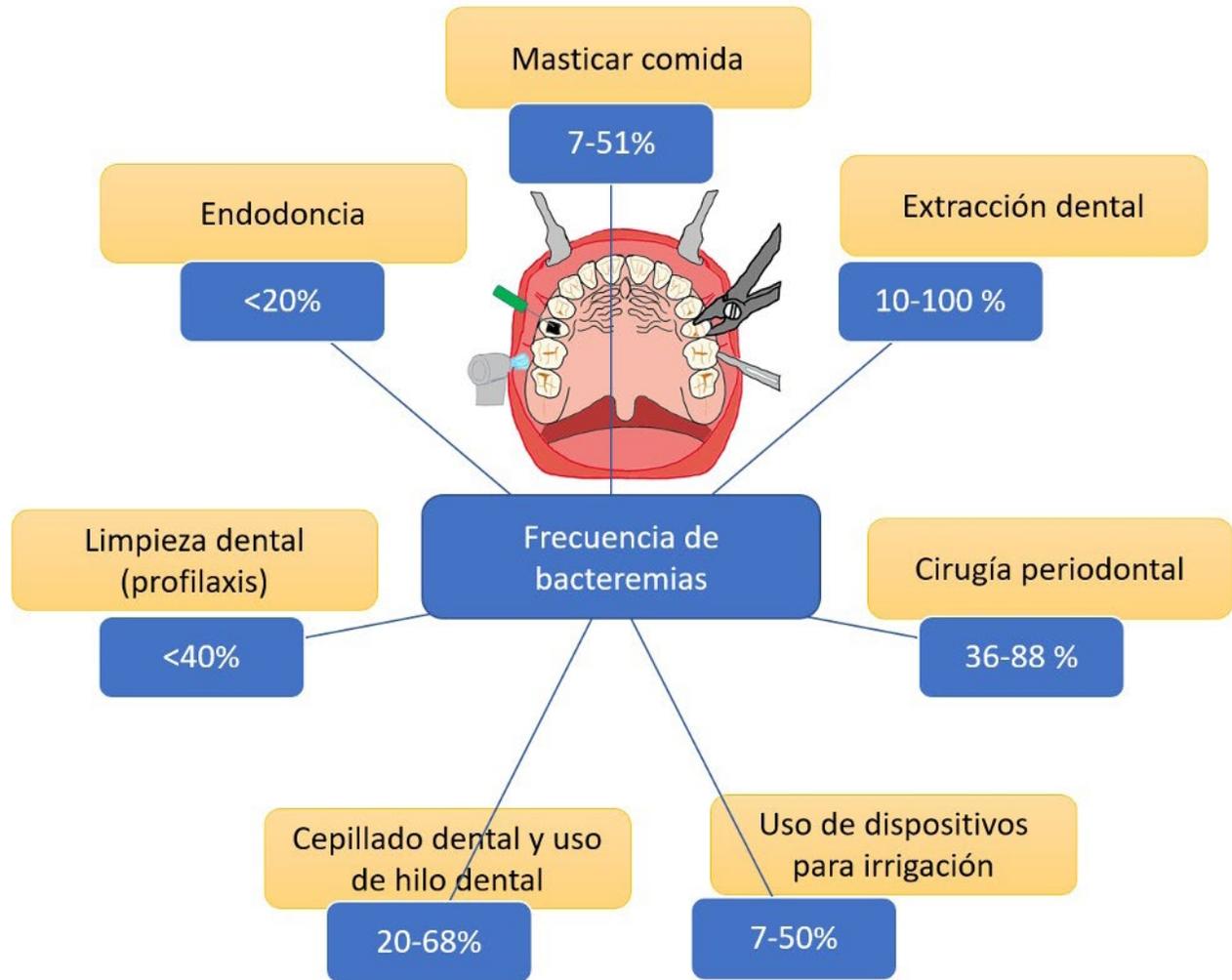


Figura 1. Frecuencia de bacteremia asociada con procedimientos dentales y manipulación oral.

aparatos de ortodoncia, exfoliación de diente decíduo y sangrado por trauma de labios o la mucosa oral.^{12,13}

Además de considerar que, si la profilaxis es efectiva, tal terapia se debe indicar solo en aquellos pacientes con alto riesgo de resultados adversos para los cuales la profilaxis se debe recomendar para los procedimientos dentales.^{9,10.}

Profilaxis antibiótica para procedimientos dentales

La profilaxis antibiótica se debe administrar en una dosis única una hora antes del procedimiento, previo interrogatorio al paciente sobre antecedentes de alergias o sensibilidad a los antibióticos. Si la dosis del antibiótico inadvertidamente no es administrada

antes del procedimiento, entonces la dosis se puede administrar hasta 2 horas después del procedimiento (Cuadro 2).⁹

Los pacientes pediátricos que no sean tratados con profilaxis antibiótica serán más susceptibles a presentar endocarditis infecciosa o infecciones secundarias, por lo que es de suma importancia que cualquier paciente con cardiópata congénita que deba ser tratado estomatológicamente y que requiera terapia preventiva o restaurativa, deberá realizarse profilaxis anti-endocarditis para evitar infección secundaria.^{11, 13-15}

Para el manejo estomatológico con previa profilaxis anti-endocarditis, se realizarán interrogatorios sobre medicamentos, alergias o sensibilidad a estos;

Cuadro 2. Régimen de profilaxis antibiótica para procedimientos dentales.⁹

Situación	Antibiótico	Régimen de dosis en niños. 30-60 minutos antes del procedimiento
Oral	Amoxicilina Ampicilina Ceftriaxona	50 mg/kg 50 mg/kg IM o IV 50 mg/kg o IV
Alergia a ampicilina	Cefalexima o Clindamicina Azitromicina o Claritromicina	50 mg/kg 20 mg/kg 15 mg/kg
Alergia a ampicilina e incapaz de tomar medicación oral	Ceftriaxona Fosfato de Clindamicina	50 mg/kg 20 mg/kg IM o IV

además de considerar el estado hemodinámico del paciente. La importancia de valorar el estado hemodinámico del paciente se asocia a cuadros febriles, coagulación intravascular diseminada y falla multiorgánica y que puede derivar en una meningococcemia fulminante.¹⁴

Es nuestra labor profesional asegurarnos de solicitar el cuadro de vacunación, en niños con asplenia, ya que estos pacientes son más susceptibles a infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas tales como: Neumococos, Meningococos y Haemophilus influenzae tipo B, responsables de la mayoría de los casos de sepsis en pacientes asplénicos, que pueden protegerse mediante inmunizaciones.¹⁵⁻¹⁸

Los avances en las vacunas significan un éxito en la gran mayoría de las infecciones graves responsables de los casos de sepsis en pacientes asplénicos, debido a la creciente prevalencia de neumococos resistentes a los antibióticos, el uso apropiado de la vacuna antineumocócica e influenza se reduce el riesgo de infección bacteriana secundaria; como la sepsis posesplenectomía.¹⁹⁻²³

Manejo estomatológico preventivo en pacientes con HVA

La prevalencia de caries es más alta en los niños con HVA en comparación con los sanos. Estudios realizados en Suecia y Brasil, se detectó concentraciones significativamente más altas de Streptococcus mutans en saliva. Por otra parte, estos pacientes presentan dificultades con la alimentación y la nutrición, provocada por emesis en la lactancia, disminución del apetito y escaso aumento de peso, lo que puede ser un condicionante de defectos del esmalte, provocados por la administración crónica de medicamentos orales líquidos endulzados con sacarosa, aunado a los diuréticos administrados pueden producir alteración de la secreción salival o xerostomía, predisponiéndolos al aumento de la incidencia de caries dental y gingivitis, particularmente en niños pequeños y en casos de defectos del desarrollo del esmalte.²⁴ En este sentido, se ha observado que el Estreptococos viridans coloniza la cavidad oral en las primeras doce horas después del nacimiento, y en los siguientes 12 meses de vida se establecen estafilococos aerobios, diplococos Gram negativos,



difteroides y lactobacilos en los primeros, aunado a la aparición de dentición primaria donde se establecen espiroquetas anaerobias, bacteroides, fusobacterium y vibriones anaerobios. Estos serán los patógenos asociados a diferentes infecciones del organismo que pueden llegar al torrente sanguíneo a través de la pulpa dental y las bolsas periodontales.²⁵

También se ha reportado que la magnitud de estas bacteriemias depende del grado de inflamación e infección bucal por infestación metastásica y debido a diferentes maniobras odontológicas facilitan su diseminación, por lo que el riesgo de bacteriemia y endocarditis infecciosa será en aproximadamente una octava parte de los niños que se exponen a bacterias orales después de un procedimiento dental.^{24, 25}

Si bien algunos autores han mencionado que la profilaxis bacteriana será la opción para niños con HVA, ya que tienen un riesgo de mortalidad por infección 600 veces mayor, reportándose una mortalidad del 40 a 70% y que diversos autores refieren una disminución de la mortalidad del 12% que puede asociarse a la indicación de profilaxis antimicrobiana en comparación con estudios previos.^{15, 26, 27}

En estos casos, y ante la dificultad de garantizar el éxito del tratamiento odontológico ya sea pulpar o restaurativo, es preferible la realización de tratamientos radicales como la extracción.²⁵

Protocolo para la atención odontológica^{10, 15, 19, 28}

1. Consulta médica: detección en la historia o en la exploración de los hallazgos y medicación que tome en ese momento.
2. Valorar la presencia de insuficiencia cardiaca congestiva.
3. Prevención de la endocarditis (o endarteritis) infecciosa en caso necesario.
4. Enjuague bucal previo al procedimiento con clorhexidina 0.12% durante un minuto o clorhexidina 0.2% por 30 segundos, en pacientes que puedan realizar el enjuague bucal o niños mayores de 6 años.
5. Prevención de la pérdida excesiva de sangre si se realiza cirugía:

- a) medicación anticoagulante para prevenir la trombosis (valorar tiempos de coagulación).
- b) Realización de biometría hemática completa (descartar anemia, trombocitopenia, leucopenia y neutropenia). De ser necesario valorar la transfusión de paquetes globulares, concentrados plaquetarios y profilaxis antimicrobiana.
- c) Trombocitopenia.

7. Evitar deshidratación en pacientes con infección oral.

8. Capacitación en la técnica de cepillado, control personal de biopelícula, además de colocar selladores de foseas y fisuras.

9. Profilaxis mediante vacunación contra *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, y, dependiendo de la edad, se realizará con la vacuna conjugada pentavalente.

10. Profilaxis antibiótica, basada principalmente en penicilina.

CONCLUSIONES

Con el fin de aumentar la probabilidad de un manejo odontopediátrico adecuado de los niños afectados por HVA, específicamente aquellos con riesgos de bacteriemia, enfermedades pulmonares y endocarditis infecciosa, es importante valorar la prevalencia de caries dental, implementar programas de prevención de enfermedades dentales (higiene bucal y dieta); el tratamiento restaurativo y la comparativa de control de biopelícula. Para los cuales, manejar y conocer el control de la conducta infantil, las interacciones medicamentosas y sistémicas con el tratamiento profiláctico antibiótico, podrían compensar las dificultades en la atención estomatológica de este tipo de población de alto riesgo.

Por lo tanto, se debe implementar, como lo recomienda la AHA, un programa preventivo y restaurativo no invasivo en estos pacientes lo antes posible, enfocado principalmente en controles personales de biopelícula, higiene bucal exhaustiva, aplicaciones de barniz de flúor, asesoramiento dietético, selladores de foseas y fisuras, mantenimiento de una buena salud gingival y periodontal, la erradicación de caries, lesiones y procesos de infección local.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo de la Dra. Lilia Adriana Juárez-López, profesora de la Especialización en Estomatología del Niño y del Adolescente, FES Zaragoza, UNAM; por la asesoría para elaboración del artículo y a la Dra. Beatriz Hernández-Monjaraz por la corrección de estilo y elaboración de figuras.

También agradecemos a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM. Proyecto PAPIME PE203421, por la asesoría metodológica.

REFERENCIAS

1. Madrigal-Jiménez S, Bonilla-Acosta C, Sánchez-Jiménez E. Heterotaxia: Situs ambiguo, síndrome de Ivermark o síndrome de asplenia-poliesplenia. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD*. 2019; 9(2):70-76
2. Moradi B, Moosavi NS, Kazemi MA. Fetal echocardiographic evaluation in cases of heterotaxy syndrome. *J Clin Ultrasound*. 2017; 45(7): 436-437. doi: 10.1002/jcu.22508.
3. Burton EC, Olson M, Rooper L. Defects in laterality with emphasis on heterotaxy syndromes with asplenia and polysplenia: an autopsy case series at a single institution. *Pediatr Dev Pathol*. 2014; 17(4):250-264. doi: 10.2350/13-11-1406-OA.1.
4. Martínez-Ceccopieri DA, Barrios-Prieto E, González-Gallo L, Panduro-Barón GG, Fajardo-Dueñas S. Prenatal diagnosis of fetal heterotaxy syndromes: report of two cases and review of the literature. *Ginecol Obstet Mex*. 2014; 82(11):769-777.
5. Corral G. Manifestaciones abdominales de las anomalías del Situs Ambiguous en el adulto. A propósito de cuatro casos. *Rev chil radiol*. 2013; 19(1):38-43
6. Picoita F. Síndrome de sepsis post esplenectomía. Universidad Central del Ecuador. Hospital San Vicente de Paul. Quito, Ecuador. *Rev vir Soc Parag Med Int*. 2020; 7(2):109-118.
7. Cofré F. Asplenia e hiposplenia en pediatría. Prevención de sepsis bacteriana fulminante: *Rev Chilena Infectol*. 2014; 31 (1): 66-72.
8. Beytout J, Tournilhac O, Laurichesse H. Asplénie et hyposplénisme: Asplenia and hyposplenism. *Presse Med*. 2003; 32(28):5-9.
9. Little J, Miller C, Rhodus N. Little and Falace's Dental Management of the Medically Compromised Patient. 9th Edition. Amsterdam: Elsevier; 2016.p. 19-37.
10. Sociedad Española de Epidemiología y Salud Pública Oral, Sociedad Española de Cardiología. Protocolo de odontología preventiva en pacientes cardiopatas. Madrid: SEESPO/SEC; 2019. Disponible en: <https://secardiologia.es/images/institucional/SESPO-Protocolo.pdf>
11. Pistochini A, Bernal MP, Comité Académic. I Encuentro Latinoamericano de Residentes de Odontopediatría Resúmenes de Casos Clínicos. *Revista de Odontopediatría Latinoamericana*. 2016; 6 (2). Disponible en: <https://revistaodontopediatria.org/index.php/alop/article/view/122>
12. Prendiville TW, Barton LL, Thompson E et al. Síndrome de heterotaxia: definición de las tendencias actuales de la enfermedad. *Pediatr Cardiol*. 2010; 31: 1052–1058.
13. Farbod F, Kanaan H, Farbod J. Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis prior to dental/oral procedures: latest revision to the guidelines by the American Heart Association. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 38(6): 626-631.
14. Price VE, Dutta S, Blanchette VS, Butchart S, Kirby M, Langer JC. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46(5):597-603.
15. Garrocho-Rangel A, Echavarría-García AC, Rosales-Bérber MA, Flores-Velázquez J. Dental management of pediatric patients affected by pulmonary atresia with ventricular septal defect: A scoping review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017; 22 (4): 458-466.



16. Loomba RS, Pelech AN, Anderson RH. Factors influencing bacteraemia in patients with isomerism and CHD: the effects of functional splenic status and antibiotic prophylaxis. *Cardiol Young*. 2017;27(4):639-647. doi: 10.1017/S1047951116000962.ohit S.
17. Kuchar E, Miśkiewicz K, Karlikowska M. A review of guidance on immunization in persons with defective or deficient splenic function. *Br J Haematol*. 2015; 171(5): 683-694.
18. Brigden ML. Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient. *Am Fam Physician*. 2001; 63(3): 499-506.
19. Sadarangani M. Protection Against Invasive Infections in Children Caused by Encapsulated Bacteria. *Front Immunol*. 2018;9:2674. doi: 10.3389/fimmu.2018.02674.
20. Miniero R, Barretta M, Dolceamore TR, De Luca G, Altomare F, Chiarello P et al. Update on prevention of infections in patients without spleen or with diminished splenic function. *Minerva Pediatr*. 2013; 65(4): 427-445.
21. Lammers AJ, van der Maas N, Peters EJ, Meerfeld-Eggink A, Sanders EA, Kroon FP; De Werkgroep voor Infectiepreventie bij Hyposplenism en Asplenia. Prevention of severe infections in patients with hyposplenism or asplenia]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156(44):A4857.
22. Bertrán SK, Donoso F, Cruces R, Díaz R, Arriagada S. Asplenia congénita y purpura fulminans neuromocócico en paciente pediátrico: Reporte de caso con necropsia y revisión del tema. *Rev Chil Infectol*. 2009; 26 (1): 55-59.
23. Beytout J, Tournilhac O, Laurichesse H. Asplénie et hyposplénisme: Asplenia and hyposplenism. *Presse Med*. 2003; 32(2): 5-9.
24. Carvajal, HG, Callahan, CP, Miller. Cirugía cardíaca en trisomía 13 y 18: una guía para la toma de decisiones clínicas. *Pediatr Cardiol*. 2020; 41 (9): 1319-1333
25. Peña SM, Calzado SM, González PM, Cordero GS, Azahares AH. Patógenos periodontales y sus relaciones con enfermedades sistémicas. *MEDISAN*. 2012; 16(7): 1137-1148.
26. Mares B. Profilaxis antimicrobiana y postexposición. *SEPEAP*. 2016; 18(2): 75-88.
27. Hussein H, Brown RS. Risk-benefit assessment for antibiotic prophylaxis in asplenic dental patients. *Gen Dent*. 2016; 64(4): 62-65.
28. López M. Heterotaxia-poliesplenía, abordaje del hiato esofágico para técnica de Nissen. *Cir Pediatr*. 2011; 24 (4): 241-44.
29. Larsen RL, Eguchi JH, Mulla NF, Johnston JK, Fitts J, Kuhn MA et al. Usefulness of cardiac transplantation in children with visceral heterotaxy (asplenic and polysplenic syndromes and single right-sided spleen with levocardia) and comparison of results with cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2002; 89(11): 1275-1279.
30. Takeuchi K, McGowan FX Jr, Bacha EA, Mayer JE Jr, Zurakowski D, Otaki M, del Nido PJ. Analysis of surgical outcome in complex double-outlet right ventricle with heterotaxy syndrome or complete atrioventricular canal defect. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82(1): 146-152. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.007.
31. Humes RA, Feldt RH, Porter CJ, Julsrud PR, Puga FJ, Danielson GK. The modified Fontan operation for asplenia and polysplenia syndromes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988; 96(2): 212-218.
32. Kim SJ, Kim WH, Lim HG, Lee CH, Lee JY. Improving results of the Fontan procedure in patients with heterotaxy syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82(4): 1245-1251. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.04.082.



Revisión

Eficacia de sildenafil en comparación con tadalafil, para el mejoramiento de la vida sexual en hombres adultos con disfunción eréctil: revisión sistemática y meta-análisis

Efficacy of sildenafil compared with tadalafil, for the improvement of sexual life of men with erectile dysfunction: systematic review and metanalysis

Baruch Admín González-Meneses¹ y José Miguel Sánchez-Nieto^{2*}

¹ Alumno del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM

² Profesor de asignatura A de la carrera de Cirujano Dentista en la FES Zaragoza, UNAM.

RESUMEN

Antecedentes. La disfunción eréctil es una condición frecuente, su prevalencia aumenta con la edad y otras comorbilidades. Entre los tratamientos más utilizados se encuentran el sildenafil y el tadalafil. En los estudios que comparan la eficacia de estos medicamentos se han reportado resultados inconsistentes. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre la eficacia de sildenafil en comparación con tadalafil como tratamiento de la disfunción eréctil en adultos, a través de una revisión sistemática. **Método.** Se llevó a cabo una búsqueda de estudios en *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *LILACS*, *SciELO* y *TESIUNAM* de acuerdo con los lineamientos PRISMA. Se analizaron los estudios seleccionados hasta el 13 de diciembre de 2021. **Resultados.** Un total de 607 artículos fueron identificados y 9 artículos cumplieron los criterios de elegibilidad para la revisión sistemática. Respecto al mejoramiento de la función eréctil, medido con el cuestionario IIEF-EF, no se reportan diferencias estadísticamente significativas entre sildenafil y tadalafil (Diferencia de Medias= 0.20, IC-0.42, 0.81, $p>0.05$). Con relación a la preferencia por el tratamiento, determinada por la elección del sujeto después de haber recibido ambos tratamientos, se encontró una preferencia estadísticamente significativa por tadalafil (OR=16.4, IC 11.69-23.02, $p<0.05$). Se observó un riesgo de sesgo alto en los estudios seleccionados. **Conclusión.** Los resultados sugieren que la eficacia, medida por el mejoramiento de la función eréctil, no es diferente entre sildenafil y tadalafil. La mayoría de los sujetos prefieren continuar tomando tadalafil al haber recibido ambos medicamentos. Sin embargo, es necesario realizar más ensayos clínicos aleatorizados, debido a la baja calidad de los estudios disponibles.

Palabras clave: Disfunción eréctil, impotencia sexual, sildenafil, viagra, tadalafil, cialis

ABSTRACT

Background. Erectile dysfunction (ED) is a frequent condition its prevalence increases with age and other comorbidities. Among the most used treatments are sildenafil and tadalafil. Inconsistent results have been reported in studies comparing the efficacy of these medications. **Objective.** To present a synthesis of knowledge on the efficacy of sildenafil compared to tadalafil as a treatment for erectile dysfunction in adults, through a systematic review. **Method.** A search for studies was carried out in *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *LILACS*, *SciELO* and *TESIUNAM* according to the PRISMA guidelines. The selected studies were analyzed until December 13, 2021. **Results.** A total of 607 articles were identified and 9 articles met the eligibility criteria for the systematic review. Regarding the improvement of erectile function, measured with the IIEF-EF questionnaire, no statistically significant differences are reported between sildenafil and tadalafil (Mean Difference= 0.20, CI-0.42, 0.81, $p>0.05$). Regarding the preference for the treatment, determined by the choice of the subject after having received both treatments, a statistically significant preference was found for tadalafil (OR=15.8, CI 11.33, 22.14, $p<0.05$). It was observed a high bias risk in the selected studies. **Conclusion.** The results suggest that efficacy, as measured by improvement in erectile function, is not different between sildenafil and tadalafil. Most subjects prefer to continue taking tadalafil having received both drugs. However, more randomized clinical trials are needed due to the low quality of the available studies.

Keywords: Erectile dysfunction, sexual impotence, sildenafil, viagra, tadalafil, cialis

Correspondencia: José Miguel Sánchez-Nieto

E.mail: cheverego@hotmail.com

Artículo recibido: 12 de noviembre de 2022

Artículo aceptado: 17 de noviembre del 2022

González Meneses BA, Sánchez Nieto JM. Eficacia de sildenafil en comparación con tadalafil, para el mejoramiento de la vida sexual en hombres adultos con disfunción eréctil: revisión sistemática y metaanálisis. *CyRS*. 2022; 4(2): 93-112
<https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.2.7>



INTRODUCCIÓN

La disfunción eréctil (DE) se define como la incapacidad de lograr y mantener una erección con suficiente rigidez para permitir una relación sexual satisfactoria.¹ Es un padecimiento frecuente, su prevalencia se encuentra entre el 13 y el 71% de población. Es más frecuente a medida que aumenta la edad, con otras comorbilidades y en Europa en comparación con América.² Está puede ocasionar baja autoestima, pérdida de confianza, depresión, vergüenza, miedo a ser estigmatizado y problemas con la pareja.³⁻⁵

Las causas de la DE son multifactoriales,⁶ éstas incluyen elementos biológicos,⁷ conductuales, como el consumo de tabaco, alcohol o drogas,⁸ y emocionales, como el estrés y la depresión.^{9,10} También puede ser causada por enfermedades neurológicas, hormonales como hipogonadismo, traumas en pelvis o médula espinal, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras.¹¹⁻¹³ Además, se asocia con enfermedades como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión, así como a medicamentos antihipertensivos, antiinflamatorios no esteroideos y antiácidos.^{11,14-16}

Existen varios indicadores subjetivos para evaluar la severidad de la disfunción eréctil. Estos pueden ser de tamizaje, que proveen a los clínicos e investigadores un indicador de la experiencia de los problemas sexuales, y cuestionarios multidimensionales para evaluar la función sexual y bienestar del paciente.¹⁷ Uno de los cuestionarios más utilizados para evaluar la DE es el índice internacional de función eréctil (IIEF) considerado el estándar de oro para identificar el diagnóstico y severidad de la DE. Dicho instrumento fue desarrollado en 1996 y ha sido traducido a 32 lenguas, está conformado por 15 preguntas que evalúan la función eréctil, función orgásmica, deseo sexual, satisfacción sexual y satisfacción general.¹⁸

Las terapias pueden consistir en terapia psicológica o física, cambio en la dieta, bajar de peso, hacer ejercicio, uso de suplementos, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE5), entre otros.^{19,20} De entre los diversos inhibidores de la PDE5, el sildenafil (Viagra, Pfizer) y tadalafil (Cialis, Lilly ICOS), se encuentran en la primera línea de tratamiento para la DE. Son efectivos en un amplio rango de etiologías incluyendo los desórdenes neurogénicos, cardiovasculares, diabetes e hipogonadismo.^{21,22}

Actúan mediante la inhibición de la PDE5 lo que disminuye la degradación de Guanosín Monofosfato cíclico, en consecuencia, el músculo liso del cuerpo cavernoso del pene se relaja, lo que aumenta el flujo sanguíneo hacia el cuerpo cavernoso.²³

El citrato de sildenafil, es eficaz en el tratamiento de la DE, sus efectos tienen una duración aproximada de 4-5 horas que puede disminuir al ingerir alimentos.²⁴ A pesar de presentar altos niveles de eficacia, se ha observado que entre un 20-50% de los pacientes abandonan este tratamiento.²⁵ Por otro lado, el tadalafil también es un medicamento eficaz para el tratamiento de la DE.²⁶⁻²⁸ Su periodo de eficacia en promedio es de 17.5 horas,^{22,29,30} además sus efectos no disminuyen por la ingesta de alimentos.^{24,31}

De acuerdo con una revisión sistemática, publicada en 2015, en la que se realizó una comparación indirecta mediante un metaanálisis en red se encontró que el sildenafil es más eficaz que el tadalafil para tratar la DE.¹⁸ Posteriormente se publicó en 2017 otra revisión sistemática en la que se comparó el efecto entre ambos, en la que se encontró que no existía diferencia significativa en el mejoramiento de la función eréctil.¹⁹ En este sentido, lo reportado en estas investigaciones es inconsistente y contradictorio. Por tal motivo, el propósito del presente estudio es presentar una síntesis del conocimiento sobre la eficacia de sildenafil en comparación con tadalafil como tratamiento de la disfunción eréctil en adultos, a través de una revisión sistemática.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

Los elementos de informe preferidos para protocolos de metanálisis y revisión sistemática (PRISMA por sus siglas en inglés) se utilizaron para esta revisión (Anexo 1). Se estableció la pregunta con la estructura PICO en la que la Población=adultos; Intervención=sildenafil; Comparador=tadalafil; y Resultado: función sexual y preferencia de tratamiento. Se realizó una búsqueda en la literatura en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus, Web of Science, LILACS y SciELO. No se restringió la fecha de publicación para los artículos encontrados. La estrategia de búsqueda utilizada fue la siguiente: ("Erectile Dysfunction" OR "ED" OR "impoten-

ce" OR "male impotence" OR "sexual impotence" OR "male sexual impotence" OR "phallic impotence") AND ("Tadalafil" OR "Cialis" OR "IC351" OR "IC 351" OR "IC-351") AND ("Sildenafil Citrate" OR "NCX-911" OR "NCX 911" OR "NCX911" OR "Revatio" OR "Sildenafil" OR "Viagra"). Se realizó una búsqueda adicional en la base de datos de tesis de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) para identificar cualquier estudio sin publicar que potencialmente pudiera ser incluido en la revisión. La estrategia de búsqueda se ajustó al español para las bases de datos que lo requirieron (SciELO y TesiUNAM). Los títulos y resúmenes identificados en la búsqueda fueron revisados independientemente por dos revisores (B. G. y V. C). Una vez que los títulos y resúmenes que cumplían con los criterios de inclusión fueron seleccionados, los artículos potencialmente relevantes fueron recuperados en texto completo para realizar la revisión sistemática.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (a) ensayos clínicos aleatorizados doble ciego o de etiqueta abierta y estudios observacionales; (b) sildenafil como intervención; (c) con tadalafil como comparador; (d) en idioma inglés o español; (e) evaluación del mejoramiento de la función sexual con alguno de los siguientes instrumentos: índice internacional de función eréctil, dominio de función eréctil (IIEF-EF), cuestionario de calidad de vida sexual, dominio de calidad de vida (SLQQ-QoL), puntaje de dureza de la erección (EHS), cuestionario sobre atributos del medicamento (DRAQ), escala psicológica y de relacionamiento interpersonal (PAIRS), Perfil del encuentro sexual (SEP), inventario de satisfacción con el tratamiento en disfunción eréctil (EDITS), Treatment Preference Question (TPQ), Self-esteem and relationship (SEAR), PDE5 Inhibitor Treatment Preference Questionnaire (PITPQ).

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: (a) estudios donde no se realizó una comparación entre sildenafil o tadalafil; (b) estudios donde se evaluaron combinaciones de sildenafil y tadalafil; (c) estudios donde se incluyeron sujetos con insuficiencia iatrogénica (derivada de alguna intervención quirúrgica, radioterapia o terapia antiandrogénica) o por anomalías anatómicas (hipogonadismo).

Desenlaces

Los desenlaces primarios incluidos en la revisión son:

- Medición de la función sexual
- Preferencia por alguno de los dos tratamientos

Extracción de datos

Una vez que los estudios fueron seleccionados, los datos fueron extraídos por un solo revisor. La extracción de datos para la revisión sistemática incluyó el primer apellido del autor principal, el año de publicación, población en estudio, diseño del estudio, instrumento de diagnóstico de disfunción eréctil, dosis/tiempo para sildenafil, dosis/tiempo para tadalafil, parámetros evaluados en el desenlace y resultados obtenidos en el estudio.

Para el metaanálisis se extrajeron los siguientes datos: medias y desviaciones estándar de las mediciones pre y post tratamiento de las puntuaciones obtenidas en el instrumento para evaluar la calidad de vida sexual y, en el caso de los estudios observacionales, número de sujetos que prefirieron cada tratamiento. La media, desviación estándar, diferencia de medias y la desviación estándar de la diferencia de medias fueron calculadas para los estudios que no las reportaron. La desviación estándar (SD, por sus siglas en inglés standard deviation) fue calculada utilizando la fórmula $SD = \sqrt{1/12 [media^2 + (valor\ máximo - valor\ mínimo)^2]}$.³² Para el cálculo de la diferencia de medias se utilizó la siguiente fórmula: Diferencia de medias = media post tratamiento - media pretratamiento. Para el cálculo de la desviación estándar de la diferencia de medias se utilizó la siguiente fórmula: $SD_{diferencia} = \sqrt{[(SD_{pretratamiento}^2 + SD_{post\ tratamiento}^2) - (2 \times R \times SD_{pretratamiento} \times SD_{post\ tratamiento})]}$, donde $R = 0.8$.³² Para los estudios observacionales no fue necesario realizar cálculos de medias o porcentajes, ya que todos los datos estaban completos. No fue necesario realizar conversiones de unidades, todos los resultados de los instrumentos para evaluar la función sexual utilizan una unidad de medición similar. Para los estudios observacionales, se reportó el número de sujetos que prefirió cada tratamiento.

Determinación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios

Posterior a la recuperación de los artículos en texto completo, se realizó una revisión a detalle para eliminar



aquellos estudios que no cumplieran con los criterios de inclusión, adicionalmente se determinó la calidad metodológica de cada uno. Para determinar el riesgo de sesgo se utilizó la herramienta de la colaboración Cochrane. Esta herramienta contiene siete elementos, que incluyen a la generación de la secuencia aleatoria, el ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, manejo de los datos incompletos, informe selectivo de resultados y otras fuentes de sesgo.³³

Análisis estadístico

Para estimar el mejoramiento de la vida sexual en adultos con disfunción eréctil se calculó el tamaño del efecto utilizando la Diferencia de Medias (DM) y el Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95% en ambos casos. Para el metanálisis se utilizó un modelo de efectos aleatorios, considerando la heterogeneidad intra e inter-estudio. La heterogeneidad se determinó utilizando la prueba I^2 , considerándose la existencia de heterogeneidad significativa si $I^2 > 50\%$. Para determinar la preferencia de los sujetos por cada tratamiento se realizó el mismo procedimiento anteriormente descrito. Para el procesamiento de los datos extraídos de los artículos seleccionados se utilizó el software Review Manager (RevMan) versión 5.4.³³

RESULTADOS

Búsqueda en la literatura

El número total de artículos identificados en la búsqueda en bases de datos fue de 1242. No se encontraron registros adicionales en la búsqueda de tesis de la UNAM. Después de eliminar los registros duplicados el número de registros fue de 607, posterior a la revisión de títulos y resúmenes, este número disminuyó a 28 registros, de los cuales se recuperó el artículo en texto completo.

Después de revisar los artículos en texto completo se excluyeron 13 (Anexo 2), los motivos se encuentran en la Figura 1. 15 artículos cumplieron los criterios de elegibilidad para el análisis cualitativo,³⁴⁻⁴⁸ de los cuales 9 se incluyeron para realizar un metaanálisis.

Características de los estudios

De los estudios incluidos, 6 fueron cruzados de etiqueta abierta, uno fue cruzado cegado y dos fueron observacionales. El número total de sujetos incluidos en el me-

taanálisis fue 1681, todos los sujetos se encontraban entre 18 y 65 años, con diagnóstico de DE, con pareja femenina y con diferentes condiciones de salud. Las dosis de sildenafil fueron de 25mg, 50mg o 100mg, que se administraron como indicó el médico tratante, a libre necesidad, una hora antes de tener relaciones o de acuerdo con la práctica estandarizada. Las dosis de tadalafil fueron de 5mg, 10mg o 20mg, que se administraron antes de tener relaciones o tomado una vez al día. Las características de los estudios incluidos se encuentran descritas en el Cuadro 1, los resultados de la determinación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo se encuentran en las Figuras 2 y 3, donde se observa que la mayoría de los riesgos de sesgo son altos.

METAANÁLISIS

Nueve artículos fueron incluidos en el metaanálisis, seis para el mejoramiento de la vida sexual, determinado por el dominio de Función Eréctil del instrumento IIEF y tres para la preferencia por el tratamiento, determinado por la preferencia del sujeto por un tratamiento después de tomar los dos tratamientos.

Al comparar el efecto del sildenafil y el tadalafil sobre la DE evaluada mediante el IIEF, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa (DM= 0.20; 95% IC -0.42, 0.81; $I^2=39\%$; $p=0.53$; $n= 6$ estudios; $n= 617$ sildenafil; $n= 1064$ tadalafil) (Figura 4). Para el análisis de la preferencia por el tratamiento, en los estudios observacionales incluidos, se determinó una preferencia por el tadalafil en comparación con el sildenafil que fue estadísticamente significativa OR=16.4; 95% IC=11.69, 23.02, $I^2=94\%$; $p<0.00001$; $n= 3$ estudios; $n= 419$ Sildenafil; $n=419$ Tadalafil) (Figura 5).

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática (RS) se llevó a cabo para comparar la eficacia del sildenafil contra el tadalafil como tratamiento para disminuir la DE en hombres adultos. En este sentido, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la eficacia de ambos tratamientos para DE, sin embargo, encontramos una preferencia de los sujetos por el tadalafil en comparación con el sildenafil. Nuestros resultados son similares a los reportados en la RS realizada por Gong *et al*, (2017),⁴⁹ en contraste con lo encontrado en la RS

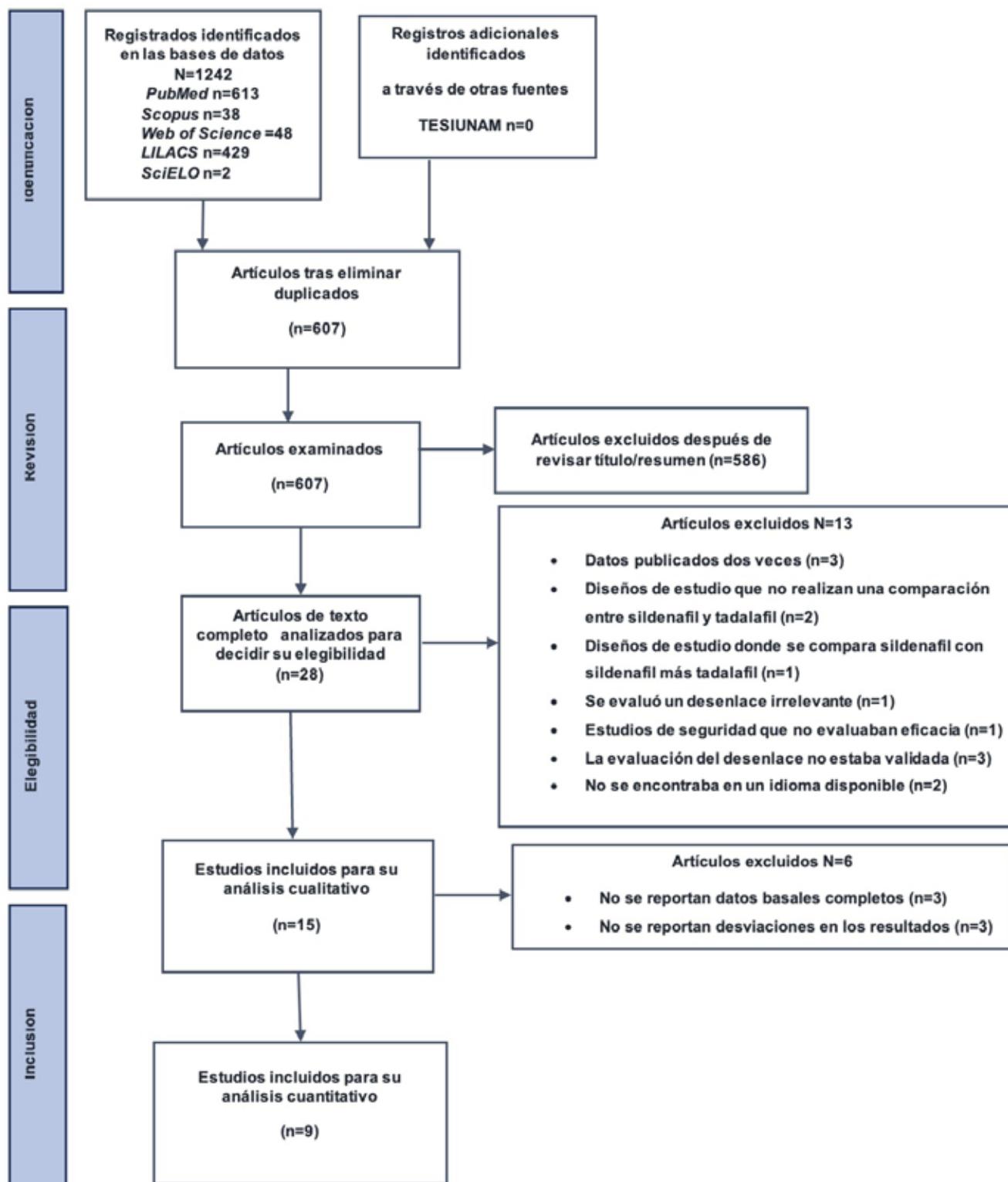


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis.

Cuadro 1. Características y resultados de los estudios de sildenafil contra tadalafil para tratar disfunción eréctil y su preferencia de uso.

Autor (año)	Diseño de estudio	Población	Diagnóstico	SILDENAFIL Dosis/tiempo	TADALAFIL dosis/tiempo	Evaluación del Outcome	Resultado Pre, post y significancia
Ahn <i>et al.</i> (2007) ³⁴	Paralelo	Sildenafil n=41 Tadalafil n=115 Edad= 55±8.9 años TD ≥ 3 meses	PAIRS	100mg /al tener relaciones	20mg/ l al tener relaciones	Preferencia PAIRS	PAIRS Sexual self-confidence Sildenafil: Pre. 2.6 vs Post. 2.7 Tadalafil: Pre. 2.6 vs Post. 2.8 (p=0.140)
Bai <i>et al.</i> (2015) ³⁵	Cruzado	n= 383 Edad= 39.20±10.52 años TD ≥ 3 meses Hombres chinos	IIEF-EF	100mg /al tener relaciones	20mg/ al tener relaciones	IIEF-EF DRAQ SEP	IIEF-EF Sildenafil: Pre. 13.88 vs Post. 25.74 Tadalafil: Pre. 13.85 vs Post. 25.88 (p=0.364) SEP-overall Sildenafil: Pre. 3.09 vs Post. 69.39 Tadalafil: Pre. 3.06 vs Post. 70.93 (p=0.211)
Buvat <i>et al.</i> (2013) ³⁶	Paralelo	n= 844 Edad= 52.9±11.69 años TD ≥ 3 meses	IIEF-EF	50mg /a libre necesidad	b) 20mg/ a libre necesidad c) 5mg/ 1 vez al día	Tiempo hasta discontinuar el tratamiento IIEF-EF	IIEF-EF a) Sildenafil: Pre. 15.00 vs Post. 25.00 b) Tadalafil: Pre. 15.10 vs Post. 24.70 c) Tadalafil: Pre. 14.50 vs Post. 23.90 (p=0.318 ANOVA)
Cairolì <i>et al.</i> (2014) ³⁷	Observacional	n= 104 Edad= 58.7±9.7 años Con DE	Clínica	-/ a libre necesidad	a libre necesidad	Persistencia a los 6 meses Adherencia a los 6 meses IIEF-EF	Persistencia Sildenafil 64% (IC 95% 49.2, 77.1) Tadalafil 75% (IC 95% 57.8, 87.9) Adherencia Sildenafil 68% (IC 95% 53.3, 80.5) Tadalafil 75% (IC 95% 57.8, 87.9) IIEF-EF Sildenafil: Pre. 13.40 vs Post. 21.80 Tadalafil: Pre. 12.50 vs Post. 22.60 (No hay valor p)

Cuadro 1. Características y resultados de los estudios de sildenafil contra tadalafil para tratar disfunción eréctil y su preferencia de uso.

Autor (año)	Diseño de estudio	Población	Diagnóstico	SILDENAFIL Dosis/tiempo	TADALAFIL dosis/tiempo	Evaluación del Outcome	Resultado Pre, post y significancia
Eardley <i>et al.</i> (2005) ³⁸	Cruzado	n= 367 Edad= 54.0±11.6 años Con DE con o sin tratamiento	IIEF-EF	25, 50 o 100mg/ a elección del sujeto y a libre necesidad	10 o 20 mg/ a elección del sujeto y a libre demanda	IIEF-EF SEP	IIEF-EF Sildenafil Pre. 14.30 vs Post. 23.90 Tadalafil: Pre. 14.20 vs Post. 23.90 (p=0.084) SEP-overall Sildenafil: Pre. 5.4 vs Post. 60.0 Tadalafil: Pre. 5.7 vs Post. 64.6 (p<0.05)
Govier <i>et al.</i> (2003) ³⁹	Cruzado	n= 215 Edad= 50.1±10.5 años TD ≥ 3 meses Sin tratamiento	Determinado por el investigador	50mg / al tener relaciones	20mg/ al tener relaciones	TPQ	TPQ (N=190) Sildenafil 33.7% (n=64) Tadalafil 66.3% (n=126) (p<0.001)
Helen <i>et al.</i> (2008) ⁴⁰	Cruzado	n= 100 Edad= 52.60±9.13 años DE sin tratamiento	IIEF-EF	100mg/ al tener relaciones	20mg/ al tener relaciones	Preferencia de la pareja	Preferencia de la pareja (N=96) Sildenafil 15.6% (n=15) Tadalafil 79.2% (n=76) Sin preferencia 5.2% (n=5)
Jannini <i>et al.</i> (2009) ⁴¹	Cruzado	n= 134 Edad= 57.1 (50.1-64.9) años TD ≥ 6 meses	IIEF-EF	a)50mg/ 1 vez al día b)100mg/ al tener relaciones	c)20mg/ 1 vez al día	IIEF-EF PSV (cm/s) EDV (cm/s) RI	IIEF-EF a) Sildenafil: Pre. 15.40 vs Post. 18.30 b) Sildenafil: Pre. 15.30 vs Post. 18.80 c) Tadalafil: Pre. 14.80 vs Post. 17.00 (p=0.318 ANOVA) PSV a) Sildenafil: Pre. 38.0 vs Post. 46.5 b) Sildenafil: Pre. 39.8 vs Post. 46.9 c) Tadalafil: Pre. 35.4 vs Post. 35.8 (p<0.001 ANOVA) EDV a) Sildenafil: Pre. 3.44 vs Post. 2.66 b) Sildenafil: Pre. 4.60 vs Post. 2.30 c) Tadalafil: Pre. 3.85 vs Post. 3.67 (p=0.429 ANOVA) RI a) Sildenafil: Pre. 0.87 vs Post. 0.92 b) Sildenafil: Pre. 0.86 vs Post. 0.94 c) Tadalafil: Pre. 0.87 vs Post. 0.89 (p=0.096 ANOVA)

Cuadro 1. Características y resultados de los estudios de sildenafil contra tadalafil para tratar disfunción eréctil y su preferencia de uso.

Autor (año)	Diseño de estudio	Población	Diagnóstico	SILDENAFIL Dosis/tiempo	TADALAFIL dosis/tiempo	Evaluación del Outcome	Resultado Pre, post y significancia
Li <i>et. al.</i> (2016) ⁴²	Cruzado	n= 63 Edad= 38.84±10.82 años TD ≥ 3 meses Pareja sexual femenina Sin previo tratamiento con sildenafil o tadalafil	IIEF-EF	100mg/ al tener relaciones	20mg/ al tener relaciones	PITPQ IIEF-EF PAIRS SEP	PITPQ Sildenafil 24.6% (n=15) Tadalafil 75.4% (n=46) (p<0.001) IIEF-EF Sildenafil: Pre. 10.15 vs Post. 28.38 Tadalafil: Pre. 10.15 vs Post. 27.69 (p<0.05) PAIRS Sexual self-confidence Sildenafil: Pre. 2.28 vs Post. 2.70 Tadalafil: Pre. 2.28 vs Post. 2.75 (p=0.281) SEP-overall Sildenafil: Pre. 1.23 vs Post. 96.47 Tadalafil: Pre. 1.23 vs Post. 98.98 (p<0.05)
Meliegy <i>et. al.</i> (2013) ⁴³	Observacional	n=343 Edad= 50.0±10.6 años n=76 Edad= 49.7±12.5 años n=74 Edad= 49.3±13.1 años	IIEF-EF	de acuerdo con la práctica estandarizada	De acuerdo con la práctica estandarizada	Persistencia a los 6 meses Adherencia a los 6 meses IIEF-EF	Persistencia Sildenafil 65.8% (IC 95% 54.0, 76.3) Tadalafil 68.8% (IC 95% 63.6, 73.7) Adherencia Sildenafil 63.2% (IC 95% 51.3, 73.9) Tadalafil 62.4% (IC 95% 57.0, 67.5) IIEF-EF : Pre. 16.00 vs Post. 26.40 Tadalafil: Pre. 15.40 vs Post. 26.10 (No hay valor p)
Rubio <i>et. al.</i> (2012) ⁴⁴	Cruzado	n= 378 Edad= 56.2±11.0 años Con DE Sin previo tratamiento con sildenafil o tadalafil	PAIRS IIEF-EF	a) 100mg/ a libre necesidad	b) 20mg/ a libre necesidad c) 5mg/ 1 vez al día	PAIRS SEAR IIEF-EF EDITS	PAIRS a) mejora de 0.4 b) mejora de 0.5 c) mejora de 0.5 SEAR a) mejora de 22.87±1.29 b) mejora de 24.13±1.29 c) mejora de 22.94±1.29 IIEF-EF a) mejora de 9.70±0.36 b) mejora de 9.54±0.36 c) mejora de 8.68±0.36 EDITS a) mejora de 75.68±1.32 b) mejora de 79.50±1.31 c) mejora de 75.81±1.31

Cuadro 1. Características y resultados de los estudios de sildenafil contra tadalafil para tratar disfunción eréctil y su preferencia de uso.

Autor (año)	Diseño de estudio	Población	Diagnóstico	SILDENAFIL Dosis/tiempo	TADALAFIL dosis/tiempo	Evaluación del Outcome	Resultado Pre, post y significancia
Rubio <i>et al.</i> (2013) ⁴⁵	Observacional	n= 367 Edad= 54.0±11.6 años Con DE con o sin tratamiento	IIEF-EF	de acuerdo con la práctica estandarizada	De acuerdo con la práctica estandarizada	Persistencia a los 6 meses Adherencia a los 6 meses IIEF-EF	Persistencia Sildenafil 59.5% (IC 95% 50.0, 8.5) Tadalafil 71.6% (IC 95% 66.3, 76.5) Adherencia Sildenafil 62.1% (IC 95% 52.6, 70.9) Tadalafil 71.9% (IC 95% 66.6, 76.8) IIEF-EF Sildenafil: Pre. 13.90 vs Post. 22.80 Tadalafil: Pre. 15.30 vs Post. 24.70 (No hay valor p)
Ströberg <i>P et al.</i> (2003) ⁴⁶	Cruzado	n= 215 Edad= 50.1±10.5 años TD ≥ 3 meses Sin tratamiento	A juicio del investigador	25, 50 o 100mg/ de 4 a 0.5h antes de tener relaciones	20mg/ de 24 a 0.5h antes de tener relaciones	Preferencia	Preferencia Sildenafil 9.5% (n=14) Tadalafil 90.5% (n=133)
Tolrà <i>et al.</i> (2006) ⁴⁷	Cruzado	n= 100 Edad= 52.60±9.13 años DE sin tratamiento	IIEF-EF	100mg/ al menos 6 veces en 60 días	20mg/ al menos 6 veces en 60 días	IIEF-EF EDITS	IIEF-EF Sildenafil: Pre. 17 vs Post. 29 Tadalafil: Pre. 17 vs Post. 30 (p=0.277) EDITS Post-Sildenafil 38 puntos Post-Tadalafil 41 puntos
Von Keitz <i>et al.</i> (2004) ⁴⁸	Cruzado, cegado	n= 265 Edad= 52.5±9.3 años TD ≥ 3 meses	A juicio del investigador	50 mg/ de 4 a 0.5h antes de tener relaciones	20mg/ l de 24 a 0.5h antes de tener relaciones	Preferencia	Preferencia (N=181) Sildenafil 27% (n=49) Tadalafil 73% (n=132)

TD: Tiempo con diagnóstico de disfunción eréctil; Pre: Preintervención; Post: Postintervención; DE: disfunción eréctil; IIEF-EF: índice internacional de función eréctil (sección de función eréctil); SLQQ-QoL: cuestionario de calidad de vida sexual (sección de calidad de vida); EHS: puntaje de dureza de la erección; DRAG: cuestionario sobre atributos del medicamento; PAIRS: escala psicológica y de relacionamiento interpersonal; SEP: Perfil del encuentro sexual; EDITS: inventario de satisfacción con el tratamiento en disfunción eréctil; TPQ: Treatment Preference Question; SEAR: Self-esteem and relationship; PIPQ: PDE5 Inhibitor Treatment Preference Questionnaire

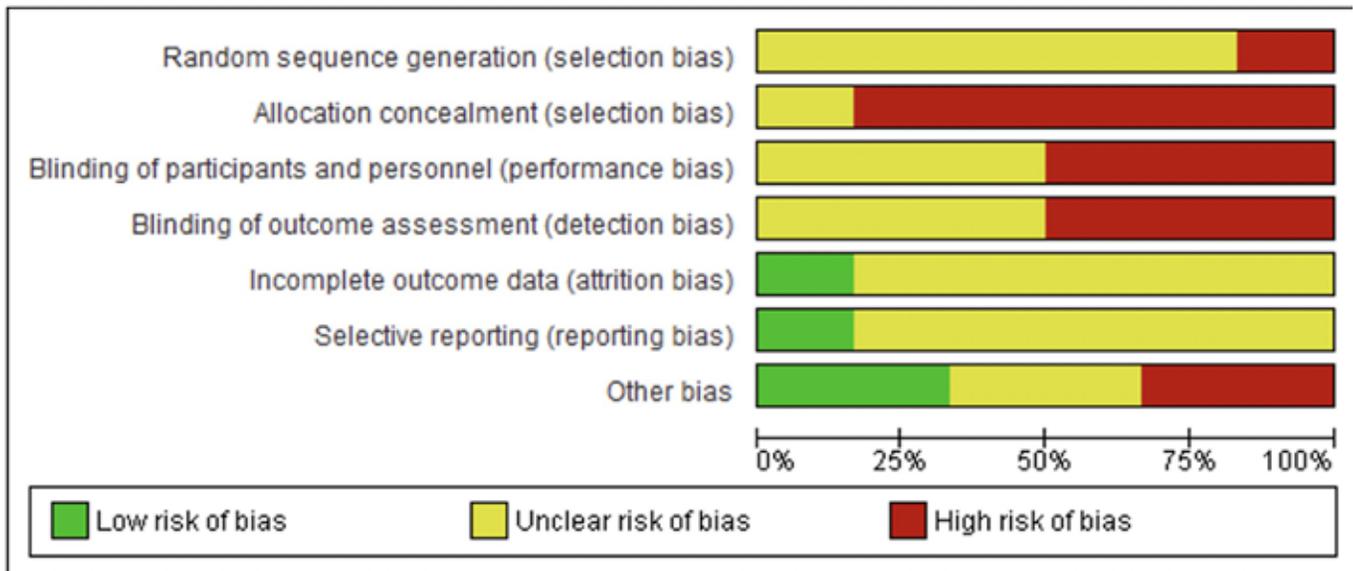


Figura 2. Resumen de la determinación del riesgo de sesgo para los artículos incluidos en la revisión.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Buvat et al. (2013)	?	-	-	-	?	+	-
Cairol et al. (2014)	?	?	?	?	?	?	?
Jannini et al. (2009)	?	-	-	-	+	?	-
Mellegy et al. (2013)	?	-	?	?	?	?	?
Rubio et al. (2013)	?	-	?	?	?	?	+
Tolrà et al. (2006)	-	-	-	-	?	?	+

Figura 3. Determinación del riesgo de sesgo y calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos

realizada por Chen *et al.* (2015)⁵⁰. La discrepancia entre las RS anteriormente publicadas puede deberse a que Chen *et al.* (2015) incluyeron en su mayoría ensayos clínicos donde se comparó el sildenafil y el tadalafil con un placebo y no entre ellos, por lo que la comparación no fue directa, en comparación con Gong *et al.* (2017) al igual que en el presente estudio se llevó a cabo una comparación directa. Es importante, señalar que nuestro estudio sumo una n=1681, significativamente superior a la n=1293 incluida en la RS realizada por Gong *et al.* (2018).⁴⁹

Los inhibidores PDE5 son el tratamiento de primera elección para la DE y muestran resultados óptimos comparados con placebo. Se considera que una dosis de sildenafil de 50mg o 100mg son los tratamientos más efectivos para tratar la DE.⁵¹ Sin embargo, con esas dosis se presentan mayor número de efectos secundarios como dolor de cabeza, indigestión, náuseas, congestión nasal y ligeros cambios en la vista como sensibilidad temporal a la luz o coloración azul ligera en la vista.^{18,19} Por otro lado, el tadalafil en dosis bajas muestra una buena eficacia para tratar la DE.⁵² Además, presenta menos efectos secundarios que el sildenafil.^{47,48}

El instrumento IIEF ha demostrado un alto nivel de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la DE.¹⁷ Se ha utilizado para evaluar la DE al bajar de peso, en la biopsia de próstata, en trasplante de riñón, en poblaciones con problemas neurológicos como la esclerosis múltiple, entre otros. Lo anterior lo hace un buen indica-

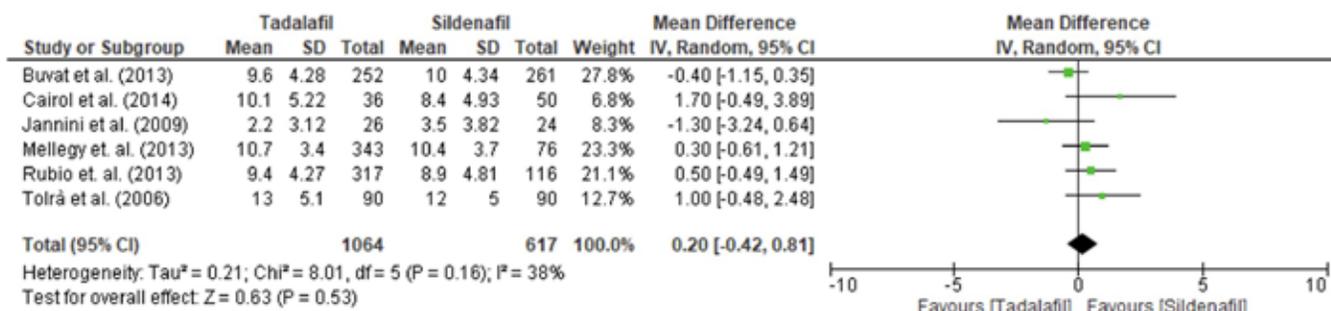


Figura 4. Efecto de sildenafil, comparado con tadalafil, para el mejoramiento de la función eréctil.

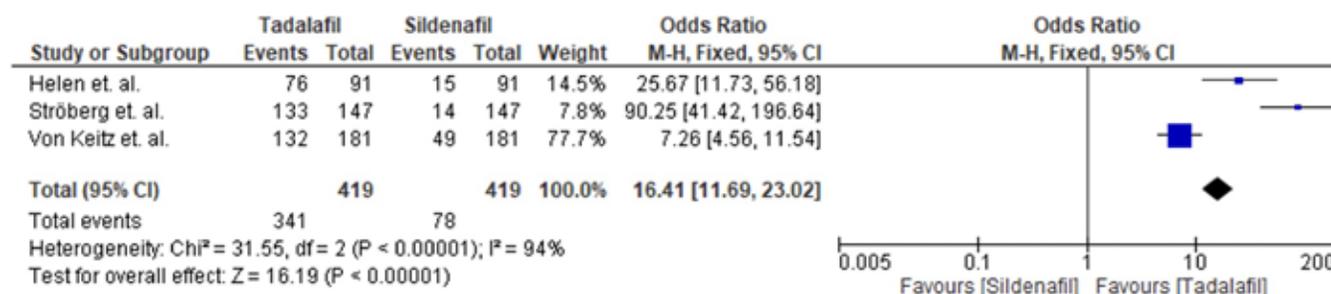


Figura 5. Preferencia del sujeto por uno de los dos tratamientos, después de recibir ambos tratamientos.

dor para determinar la DE. Sin embargo, en el momento de la elección del tratamiento es necesario considerar otros indicadores como la preferencia al tratamiento.⁵²⁻⁵⁶

En nuestro estudio encontramos que los pacientes prefieren el tadalafil en comparación con el sildenafil. Lo anterior es semejante a lo encontrado por Gong *et al.* (2017),⁴⁹ quienes reportan un mayor puntaje en los instrumentos SEAR Confidence y SEAR Sexual relationship, los cuales evalúan aspectos psicológicos de la función sexual considerando factores como la autoestima. Esta preferencia se puede deber a los efectos secundarios que ocasiona el sildenafil.⁵⁷ Otra explicación, puede ser un mayor tiempo de acción del tadalafil, el cual requiere sólo una toma al día y su efecto puede durar hasta por 36 horas, por lo que da mayor libertad sexual, además, puede ser más efectivo al tomarse diariamente en comparación con la libre elección.⁵⁸⁻⁶⁰

Es de resaltar que los estudios incluidos en la revisión tienen un alto riesgo de sesgo. El principal problema es que no reportan de manera adecuado cómo llevaron el control en sus estudios, por lo que no se identificó cómo realizaron la asignación de los sujetos a cada grupo. Además, los protocolos de investigación no están mencionados en las publicaciones o no están disponibles para consulta. La mayoría de los estudios seleccionados son de etiqueta abierta o la selección del tratamiento fue con base en la decisión del investigador, por lo que presenta riesgo de sesgo en la asignación de la secuencia y la falta de cegamiento en los estudios. Adicionalmente, algunos de los estudios seleccionados fueron patrocinados por una o más compañías farmacéuticas, lo que indica un conflicto de intereses.

Entre las limitaciones más importantes de este trabajo se pueden destacar la baja calidad en los estudios encontrados y seleccionados. La heterogeneidad metodológica de los estudios seleccionados es aceptable, sin embargo, el riesgo de sesgo altamente indeterminado hace que los hallazgos de la revisión sistemática no sean del todo confiables. Asimismo, el protocolo no fue registrado en PROSPERO. Por lo anterior, es necesario realizar más investigación relacionada al tema, considerando una metodología más rigurosa y de ser posible, que no esté financiada por una farmacéutica. Al contar con estudios conducidos con calidad se podrá asegurar que los hallazgos encontrados en una revisión sistemática son confiables.

CONCLUSIONES

No se encontraron diferencias en la eficacia para el mejoramiento de la función eréctil entre sildenafil y tadalafil; sin embargo, los pacientes prefieren el tadalafil posiblemente por tener menos efectos secundarios y un tiempo de eficacia mayor. Las evidencias encontradas tienen un riesgo de sesgo alto, por tal motivo, es necesario realizar más investigación y de mayor calidad.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, a Viridiana Cervantes Mejía por su apoyo en la selección de los títulos y resúmenes identificados en bases de datos y al Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez por la asesoría metodológica proporcionada.

También agradecemos a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM. Proyecto PAPIME PE203421, por la asesoría metodológica.

FINANCIAMIENTO Y CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la investigación, ni presentan ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Muneer A, Kalsi J, Nazareth I, Arya M. Erectile dysfunction. *BMJ*. 2014;27(348):g129. doi: 10.1136/bmj.g129

2. Kessler A, Sollie S, Challacombe B, Briggs K, Van Hemelrijck M. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int*. 2019;124(4): 587-599. doi: 10.1111/bju.14813.

3. Chambers SK, Chung E, Wittert G, Hyde MK. Erectile dysfunction, masculinity, and psychosocial outcomes: a review of the experiences of men after prostate cancer treatment. *Transl Androl Urol*. 2017; 6(1): 60-68. doi:10.21037/tau.2016.08.12

4. Dewitte M, Bettocchi C, Carvalho J, *et al*. A Psychosocial Approach to Erectile Dysfunction: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *Sex Med*. 2021; 9(6): 100434. doi: 10.1016/j.esxm.2021.100434.

5. McCabe MP, Althof SE. A systematic review of the psychosocial outcomes associated with erectile dysfunction: does the impact of erectile dysfunction extend beyond a man's inability to have sex? *J Sex Med*. 2014; 11(2): 347-363. doi: 10.1111/jsm.12374

6. Nguyen HMT, Gabrielson AT, Hellstrom WJG. Erectile Dysfunction in Young Men-A Review of the Prevalence and Risk Factors. *Sex Med Rev*. 2017; 5(4): 508-520. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.05.004.

7. MacDonald SM, Burnett AL. Physiology of Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2021; 48(4): 513-525. doi: 10.1016/j.ucl.2021.06.009.

8. Sivaratnam L, Selimin DS, Abd Ghani SR, Nawi HM, Nawi AM. Behavior-Related Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*. 2021; 18(1): 121-143. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.09.009.

9. Bird ER, Piccirillo M, Garcia N, Blais R, Campbell S. Relationship Between Posttraumatic Stress Disorder and Sexual Difficulties: A Systematic Review of Veterans and Military Personnel. *J Sex Med*. 2021; 18(8): 1398-1426. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.05.011.

10. Liu Q, Zhang Y, Wang J, *et al*. Erectile Dysfunction and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*. 2018; 15(8): 1073-1082. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.05.016.

11. Razdan S, Greer AB, Patel A, Alameddine M, Jue JS, Ramasamy R. Effect of prescription medications on erectile dysfunction. *Postgrad Med J*. 2018; 94(1109): 171-178. doi: 10.1136/postgradmedj-2017-135233.
12. Ludwig W, Phillips M. Organic causes of erectile dysfunction in men under 40. *Urol Int*. 2014; 92(1): 1-6. doi: 10.1159/000354931
13. Larson TR. Current treatment options for benign prostatic hyperplasia and their impact on sexual function. *Urology*. 2003; 61(4): 692-698. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02552-9.
14. Moon KH, Park SY, Kim YW. Obesity and Erectile Dysfunction: From Bench to Clinical Implication. *World J Mens Health*. 2019; 37(2): 138-147. doi: 10.5534/wjmh.180026.
15. Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T, *et al*. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med*. 2017; 34(9): 1185-1192. doi: 10.1111/dme.13403.
16. Wang XY, Huang W, Zhang Y. Relation between hypertension and erectile dysfunction: a meta-analysis of cross-section studies. *Int J Impot Res*. 2018;30(3):141-146. doi: 10.1038/s41443-018-0020-z
17. Hatzichristou D, Kirana PS, Banner L, Althof SE, Lonnee-Hoffmann RA, Dennerstein L, Rosen RC. Diagnosing Sexual Dysfunction in Men and Women: Sexual History Taking and the Role of Symptom Scales and Questionnaires. *J Sex Med*. 2016;13(8):1166-1182. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.05.017.
18. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N 3rd. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res*. 2002; 14(4): 226-244. doi: 10.1038/sj.ijir.3900857
19. Ciocanel O, Power K, Eriksen A. Interventions to Treat Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation: An Overview of Systematic Reviews. *Sex Med*. 2019; 7(3): 251-269. doi: 10.1016/j.esxm.2019.06.001.
20. Muncey W, Sellke N, Kim T, Mishra K, Thirumavalavan N, Loeb A. Alternative Treatment for Erectile Dysfunction: a Growing Arsenal in Men's Health. *Curr Urol Rep*. 2021; 22(2): 11. doi: 10.1007/s11934-020-01023-9.
21. Khera M, Goldstein I. Erectile dysfunction. *BMJ Clin Evid*. 2011; 06: 1803.
22. Del Popolo G, Cito G, Gemma L, Natali A. Neurogenic Sexual Dysfunction Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2020; 6(5): 868-876. doi: 10.1016/j.euf.2019.12.002.
23. Mitidieri E, Cirino G, d'Emmanuele di Villa Bianca R, Sorrentino R. Pharmacology and perspectives in erectile dysfunction in man. *Pharmacol Ther*. 2020; 208: 107493. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107493
24. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1397-1404.
25. Seftel AD. Challenges in oral therapy for erectile dysfunction. *J Androl*. 2002; 23: 729-736.
26. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, *et al*. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol*. 2002; 168(4 Pt 1): 1332-1336.
27. Carson CC, Rajfer J, Eardley I, Carrier S, Denne JS, Walker DJ, Shen W, Cordell WH. The efficacy and safety of tadalafil: an update. *BJU Int*. 2004;93(9):1276-81. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04819.x.
28. Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E, Jünemann KP, Moncada I, Valiquette L, Casabé A, Pacheco C, Denne J, Knight J, Segal S, Watkins VS. Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Eur Urol*. 2004;45(3):339-344 doi: 10.1016/j.eururo.2003.11.010.
29. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, Anglin G, Varanese L, Rosen R. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology*. 2003; 62(1): 121-126.
30. Tang Z, Li D, Zhang X, *et al*. Comparison of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) in patients of erectile dysfunction with different pathophysiologies. *BMC Urol*. 2014; 14: 52. doi: 10.1186/1471-2490-14-52



31. Rew KT, Heidelbaugh JJ. Erectile Dysfunction. *Am Fam Physician*. 2016;94(10):820-827.
32. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
33. Review Manager (RevMan) [Programa de Computadora]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020.
34. Ahn TY, Lee SW, Kim SW, Yang DY, Park NC, Min KS, Park K, Paick JS, Dyachkova Y, Dwight T, Lee MS. Treatment preferences in men with erectile dysfunction: an open label study in Korean men switching from sildenafil citrate to tadalafil. *Asian J Androl*. 2007;9(6):760-70. doi: 10.1111/j.1745-7262.2007.00319.x.
35. Bai WJ, Li HJ, Dai YT, He XY, Huang YR, Liu JH, Sorsaburu S, Ji C, Jin JJ, Wang XF. An open-label, multicenter, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in Chinese men naïve to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *Asian J Androl*. 2015;17(1):61-7. doi: 10.4103/1008-682X.143244.
36. Buvat J, Büttner H, Hatzimouratidis K, Vendeira PA, Moncada I, Boehmer M, Hennes C, Boess FG. Adherence to initial PDE-5 inhibitor treatment: randomized open-label study comparing tadalafil once a day, tadalafil on demand, and sildenafil on demand in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2013;10(6):1592-602. doi: 10.1111/jsm.12130.
37. Cairoli C, Reyes L, Hennes C, Sorsaburu S. PDE5 Inhibitor Treatment Persistence and Adherence in Brazilian Men: Post-hoc Analyses from a 6-Month, Prospective, Observational Study. *Int Braz J Urol*. 2014; 40: 390-399. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.03.14
38. Eardley I, Mirone V, Montorsi F, Ralph D, Kell P, Warner MR, Zhao Y, Beardsworth A. An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naïve to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *BJU Int*. 2005;96(9):1323-32. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05892.x.
39. Govier F, Potempa AJ, Kaufman J, Denne J, Kovalenko P, Ahuja S. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study of patient preference for tadalafil 20 mg or sildenafil citrate 50 mg during initiation of treatment for erectile dysfunction. *Clin Ther*. 2003;25(11):2709-2723. doi: 10.1016/s0149-2918(03)80328-4.
40. Conaglen H, Conaglen J. Investigating Women's Preference for Sildenafil or Tadalafil Use by Their Partners with Erectile Dysfunction: The Partners' Preference Study. *J Sex Med*. 2008; 5: 1198-1207. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.00774.x
41. Jannini EA, Isidori AM, Gravina GL, Aversa A, Balercia G, Bocchio M, *et al*. The ENDOTRIAL study: a spontaneous, open-label, randomized, multicenter, crossover study on the efficacy of sildenafil, tadalafil, and vardenafil in the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2009;6(9):2547-60. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01375.x.
42. Li HJ, Bai WJ, Dai YT, Xu WP, Wang CN, Li HZ. An analysis of treatment preferences and sexual quality of life outcomes in female partners of Chinese men with erectile dysfunction. *Asian J Androl*. 2016;18(5):773-9. doi: 10.4103/1008-682X.159719.
43. El-Meliegy A, Rabah D, Al-Mitwalli K, Mostafa T, Hussein T, Istarabadi M, Lei Y, Gurbuz S. A 6-month, prospective, observational study of PDE5 inhibitor treatment persistence and adherence in Middle Eastern and North African men with erectile dysfunction. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(6):707-17. doi: 10.1185/03007995.2013.791263.
44. Rubio-Aurioles E, Porst H, Kim ED, Montorsi F, Hackett G, Morales AM, Stuckey B, Büttner H, West TM, Huynh NN, Lenero E, Burns P, Kopernicky V. A randomized open-label trial with a crossover comparison of sexual self-confidence and other treatment outcomes following tadalafil once a day vs. tadalafil or sildenafil on-demand in men with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2012;9(5):1418-29. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02667.x.
45. Rubio-Aurioles E, Reyes LA, Borregales L, Cairoli C, Sorsaburu S. A 6 month, prospective, observational study of PDE5 inhibitor treatment persistence and adherence in Latin American men with erectile dysfunction. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(6):695-706. doi: 10.1185/03007995.2013.791262.

46. Ströberg P, Murphy A, Costigan T. Switching patients with erectile dysfunction from sildenafil citrate to tadalafil: results of a European multicenter, open-label study of patient preference. *Clin Ther.* 2003;25(11):2724-37. doi: 10.1016/s0149-2918(03)80329-6.
47. Tolrà JR, Campaña JMC, Ciutat LF, Miranda EF. Prospective, randomized, open-label, fixed-dose, crossover study to establish preference of patients with erectile dysfunction after taking the three PDE-5 inhibitors. *J Sex Med.* 2006;3(5):901-909. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00297.x.
48. Von Keitz A, Rajfer J, Segal S, Murphy A, Denne J, Costigan T, Lockhart D, Beasley CM Jr, Emmick JT. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study to evaluate patient preference between tadalafil and sildenafil. *Eur Urol.* 2004;45(4):499-507; discussion 507-9. doi: 10.1016/j.eururo.2003.11.030.
49. Gong B, Ma M, Xie W, Yang X, Huang Y, Sun T, Luo Y, Huang J. Direct comparison of tadalafil with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(10):1731-1740. doi: 10.1007/s11255-017-1644-5.
50. Chen L, Staubli SE, Schneider MP, Kessels AG, Ivic S, Bachmann LM, Kessler TM. Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: a trade-off network meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;68(4):674-80. doi: 10.1016/j.eururo.2015.03.031.
51. Pyrgidis N, Mykoniatis I, Haidich AB, Tirta M, Talimtz P, Kalyvianakis D, Ouranidis A, Hatzichristou D. The Effect of Phosphodiesterase-type 5 Inhibitors on Erectile Function: An Overview of Systematic Reviews. *Front Pharmacol.* 2021;12:735708. doi: 10.3389/fphar.2021.735708.
52. Li H, Xu W, Wang T, Wang S, Liu J, Jiang H. Effect of weight loss on erectile function in men with overweight or obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Andrologia.* 2022; 54(1): e14250. doi: 10.1111/and.14250
53. Mehta A, Kim WC, Aswad KG, Brunckhorst O, Ahmed HU, Ahmed K. Erectile Function Post Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology.* 2021; 155: 1-8. doi: 10.1016/j.urology.2021.01.035
54. Pyrgidis N, Mykoniatis I, Sokolakis I, Minopoulou I, Nigdelis MP, Sountoulides P, Verze P, Hatzichristodoulou G, Hatzichristou D. Renal Transplantation Improves Erectile Function in Patients with End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2021;205(4):1009-1017. doi: 10.1097/JU.0000000000001577.
55. Xiao Y, Wang J, Luo H. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 18(4): CD009427. doi: 10.1002/14651858.CD009427
56. Morales AM, Casillas M, Turbi C. Patients' preference in the treatment of erectile dysfunction: a critical review of the literature. *Int J Impot Res.* 2011; 23(1): 1-8. doi: 10.1038/ijir.2010.29.
57. Francis SH, Corbin JD. Sildenafil: efficacy, safety, tolerability and mechanism of action in treating erectile dysfunction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2005; 1(2): 283-93. doi: 10.1517/17425255.1.2.283
58. Washington SL 3rd, Shindel AW. A once-daily dose of tadalafil for erectile dysfunction: compliance and efficacy. *Drug Des Devel Ther.* 2010 7; 4: 159-171. doi: 10.2147/dddt.s9067
59. Porst H, Hell-Momeni K, Büttner H. Chronic PDE-5 inhibition in patients with erectile dysfunction - a treatment approach using tadalafil once-daily. *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13(10): 1481-194. doi: 10.1517/14656566.2012.693162
60. Zhou Z, Chen H, Wu J *et al.* Meta-Analysis of the Long-Term Efficacy and Tolerance of Tadalafil Daily Compared with Tadalafil On-Demand in Treating Men With Erectile Dysfunction. *Sex Med.* 2019; 7(3): 282-291. doi: 10.1016/j.esxm.2019.06.006



Anexo 1. Lista de verificación PRISMA

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen es- tructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	2
INTRODUCCIÓN			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	3-5
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	5
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	No
Criterios de ad- misibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	5
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	5
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	5

Anexo 1. Lista de verificación PRISMA

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	5
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	6
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	5
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	7
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, coeficiente de riesgos, diferencia de medias).	7
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	7
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	7
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	7
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	7



Anexo 1. Lista de verificación PRISMA

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
RESULTADOS			
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	21-23
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	19
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot.	20
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	20
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	19
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	No
DISCUSIÓN			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	8-9
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	8-9
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	8-9
FINANCIAMIENTO			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	10

Anexo 2. Estudios excluidos después de la revisión de texto completo.

Referencia	Razón de exclusión
1. Bai <i>et al.</i> A randomized clinical trial investigating treatment choice in Chinese men receiving sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction. <i>Asian J Androl.</i> 2017 ;19(4): 500-504. doi: 10.4103/1008-682X.175782	Datos publicados dos veces.
2. Buvat <i>et al.</i> Continuation and effectiveness of tadalafil once daily during a 6-month observational study in erectile dysfunction: the EDATE study. <i>Int J Clin Pract.</i> 2014;68(9):1087-99. doi: 10.1111/ijcp.12449.	La evaluación del desenlace se realizó con un instrumento no validado.
3. Cui <i>et al.</i> Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. <i>Andrologia.</i> 2015; 47(1): 20-4. doi: 10.1111/and.12216.	<i>Evalúa una combinación de sildenafil con tadalafil sin compararlos.</i>
4. Dean <i>et al.</i> Psychosocial outcomes and drug attributes affecting treatment choice in men receiving sildenafil citrate and tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, open-label, crossover study. <i>J Sex Med.</i> 2006; 3(4): 650-661. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00261.x.	Se evaluó un desenlace irrelevante.
5. Eardley <i>et al.</i> Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naïve to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: post hoc analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study. <i>BJU Int.</i> 2007; 100(1): 122-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06916.x.	Datos publicados dos veces.
6. Fusco <i>et al.</i> [Tadalafil versus sildenafil citrate in the treatment of ED:Italian patients' preferences and explanatory notes] (Artículo en Italiano). <i>Urologia.</i> 2008; 75(1): 24-31.	No se encuentra en idioma inglés o español
7. Fusco <i>et al.</i> Patterns of treatment with PDE5 inhibitors in the clinical practice in Italy: longitudinal data from the Erectile Dysfunction Observational Study. <i>Asian J Androl.</i> 2009; 11(5): 629-37. doi: 10.1038/aja.2009.48.	La evaluación del desenlace se realizó con un instrumento no validado.
8. Hatzimouratidis <i>et al.</i> Psychosocial outcomes after initial treatment of erectile dysfunction with tadalafil once daily, tadalafil on demand or sildenafil citrate on demand: results from a randomized, open-label study. <i>Int J Impot Res.</i> 2014; 26(6): 223-9. doi: 10.1038/ijir.2014.15.	Datos publicados dos veces.
9. Kim <i>et al.</i> Comparative efficacy of tadalafil once daily in men with erectile dysfunction who demonstrated previous partial responses to as-needed sildenafil, tadalafil, or vardenafil. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2015; 31(2): 379-89. doi: 10.1185/03007995.2014.989317.	No se realizó una comparación entre sildenafil y tadalafil.
10. Mutha <i>et al.</i> An Observational Study to Evaluate the Prevalence of Erectile Dysfunction (ED) and Prescribing Pattern of Drugs in Patients with ED Visiting an Andrology Specialty Clinic, Mumbai: 2012-14. <i>J Clin Diagn Res.</i> 2015; 9(7): 08-11. doi: 10.7860/JCDR/2015/14520.6174.	No se realizó una comparación entre sildenafil y tadalafil.



Anexo 2. Estudios excluidos después de la revisión de texto completo.

Referencia	Razón de exclusión
11. Rodríguez Vela <i>et al.</i> Preferencia de Tadalafilo vs Sildenafil en pacientes españoles con disfunción eréctil: resultados procedentes de un estudio multicéntrico internacional. <i>Actas Urol Esp.</i> 2006; 30(1): 67-79. doi: 10.1016/S0210-4806(06)73399-x.	La evaluación del desenlace se realizó con un instrumento no validado.
12. Taylor <i>et al.</i> Differences in side-effect duration and related bother levels between phosphodiesterase type 5 inhibitors. <i>BJU Int.</i> 2009; 103(10): 1392-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08328.x.	Estudio de seguridad que no evalúa eficacia.
13. Wang <i>et al.</i> [Efficacy and safety of regular use of sildenafil in the treatment of penile erectile dysfunction] (Artículo en Chino). <i>Zhonghua Nan Ke Xue.</i> 2019; 25(7): 603-607.	No se encuentra en un idioma inglés o español



Metodología

¿Cómo puedo calcular el tamaño de la muestra? Importancia en la calidad y la validez en la investigación en ciencias de la salud

How can I calculate the sample size? Importance of quality and validity in health sciences research

Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez¹

¹ Profesora de Carrera Titular C, TC de la carrera de Química Farmacéutico Biológica, FES Zaragoza, UNAM

INTRODUCCIÓN

El tamaño de muestra es uno de los puntos fundamentales en una investigación clínica-epidemiológica para garantizar la validez externa de los estudios. En este sentido, la validez externa se refiere a la representatividad de la muestra o la posibilidad de generalizar los resultados, por lo que es completamente dependiente de cuántos sujetos son incluidos en una investigación y cómo fueron seleccionados.¹ Si el tamaño de muestra es mayor del calculado, será mejor, pero si es menor se corre el riesgo de no encontrar ningún efecto pues la variabilidad puede ser tan alta que impida lograr el objetivo.² Este cálculo es indispensable cuando el diseño del estudio es de tipo analítico, esto es, si se pretende realizar una comparación entre grupos o se busca la asociación entre variables, no importando si la escala de medición de las variables es cuantitativa o cualitativa. Para estudios descriptivos, es necesario para asegurar la presencia de las variables de estudio.

Lo ideal sería realizar una investigación con poblaciones, pero logística y económicamente la mayoría de las veces no es viable, por lo que se utilizan muestras. La elección y número de participantes tiene como propósito asegurar que los hallazgos observados representen con exactitud lo que sucede en la población y esto se logra cuando se lleva a cabo un muestreo probabilístico, es decir, utilizar métodos aleatorios en la selección y cálculos estadísticos para estimar el mínimo de sujetos que se requieren en función de la variabilidad del fenómeno a estudiar.^{2,3}

Aunque la elección y determinación de cuántos sujetos deben participar en una investigación puede hacerse de una forma no probabilística, esta manera de plantear un proyecto tiene la limitación de carecer de validez externa, por lo que depende del alcance que se pretenda en un estudio para establecer que forma de muestreo es más adecuada para llevarlo a cabo. El uso de métodos no probabilísticos no descalifica un estudio si está bien planteado y llevado a cabo, sólo limita el alcance.³

El planteamiento del tipo de muestreo a utilizar y el cálculo del tamaño de muestra para una investigación debe hacerse desde la elaboración del proyecto (plan de la investigación). Si lo que se desea es emplear un muestreo probabilístico es necesario partir de una serie de consideraciones que desde el punto de vista estadístico son supuestos. La elección de los datos que conforma-

Correspondencia: Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez

E.mail: masanrod@comunidad.unam.mx

Artículo recibido: 21 de noviembre de 2022

Artículo aceptado: 30 de noviembre de 2022

Sánchez-Rodríguez MA ¿Cómo puedo calcular el tamaño de la muestra? Importancia en la calidad y la validez en la investigación en ciencias de la salud. CyRS. 2022; 4(2): 113-126
<https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.2.8>



rán los supuestos para llevar a cabo el cálculo es de suma importancia, y si son incorrectos, el cálculo será erróneo comprometiendo la viabilidad del estudio y la posible validez de los resultados.^{4,5} Por ello es de suma importancia conocer los elementos que componen el cálculo del tamaño de muestra, cómo los debemos seleccionar y cómo lo podemos calcular; siendo el objetivo de este trabajo resumir estos elementos para facilitar esta tarea, además de incluirse el uso programas estadísticos como una herramienta de utilidad para realizar el cálculo.

ELEMENTOS NECESARIOS PARA UN CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Los elementos que se deben considerar para estimar el tamaño de la muestra son: (i) escala de medición de la variable dependiente; (ii) variabilidad o magnitud esperada; (iii) diferencia mínima esperada, tamaño del efecto o precisión; (iv) nivel de significancia; (v) poder estadístico; y (vi) planteamiento de la prueba o contraste de hipótesis, uni- o bilateral.^{4,6}

Escala de medición de la variable dependiente (lo que se quiere medir)

La escala de medición implica la manera en que se recolectan los datos para su análisis. Recordemos que una característica de las variables cuantitativas es que expresan la magnitud de la medición numéricamente, siendo más objetivas y reproducibles; en cuanto a las cualitativas, como su nombre lo dice, el valor es una característica o cualidad que permite diferenciarlo en el sujeto/objeto que la posee, pudiendo indicar una magnitud limitada cuando la escala ordinal, la nominal no tiene implicación numérica, por lo que las variables cualitativas son esencialmente subjetivas.⁷ De esta manera, la escala cuantitativa permite discriminar mejor los fenómenos que las cualitativas, por lo que, en el cálculo, el tamaño de muestra será menor para una escala cuantitativa por su mayor posibilidad de discriminación.⁶

La variabilidad o magnitud

La dispersión esperada de los datos justifica que la estimación y selección del tamaño muestral no sea subjetivo, por lo que se requiere de la experiencia obtenida previamente del problema investigado, de ahí que es necesario recurrir a estudios anteriores reportados en la literatura o llevar a cabo un estudio piloto.^{4,5,8} Si esto no es posible, se asigna una máxima probabilidad a la

variable de interés. Cuando la variable está en escala cualitativa el valor propuesto es de 0.5, que corresponde al 50% de variabilidad; en el caso de variables cuantitativas se determina una aproximación al valor de la desviación estándar obteniendo la diferencia entre el mínimo y el máximo valor esperado dividido entre cuatro.^{5,9}

Obtener el dato de la literatura puede ser un desafío importante cuando el fenómeno a estudiar es reportado con variaciones muy amplias. Si este es el caso, algunos tips para una correcta elección son: los datos deben provenir de poblaciones o muestras que se parezcan a la población objetivo; si la variable es cuantitativa conviene tomar los resultados con el mayor coeficiente de variación, el cual se obtiene dividiendo la desviación estándar (DE) entre la media; y si es cualitativa, como fue mencionado la proporción que más se acerque a 0.5.^{4,10}

Cuando el cálculo, es para estudios analíticos, otro punto a considerar será cuántos grupos se van a comparar, ya que se requerirá un tamaño muestral por cada grupo. Por ejemplo, si se pretende llevar a cabo un estudio en donde se quiere comparar el efecto de un hipoglucemiante nuevo contra el líder en el mercado, se requerirá de dos valores de media y DE, uno del mejor resultado con el mejor tratamiento (éxito) y otro de los que no se recuperan con el tratamiento, o que se recuperan con placebo o control (fracaso), en el caso de variables cuantitativas. Si la variable en cuestión es cualitativa, los datos a obtener son de proporciones, siguiendo la misma lógica (Cuadro 1).^{2,11}

Tamaño del efecto

El tamaño del efecto se refiere a la diferencia medida más pequeña entre los grupos comparados que el investigador quiere detectar o la magnitud del efecto bajo la hipótesis alterna; también se conoce como diferencia mínima esperada o precisión y se representa en las fórmulas como d o delta (δ). Prácticamente es la más pequeña diferencia que puede tener significancia clínica o biológica y con ello se asegura el cumplimiento de la hipótesis de trabajo. De acuerdo con los cálculos, cuando la diferencia mínima esperada es pequeña se requerirá de un tamaño de muestra mayor para poder detectar una significancia estadística.^{2,5} La determinación del tamaño del efecto es un punto crítico en el cálculo del tamaño de muestra, dependiendo del valor que se utilice será el resultado pudiendo ser insuficiente para demostrar la hipótesis planteada.¹²

Cuadro 1. Clave para la obtención de la literatura de los valores de los parámetros de la variabilidad esperada y realizar el cálculo de la diferencia mínima esperada. Modificado de Mejía-Aranguré y cols.¹¹

Parámetro	Clave
\bar{X}_1 o p_1	<p>Media o proporción del fracaso. Si se obtiene de un estudio de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte: media o proporción de individuos no expuestos que desarrollan la enfermedad. - Casos y Controles: media o proporción de controles que estuvieron expuestos. - Ensayo clínico: son los individuos con el peor tratamiento o placebo que se recuperan, o con el mejor tratamiento que no se recuperan.
\bar{X}_2 o p_2	<p>Media o proporción del éxito. Si es un estudio de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte: media o proporción de individuos expuestos que desarrollan la enfermedad. - Casos y Controles: media o proporción de casos que están expuestos. - Ensayo clínico: media o proporción de individuos con el mejor tratamiento que se recuperan.

De acuerdo con el diseño de estudio y la escala de medición de la variable dependiente, la diferencia mínima esperada se obtiene de medias en el caso de variables cuantitativas (diferencia de medias) o proporciones cuando son cualitativas (diferencia de proporciones), aunque también puede ser un parámetro de asociación como la correlación, regresión o algún tipo de riesgo, cuando los diseños son de tipo analítico.^{5,10,12} Estos datos pueden ser obtenidos de la literatura, de tal manera que las diferencias se calculan a partir de los resultados de la variabilidad esperada descrita anteriormente.

En el caso de estudios descriptivos, la diferencia mínima esperada refleja la diferencia entre los límites inferior y superior de un intervalo de confianza (IC) esperado, generalmente al 95%, por lo que sólo se necesita de un valor de proporción como tamaño del efecto.⁹ Si la variable es de escala cuantitativa se requiere de un valor de varianza poblacional o muestral, dependiendo de los datos con los que se cuente.^{4,5,10} También es posible

establecer una precisión *a priori*, propuesta por el investigador en función a la experiencia, aunque el dato no debe ser mayor de 10% para variables cualitativas; para variables cuantitativas es muy riesgoso establecer un valor de precisión *a priori*, por lo cual no se recomienda.

Nivel de significancia

Se refiere a la certeza con la que se quiere demostrar que la muestra proviene de la población, también si la diferencia o asociación entre los grupos a comparar es real; el significado depende del objetivo del estudio. Representa el grado de confianza de que el valor verdadero del parámetro en la población se encuentre en la muestra calculada.^{2,5} Este nivel de significancia se conoce como α corresponde al error tipo I y su fundamento está referido en la prueba de hipótesis estadística.^{2,6,10,13}

En este artículo no ahondaremos en el tema, solo tomaremos los conceptos, si requiere repasarlo se sugiere la



lectura del artículo que previamente fue presentado en esta revista.¹³ De ahí que el error tipo I es la probabilidad de detectar un efecto cuando realmente no existe, por lo que se puede definir como un falso positivo.^{2,12,13}

El valor de α se obtiene de la distribución normal, y como el parámetro que describe esta distribución es z , éste debe escribirse como z_{α} . El criterio más utilizado es una certeza o confianza del 95% que corresponde a un valor de $\alpha = 0.05$, pero puede cambiarse a 0.1 o 0.01, lo que significa una confianza del 90% o 99%, respectivamente, dependiendo del nivel de confianza con el que se quiera hacer el cálculo.^{4,5,14} Un criterio del 95% indica que hay una posibilidad de error en el cálculo del 5%. El error tipo I o α es más grave en el cálculo del tamaño de muestra, por ello la posibilidad de cometerlo debe ser baja y el valor ideal es 5% o menos; además, mientras más pequeño es el nivel el tamaño de muestra será más grande.⁶ Un nivel de significancia superior al 5% no es conveniente porque se incrementa la posibilidad de cometer el error tipo I.

Poder o potencia de la muestra

Se define como la probabilidad de que en un estudio con un determinado tamaño de muestra y nivel de significancia se encuentre un resultado estadísticamente significativo, es decir, la probabilidad de rechazar correctamente la hipótesis nula (H_0) cuando el valor de la medida en la población es el tamaño del efecto (d)¹¹ y se define como $1 - \beta$.^{10,12,14} Beta (β) es la probabilidad de cometer el error tipo II y se refiere a la posibilidad de no rechazar H_0 a pesar de que exista una diferencia o asociación real, es decir, no detectar un efecto cuando realmente lo hay o falso negativo.^{2,6,12} Como este error es dependiente de la muestra se conoce como el error de muestreo. El poder sólo aplica a estudios comparativos.

El valor de β también se obtiene de la distribución normal, por lo que se representa como z_{β} y el poder como $z_{1-\beta}$; y a diferencia de α , se aceptan valores que oscilan entre 5% y 20% que representa un poder del 80% al 95%,¹⁴ aunque frecuentemente se utiliza una potencia del 90% para la mayoría de los estudios y 80% para los ensayos clínicos.^{2,4} Un aspecto importante a considerar es que mientras más grande es la potencia utilizada en el cálculo, mayor será el tamaño muestral requerido; además, cuando el poder es $< 80\%$ se corre el riesgo de cometer error tipo II.

Contraste de hipótesis

Hay dos posibilidades: i) unilateral o de una cola, o ii) bilateral o de dos colas. En el estadígrafo z , al igual que los demás estadígrafos, la distribución se divide en un área de aceptación y otra de rechazo de H_0 ; por lo que, si se hace una prueba de hipótesis de dos colas o bilateral hay dos áreas de rechazo (una de cada lado de la distribución), de tal manera que no importa la dirección del rechazo. Cuando se hace un planteamiento bilateral el estadígrafo de z debe representarse como $z_{\alpha/2}$. En el caso de un planteamiento unilateral, o de una cola, el área de rechazo está en un solo lado, izquierdo (inferior) o derecho (superior), representándose como z_{α} . Los valores críticos de z que dividen la distribución serán diferentes dependiendo del tipo de planteamiento y el nivel de confianza seleccionado,^{2,6} los más utilizados para ambos planteamientos se encuentran en el cuadro 2.

¿De qué depende la elección del contraste de hipótesis? De lo que se espera en la investigación. Se puede suponer que la variable a medir tendrá una respuesta en una dirección; por ejemplo, retomando la propuesta de comparación entre dos hipoglucemiantes, si esperamos que el fármaco nuevo será mejor que el tradicional y tenemos evidencia de ello, es un planteamiento unilateral (hipoglucemiante nuevo $>$ hipoglucemiante tradicional). En el caso que no haya seguridad o se espera que el comportamiento entre ambos fármacos sea semejante, el planteamiento debe ser bilateral (hipoglucemiante nuevo \neq hipoglucemiante tradicional).⁴

El planteamiento unilateral llevará a un cálculo de tamaño muestral menor, pero es riesgoso puesto que, si no se cumple en la investigación la hipótesis propuesta, en nuestro ejemplo que el fármaco nuevo es mejor, el tamaño de muestra no será suficiente para demostrar ningún otro efecto, disminuyendo el poder; por lo que no es frecuente un cálculo de tamaño muestral unilateral, sino bilateral, que asegura un mayor número de elementos a estudiar.^{4,6,10}

El planteamiento para el contraste de hipótesis aplica para z_{α} , en el caso de z_{β} siempre se seleccionan los valores críticos unilaterales, en ambos casos el valor del estadígrafo cambia según el nivel de significancia elegido (Cuadro 2). Si se desea un nivel de confianza diferente al de este cuadro deberá consultarse una tabla de z que podrá encontrar en los diferentes libros de estadística.

Cuadro 2. Valores críticos de z, uni- y bilateral, para el nivel de confianza y poder más utilizados para el cálculo del tamaño de muestra. Modificado de Zodpey SP.¹⁵

α	$z_{\alpha/2}^*$	α o β	z_{α} o z_{β}^{\dagger}
0.10	1.65	0.20	0.84
0.05	1.96	0.15	1.04
0.01	2.58	0.10	1.28
		0.05	1.65

*Valor de z bilateral; †valor de z unilateral.

¿CÓMO SE REALIZA EL CÁLCULO?

Una vez que ya elegimos todos los elementos señalados se procede a seleccionar la fórmula adecuada para realizar el cálculo del tamaño de la muestra. Hay muchas fórmulas propuestas para hacerlo, así que se debe utilizar la que corresponda de acuerdo con el objetivo y diseño del estudio, la prueba estadística que sirve de base para obtener los datos, el número de grupos que se compararán (si es el caso) y la razón de asignación o desigualdad entre los grupos (1:1, 1:2, 1:3).

Cuando la investigación es epidemiológica de tipo descriptivo o un estudio exploratorio en donde principalmente se realizará el cálculo de prevalencias, el tamaño muestral se obtiene con fórmulas para una sola población, y por ello no es necesario un dato de poder o β .^{4,5} Para los estudios de tipo analítico, ya sea comparativos o correlacionales, observacionales o experimentales, es necesario contar con todos los elementos señalados

anteriormente, y la diferencia en la forma de calcular es el parámetro estadístico por utilizar. Por ejemplo, si se compararán dos medias, se debe utilizar el estadígrafo de t , y puede hacerse para dos grupos independientes o para grupos dependientes, según sea el caso. Si la comparación es de proporciones, el cálculo se hace a través de la prueba de χ^2 con las diferentes formas de obtenerla, lo cual es dependiente de lo que se pretende comparar. Cuando es una relación entre variables cuantitativas el parámetro a utilizar es el coeficiente de correlación (r); para comparar tres o más medias, el cálculo es a través del análisis de la varianza (ANOVA); por mencionar algunas.^{16,17} Diseños de cohorte para análisis de supervivencia o con múltiples variables a relacionar hacen que la estimación sea más compleja lo mismo que las fórmulas a utilizar.

Existen libros dedicados exclusivamente a este tema, lo que rebasa el objetivo de este trabajo, por lo que

Cuadro 3. Fórmulas comunes para el cálculo del tamaño muestral de estudios descriptivos y comparativos con variables cuantitativas y cualitativas en un contraste bilateral.^{2,5,18,19}

Estudios descriptivos	Estudios comparativos
Proporciones con población conocida (finita) $n = \frac{Nz_{\alpha/2}^2pq}{[d^2(N-1)] + [pqz_{\alpha/2}^2]}$	Proporciones para dos grupos en razón 1:1 $n = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \bar{p}\bar{q}}{(p_2 - p_1)^2} \quad \bar{p} = \frac{p_1 + p_2}{2}$
Proporciones con población desconocida (infinita) $n = \frac{z_{\alpha/2}^2 pq}{d^2}$	Proporciones para dos grupos en razón 1:j $n = \frac{(j+1)(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \bar{p}\bar{q}}{d^2 j} \quad \bar{p} = \frac{j p_1 + p_2}{1+j}$
Variable cuantitativa con población conocida (finita) $n = \frac{Nz_{\alpha/2}^2 s^2}{[d^2(N-1)] + [z_{\alpha/2}^2 s^2]}$	Diferencia de medias para dos grupos razón 1:1* $n = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 s^2}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2}$
Variable cuantitativa con población desconocida (infinita) $n = \frac{z_{\alpha/2}^2 s^2}{d^2}$	Diferencia de medias para tres grupos razón 1:1:1* $n = \frac{\lambda}{\Delta} \quad \Delta = \frac{\Sigma(\bar{X}_i - \bar{X}_{total})^2}{s^2}$
Coeficiente de correlación $n = \left[\frac{z_{\alpha/2} + z_{\beta}}{0.5 \ln[(1+r)/(1-r)]} \right]^2 + 3$	

En donde: n: tamaño muestral; N: tamaño poblacional; p: proporción del efecto; q: 1 - p; $z_{\alpha/2}$: valor crítico de z_{α} bilateral; d: diferencia mínima esperada; s^2 : varianza; z_{β} : valor crítico de z_{β} unilateral; \bar{p} : tamaño del efecto estimado o ponderado entre las dos proporciones esperadas; \bar{q} : 1 - \bar{p} ; p_1 : proporción de fracaso; p_2 : proporción de éxito; j: razón de desigualdad o asignación de grupos; \bar{X}_1 : media del grupo 1; \bar{X}_2 : media del grupo 2; λ : constante = 9.64 con $\alpha = 0.05$ y $\beta = 0.20$; Δ : media ponderada; \bar{X}_i : media i (i = 1, 2, 3); \bar{X}_{total} : promedio de las medias 1, 2, 3; ln: logaritmo natural; r: coeficiente de correlación de Pearson; *se asume que las varianzas son iguales.

solo se presentan en el cuadro 3 las fórmulas más comunes para estudios descriptivos y comparativos de variables cualitativas y cuantitativas en la investigación clínica. El cómo utilizar las fórmulas lo puede consultar en el capítulo XV del libro Metodología de la investigación. Un enfoque práctico.²

Otra opción es el uso de programas computacionales y aplicaciones para telefonía móvil o tabletas. Estos programas utilizan diferentes algoritmos, pero el fundamento es el mismo y la mayoría de las veces será necesario contar con 4 o 5 de los elementos que se han tratado en este trabajo para poder efectuar el cálculo (Figura 1).

La escala de medición de la variable dependiente no es un cuestionamiento para el cálculo, pero es un

concepto necesario para saber qué tipo de cálculo se realizará.

Como los algoritmos son diferentes, es posible que haya una discrepancia entre el resultado cuando se hace el cálculo utilizando una fórmula o con cualquiera de estos programas o aplicaciones, aunque generalmente son pequeñas,¹⁰ a menos que el algoritmo esté construido con una finalidad específica más allá del tamaño muestral, como obtener el tamaño del efecto y mantener el poder de la muestra,¹⁶ o se incluyan ajustes de continuidad, en cuyo caso la diferencia en el cálculo puede ser más grande.

En internet podemos encontrar programas de acceso libre para sólo el cálculo del tamaño muestral tales como:



Home

Sample size - Means

Calculators

- CI for proportion
- CI for mean
- Means - effect size
- Means - sample size
- Correlation - sample size
- Proportions - sample size
- CI for proportion - sample size
- Survival analysis - sample size
- Prevalence
- CI for risk ratio
- More calculators...

Calculator finder

About calculating sample size

About us

Compare the mean of a continuous measurement in two samples. The sample sizes are calculated in two different ways: first using the T statistic (with a non-centrality parameter), then using the Z statistic. The Z statistic approximates the T statistic, but provides sample sizes that are slightly too small. (We provide the Z statistic calculation to allow comparison with other calculators which use the Z approximation.)

Instructions: Enter parameters in the green cells. Answers will appear in the blue box below.

α (two-tailed) = 0.05 1 Threshold probability for rejecting the null hypothesis. Type I error rate.

β = 0.2 2 Probability of failing to reject the null hypothesis under the alternative hypothesis. Type II error rate.

q_1 = 0.5 a Proportion of subjects that are in Group 1 (exposed)

q_0 = 0.5 a Proportion of subjects that are in Group 0 (unexposed); 1- q_1 .

E = 0.5 3 Effect size (if μ_1 = mean in Group 1 and μ_0 = mean in Group 0, then $E = \mu_1 - \mu_0$.)

S = 1 4 Standard deviation of the outcome in the population

Calculate

Este programa hace el cálculo bilateral

1. Nivel de significancia
2. Poder (potencia) o β
3. Diferencia entre los grupos o tamaño del efecto
4. Variabilidad o magnitud de la dispersión.
5. Contraste de hipótesis
 - a. Razón de asignación de grupos o desigualdad.

Figura 1. Elementos que solicita el módulo del cálculo del tamaño de muestra del programa estadístico STATA® y la aplicación Sample Size Calculators para un cálculo a partir de las medias de dos grupos.

**G*Power**

(<https://www.psychologie.hhu.de/arbeitsgruppen/allgemeine-psychologie-und-arbeitspsychologie/gpower>)

Sample size calculator

(<https://www.sample-size.net/>)

EPIDAT

(<https://www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT-4-2?idioma=es>)

Epi Info

(https://www.cdc.gov/epiinfo/support/esp/es_downloads.html)

También varios programas estadísticos comerciales contienen un módulo semejante como STATA®, SAS®, STATISTICA® y Sigma Plot®10, por mencionar algunos.

Los elementos comunes en los cálculos, independientemente del software o si el cálculo es manual son: nivel de significancia, poder o valor de β , tamaño y variabilidad del efecto. Algunos solicitan seleccionar el criterio del contraste de hipótesis y la razón de asignación de grupos, si son iguales o desiguales. Si el software no solicita el contraste de hipótesis, el cálculo es bilateral.

Un último punto que se debe tomar en cuenta son las posibles pérdidas o abandonos en una investigación longitudinal (ensayos clínicos o cohortes), debido a que, como se indicó en un inicio, el tamaño de muestra calculado es el mínimo para encontrar una diferencia o asociación a partir del tamaño del efecto supuesto, y en los estudios de seguimiento es frecuente que quienes participan abandonen el estudio por diferentes razones, provocando una disminución en la potencia. Para evitar esta pérdida en el poder del estudio se sugiere aumentar entre el 5 y el 20% el tamaño de muestra calculado, recomendándose específicamente en los ensayos clínicos aumentar el 20% debido a la naturaleza de la investigación.^{6,18}

Uno de los programas más completos para el cálculo del tamaño muestral es el *G*Power*, por la sencillez de su uso y la variedad de pruebas estadísticas con las que se puede hacer el cálculo, lo cual es aplica-

ble a investigaciones en los campos del conocimiento social, biomédico o del comportamiento. El programa fue desarrollado por investigadores de la Universidad de Düsseldorf e incluye el ajuste del poder, una calculadora para mejorar el tamaño del efecto y con ello el tamaño muestral, además de representaciones gráficas.^{12,16,17} Otros programas son un poco más complejos para comprender qué datos son los que se deben colocar para hacer el cálculo, un punto crucial para tener un resultado confiable, por lo que, no es sólo que el software realice el cálculo, sino saber cuáles son los datos correctos para alimentarlo.

EJEMPLO DE CÁLCULO

Para observar la aplicación de lo que hemos revisado, realizaremos el cálculo de un ejemplo en forma manual, con un programa comercial (STATA®) y uno libre (*G*Power*) para ver su uso y utilidad, además de señalar la diferencia.

Ejemplo: Se desea calcular el tamaño muestral para llevar a cabo un ensayo clínico con la finalidad de determinar el efecto de la terapia estrogénica sobre los niveles de colesterol sanguíneo en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico. Encontramos un artículo que reporta el efecto sobre los niveles de triglicéridos y se toman estos datos por analogía. En este estudio se reporta que por efecto de esta terapia la proporción de mujeres con síndrome metabólico e hipertrigliceridemia disminuyó 26% y de las que estuvieron con placebo el 9% se mantuvo con triglicéridos normales después de 6 meses.²⁰ Se requiere un cálculo al 95% de confianza bilateral y poder del 80%, con una asignación igual a cada grupo (1:1).

Comenzaremos con el cálculo manual. Lo primero que hay que hacer es identificar a qué proporción corresponde cada porcentaje. Revisando el cuadro 1, p_1 en un ensayo clínico es la proporción de los sujetos en placebo que se recuperan, que en nuestro caso es el 9%; y p_2 es la proporción de sujetos con el mejor tratamiento que se recuperan, es decir 26%. Posteriormente, hay que pasar estos porcentajes a proporciones dividiendo entre 100, por lo que $p_1 = 0.09$ y $p_2 = 0.26$. A continuación debemos obtener los valores de z que correspondan buscándolos en el cuadro 2. De acuerdo con ello, para el nivel de confianza al 95% $Z_{\alpha/2} = 1.96$, y un poder del 80% indica $1 - \beta = 0.20$ por lo que $z_{\beta} = 0.84$.

Finalmente, seleccionar la fórmula que corresponde en el cuadro 3. En este sentido, vamos a comparar dos proporciones en razón 1:1, por lo que las fórmulas son:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 pq}{d^2} \quad \bar{p} = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Calcular las proporciones estimadas y la diferencia entre ellas:

$$\bar{p} = \frac{0.09 + 0.26}{2} = 0.175 \quad \bar{q} = 1 - 0.175 = 0.825 \quad d = 0.26 - 0.09 = 0.17$$

Sustituir en la fórmula:

$$n = \frac{2(1.96 + 0.84)^2 (0.175)(0.825)}{(0.17)^2} = \frac{2.2638}{0.0289} = 78.33 \sim 78$$

Se requieren 78 mujeres en el grupo tratamiento y 78 en el placebo para encontrar una diferencia del 17% entre ellos, con una confianza del 95% y poder del 80%.

Si realizamos el mismo cálculo con el programa STATA® se procede como se muestra en la figura 2. Debe seleccionarse el submenú “Potencia y tamaño de muestra” y de ahí la opción “Test chi-cuadrado para comparar dos proporciones independientes”, se colocan los datos de α , poder, p_1 , p_2 y se deja la indicación de “Reportar tamaño del efecto como Diferencia”. Los datos que se deben colocar son proporciones por lo que $\alpha = 0.05$ y poder = 0.80; y p_1 y p_2 son los resultados de la transformación del porcentaje obtenida de manera manual. Es importante señalar que el cuadro 1 es una herramienta para identificar en los artículos las diferentes proporciones o medias, no importa la forma en que se realizará el cálculo, y que hay que transformar el porcentaje a proporción. En los resultados, observamos que el cálculo es el mismo que por el método manual y reporta la diferencia (Figura 3).

Ahora haremos el cálculo con el programa G*Power. Como primer paso, hay que seleccionar la “familia de pruebas” estadísticas, en este caso, al ser una comparación de proporciones debe utilizarse la χ^2 y este programa utiliza el cálculo con la prueba “exacta” de Fisher. Después hay que seleccionar la prueba estadística: “Proporciones, desigualdad, dos grupos independientes”, y finalmente dejar la opción “A priori, dado α , poder y tamaño del efecto” (Figura 4).

Una vez seleccionadas las condiciones del análisis, se procede a colocar los datos de p_1 y p_2 , α y poder como se indicó en el ejemplo anterior, dejando la “asignación de grupos” ya que por default está 1. Debe hacerse la selección del contraste de hipótesis (“Tail(s)”) a “Two” para que sea bilateral porque por default indica unilateral (“One”). En este programa no es necesario incluir la diferencia. Como resultado nos indica 8 mujeres más (86) que en los cálculos anteriores (Figura 4), esto es porque hace un ajuste para mejorar tanto el nivel de significancia como el poder. En este caso mejoró el nivel de significancia ($\alpha = 0.033$) aumentando el tamaño de muestra.

Frecuentemente, el programa G*Power nos proporciona un resultado mayor al obtenido de forma manual o con otros softwares por el ajuste que hace del poder y la significancia. Esto no es malo, al contrario, puede ser un ajuste beneficioso porque asegura la diferencia o asociación que se pretende buscar con una muestra un poco mayor que la calculada sin ajuste.

Importante no olvidar que, como el cálculo es para un ensayo clínico, deberá aumentarse el 20% a la muestra. Para el caso de 78 sería:

$$78 \times 0.20 = 15.6 \sim 16 \quad 78 + 16 = 94$$

Así, se requieren 94 mujeres con síndrome metabólico por grupo para llevar a cabo la investigación. Para el cálculo de 86:

$$86 \times 0.20 = 17.2 \sim 17 \quad 86 + 17 = 103$$

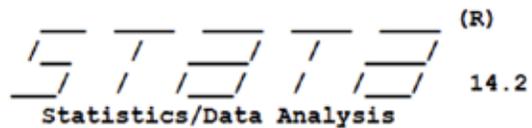


A.

1. Nivel de significancia
2. Poder o potencia
3. Diferencia entre los grupos o tamaño del efecto
4. Variabilidad o magnitud de la dispersión.
5. Contraste de hipótesis
 - a. Razón de asignación de grupos o desigualdad.

B.

Figura 2. Cálculo del tamaño de la muestra con el programa STATA® para el ejemplo. A. Seleccionar el tipo de cálculo a realizar, en este caso, comparación de dos proporciones independientes. B. Datos que deben colocarse, la diferencia la calcula el programa, no se pone el dato.



Special Edition

```
. power twoproportions 0.09 0.26, test(chi2)
```

Performing iteration ...

Estimated sample sizes for a two-sample proportions test

Pearson's chi-squared test

Ho: p2 = p1 versus Ha: p2 != p1

Study parameters:

```
alpha = 0.0500
power = 0.8000
delta = 0.1700 (difference)
p1 = 0.0900
p2 = 0.2600
```

Estimated sample sizes:

```
N = 156
N per group = 78
```

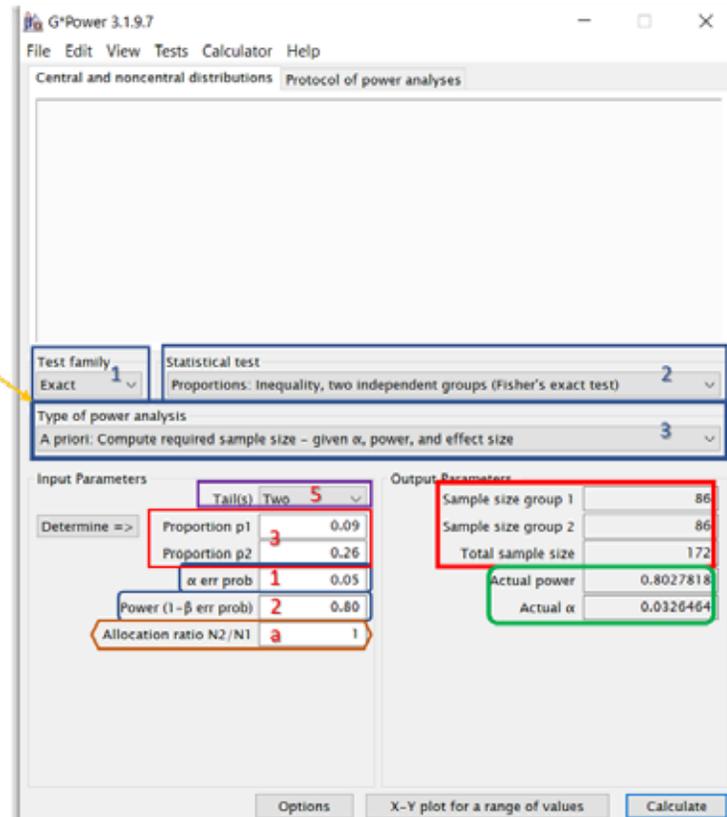
Se reportan los datos que colocamos y nos muestra el cálculo de la diferencia (recuadro azul). Al final encontramos el total de sujetos que requerimos y cuántos son por grupo (recuadro rojo).

Figura 3. Resultados del cálculo del tamaño de muestra con el programa STATA®.



- Recuadros azules
1. Seleccionar la familia de pruebas
 2. Seleccionar la prueba estadística
 3. Seleccionar el tipo de análisis, en general A priori.

1. Nivel de significancia
2. Poder o potencia
3. Diferencia entre los grupos o tamaño del efecto
5. Contraste de hipótesis
 - a. Razón de asignación de grupos o desigualdad.



Resultados:

Se requieren 86 sujetos por grupo. Se hace un ajuste en el nivel de significancia, por eso el tamaño muestral es más grande, porque el nivel de significancia es menor.

Figura 4. Cálculo del tamaño de muestra del ejemplo con el programa G*Power. Lado izquierdo recuadros azules, procedimiento de selección de la forma de análisis y pruebas. Lado izquierdo inferior, datos a colocar, no se requiere de la diferencia. Lado derecho recuadro rojo, resultados; recuadro verde, resultados del ajuste de α y poder.

Si se prefiere considerar el cálculo de *G*Power* se requieren 103 mujeres por grupo, con la ventaja de que aseguraría la posible diferencia al aumentar el nivel de significancia manteniendo la potencia.

Finalmente, este ha sido un breve recorrido de cómo se realiza el cálculo del tamaño de muestra para una investigación clínica o epidemiológica, revisando los elementos necesarios para realizarlo y diferentes maneras de hacerlo. Para un uso eficiente del programa *G*Power* se puede revisar el manual de usuario que está disponible en la página web donde se obtiene el programa y para profundizar en el tema, los capítulos del libro previamente recomendado.^{2,3,17}

AGRADECIMIENTOS

El artículo es parte del material de apoyo didáctico elaborado por la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas de la FES Zaragoza, UNAM (RAARS), financiada por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, proyecto PAPIME PE203421. Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud de la FES Zaragoza, UNAM (PIBCIS).

REFERENCIAS

1. Mendoza-Núñez VM, Romo-Pinales MR, Sánchez-Rodríguez MA, Hernández Zavala MS. Investigación. Introducción a la metodología. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM; 2004. p. 84-94.
2. Sánchez-Rodríguez MA. Cuántos habrán de participar. Tamaño de la muestra. En: Metodología de la investigación. Un enfoque práctico. [ebook] México: FES Zaragoza; 2018. Disponible en: <https://www.zaragoza.unam.mx/area-quimico-biologicas/>
3. Sánchez-Rodríguez MA. Cómo seleccionar a los participantes. Muestreo. En: Sánchez-Rodríguez MA, Rosas-Barrientos JV, Mendoza-Núñez VM. Metodología de la investigación. Un enfoque práctico. [ebook] México: FES Zaragoza; 2018.
4. Eng J. Sample size estimation: how many individuals should be studied? *Radiology*. 2003; 227:309-13. doi: 10.1148/radiol.2272012051.
5. Aguilar-Barojas S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. *Salud Tabasco*. 2005; 11(1-2):333-8.
6. Rendón-Macías ME, Villasís-Keever MÁ. El protocolo de investigación V: el cálculo del tamaño de muestra. *Rev Alergia Mex*. 2017; 64(2):220-7.
7. Zacarías-Flores M, Sánchez-Rodríguez MA. Que tanto medir y como medir o lo que es lo mismo: las variables. En: Sánchez-Rodríguez MA, Rosas-Barrientos JV, Mendoza-Núñez VM. Metodología de la investigación. Un enfoque práctico. [ebook] México: FES Zaragoza; 2018.
8. Naduvilath TJ, John RK, Dandona L. Sample size for ophthalmology studies. *Ind J Ophthalmol*. 2000; 48:245-50.
9. Cortés-Cortés M, Mur-Villar N, Iglesias-León M, Cortés-Iglesias M. Algunas consideraciones para el cálculo del tamaño muestral en investigaciones de las Ciencias Médicas. *Medisur [revista en Internet]*. 2020; 18(5): [5 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4558>
10. García-García JA, Reding-Bernal A, López-Alvarenga JC. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Inv Ed Med*. 2013; 2(8):217-24.
11. Mejía-Arangur JM, Fajardo-Gutiérrez A, Gómez-Delgado A, Cuevas-Urióstegui ML, Hernández-Hernández DM, Garduño-Espinosa J, et al. El tamaño de muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1995; 52:381-91.
12. Leongómez JD. Análisis del poder estadístico y cálculo del tamaño de muestra en R: guía práctica (Versión 3). *Inv Abierta*; 2020. Zenodo. Disponible en: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4019906>
13. Sánchez-Rodríguez MA. La significancia estadística y los intervalos de confianza ¿qué me indican y cómo puedo interpretarlos? *CyRS*. 2021; 3(1):74-82. doi: 10.22201/fesz.26831422e.2021.3.1.8.
14. Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Bernal-Rosas LP. Investigación clínica V. Tamaño de muestra. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (5):517-22.
15. Zodpey SP. Sample size and power analysis in medical research. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2004; 70: 123-8.



16. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*; 2007; 39: 175-91. doi: 10.3758/bf03193146.

17. Buchner A, Erdfelder E, Faul F, Lang A-G. G*Power 3.1 manual. 2021. Available from: <https://www.psychologie.hhu.de/arbeitsgruppen/allgemeine-psychologie-und-arbeitspsychologie/gpower>.

18. Browner WS, Newman TB, Hulley SB. Cálculo de la potencia y el tamaño de muestra: aplicaciones y ejemplos. En: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Diseño de investigaciones clí-*

nicas. 4a ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 59-87.

19. Wang H, Chow S. Sample size calculation for comparing means. *Wiley Encyclopedia of Clinical Trials*. Wiley Online Library; 2007. p. 1-10. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780471462422.eoct005>

20. Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Castrejón-Delgado L, Ruiz-Rodríguez AK, Mendoza-Núñez VM. Effects of hormone therapy on oxidative stress in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016; 17: 1388. doi:10.3390/ijms17091388.



Reseña de libros

Odontología de Mínima Intervención para la atención de Caries Dental en un Modelo de Servicio Estomatológico

FES Zaragoza, UNAM, México, 2021, 111 p.

ISBN: 978-607-30-4482-0

Remedios Guadalupe Valdez Penagos, María Rebeca Romo Pinales

Beatriz Hernández-Monjaraz¹

¹Profesora de tiempo completo de la carrera de Cirujano Dentista, FES Zaragoza, UNAM

El libro “Odontología de Mínima Intervención para la atención de Caries Dental en un Modelo de Servicio Estomatológico”, es un texto académico, didáctico, dirigido a los estudiantes de la carrera de Cirujano Dentista, de acceso libre (<https://www.zaragoza.unam.mx/area-quimico-biologicas/>).

Si bien, está orientado a la formación de estudiantes a nivel licenciatura, también es un material de consulta y actualización valioso, para el posgrado y para los profesionistas interesados en los conocimientos teóricos y pragmáticos sobre el manejo de lesiones de cariosas, además de profundizar en las estrategias y técnicas avanzadas para ofrecer un servicio más eficiente y eficaz.

Los procedimientos mínimamente invasivos son el nuevo paradigma en la atención de la salud en general. En específico, la odontología mínimamente invasiva (OMI) es un enfoque relativamente reciente, que está basado en la evidencia y tiene como objetivo que todos los procedimientos sean mínimamente invasivos, así como el dar un diagnóstico preciso, oportuno y que se prevenga la aparición de enfermedades. Esto abarca las diversas ramas de la odontología como la atención de la enfermedad periodontal, la oclusión, la estética y la caries

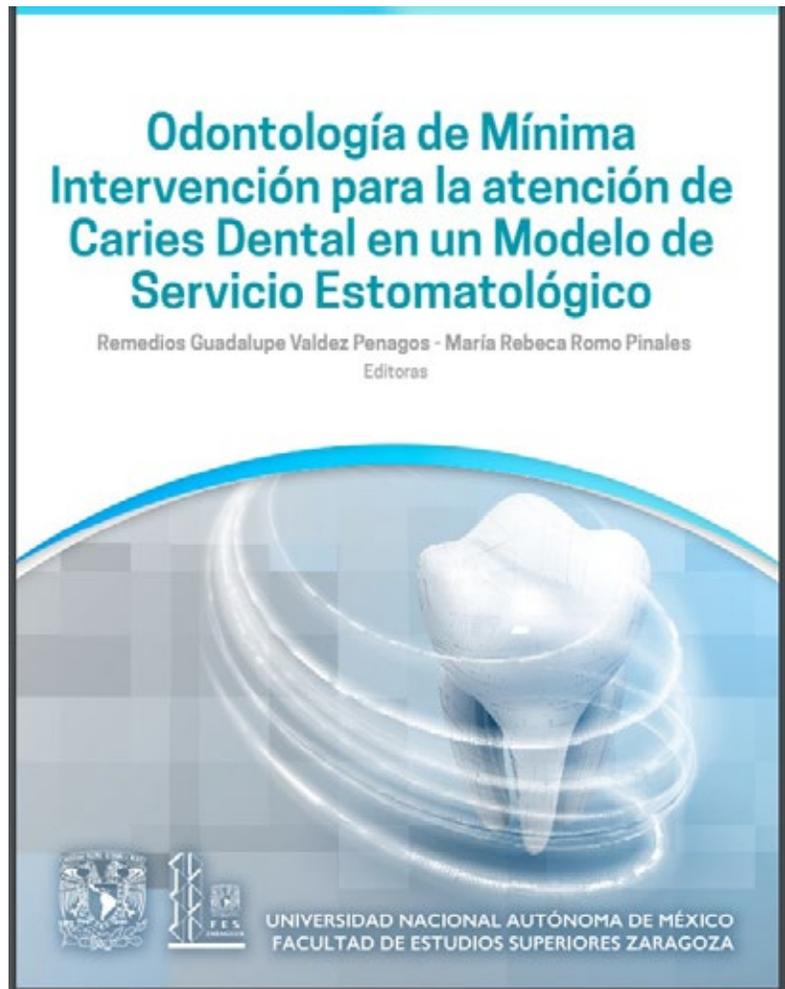


Figura 1. Portada del libro *Odontología de Mínima Intervención para la atención de Caries Dental en un Modelo de Servicio Estomatológico*

Correspondencia: Beatriz Hernández Monjaraz

Email: beatrizhmonjaraz@comunidad.unam.mx

Artículo recibido: 14 de octubre de 2022

Artículo aceptado: 16 de octubre de 2022

Hernández-Monjaraz B. Odontología de mínima intervención para la atención de caries dental en un modelo de servicio estomatológico *CyRS*. 2022; 4(2):127-128 <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.2.9>



dental. Este último punto es el tema central del libro, donde se promueve tanto la corrección de los factores que están ocasionando la enfermedad, como la mayor preservación posible del tejido sano. Para ello, se integra a la prevención, la remineralización y la mínima intervención para la colocación y sustitución de restauraciones.

El texto está conformado por cinco capítulos con una extensión de 111 páginas.

En el capítulo 1, se describe el marco conceptual de los *paradigmas en la prevención de caries dental*, así como los avances en la prevención de caries (como el uso de probióticos y péptidos antimicrobianos), además de los factores sociales y psicológicos que influyen en esta patología. Aunado a lo anterior, este primer apartado nos introduce a las características de los tratamientos con mínima intervención.

En el capítulo 2, se presentan los mecanismos sobre el proceso de desmineralización y remineralización en el esmalte dental, así como las alternativas terapéuticas para la remineralización. Los autores también incluyen las generalidades del esmalte y la composición de la biopelícula dental. Así como las alternativas de remineralización terapéutica, como se afecta la estructura del esmalte dental durante el proceso de caries y qué se puede hacer para su prevención y restauración.

A lo largo del capítulo 3, se menciona cómo realizar tanto el diagnóstico de caries dental como de otras afecciones del esmalte. Además, se proporcionan diferentes auxiliares ópticos que puede utilizar el clínico como herramienta para un diagnóstico certero.

En el capítulo 4, *Atención de caries dental bajo el enfoque de mínima intervención en un modelo de servicio estomatológico*, se le muestra al lector un análisis sobre los conceptos de la odontología mínimamente invasiva y odontología de mínima intervención. Además, se complementa con los beneficios de implementar un programa de Intervención Comunitario dirigido a grupos poblacionales y un Programa de Atención Clínica a nivel individual, que en conjunto proponen estrategias de prevención, promoción y educación para la salud estomatológica, con base en el riesgo cariogénico del paciente, así como la ruta de atención para el mantenimiento de la salud y el cuidado correcto del tratamiento de caries.

Finalmente, en el capítulo 5, *Estrategias motivacionales breves para la promoción de la adherencia al tratamiento de la salud bucodental*, se hace énfasis en el entrenamiento de las competencias transversales de los Cirujanos Dentistas a fin de generar intervenciones centradas en el desarrollo de la motivación. Así como la metodología para la implementación de intervenciones motivacionales breves para la promoción de la salud bucodental y la prevención de recaídas.

Como podemos observar, este libro brinda los conocimientos, procedimientos y beneficios del enfoque de la odontología mínimamente invasiva, con el objetivo de mantener, en medida de lo posible, la integridad de las estructuras de la cavidad bucal. Los conocimientos vertidos en esta obra serán de gran utilidad para los Cirujanos Dentistas en formación, como para aquellos que busquen el estar actualizados y brindarles un servicio de calidad, efectivo y eficaz a sus pacientes, tal como lo señalan los autores.



¿El arte promueve la obesidad? La obra de Fernando Botero

Does art promote obesity? The work of Fernando Botero

Mtra. Catalina Armendáriz Beltrán¹

¹ Profesora de asignatura de la Facultad de Ciencias Políticas y Sociales, UNAM

INTRODUCCIÓN

La representación de la figura humana ha sido protagonista del arte desde la prehistoria; sin embargo, la estética del cuerpo humano y la manera de representarla ha cambiado con el paso de los siglos.^{1,2} En este sentido, las características del cuerpo humano, que se presentan en las obras artísticas corresponden a lo socialmente aceptado en la época en la cual fueron efectuadas tanto en la estética como en su significado, aunque en algunos casos pueden ser expresiones de crítica, rechazo o sátira.

Hay una estrecha relación entre el medio ambiente, alimentación y evolución humana y, sin duda alguna, esto se refleja en el arte a través de esculturas, pinturas y grabados que muestran una diversidad en la corporalidad a lo largo de los siglos.

Las representaciones de la obesidad en el arte brindan un contexto para pensar sobre el significado cambiante de la obesidad para las personas y la sociedad.³ Desde hace siglos ya había referencias de los problemas que genera la obesidad; sin embargo, no es hasta el siglo XX y XXI en el que se toma conciencia de su prevención. La Organización Mundial de la Salud define a la obesidad como “la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”, Una forma simple de medirla es a través del índice de masa corporal (IMC).⁴

El propósito de este texto es hacer un breve recorrido sobre la presencia de la obesidad en el arte en general y, en particular, cómo lo presenta uno de los pintores latinoamericanos más exitosos: Fernando Botero.

ANTECEDENTES

En el arte primitivo se muestran estatuillas de barro con formas pronunciadas que los expertos asocian con la fertilidad, por ejemplo, *La Venus de Willendorf* (Figura 1). En los egipcios, aun-



Figura 1. *La Venus de Willendorf*. Museo de Historia Natural de Viena, Austria, Viena

Correspondencia: Catalina Armendáriz-Beltrán

E.mail: catalina.armendariz@gmail.com

Artículo recibido: 30 de noviembre de 2022

Artículo aceptado: 3 de diciembre de 2022

Armendáriz-Beltrán C. El arte promueve la obesidad? La

obra de Fernando Botero. *CyRS*. 2022; 4(2):129-134

<https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.2.10>



que no hay muchas figuras obesas, en sí, hay referencias que indican que la gente cercana al poder tenía problemas de obesidad, ya que establecían “una asociación de la glotonería con la obesidad y una condena y estigmatización del comer en exceso”.⁵

Los griegos y romanos perfeccionaron la captura del movimiento en la pintura y la escultura; pero, Hipócrates, ya señalaba los problemas con el consumo de alimentos en exceso. En su texto *Aforismos y sentencias*, el médico griego refería que “los obesos están más expuestos a muerte repentina que los delgados”;^{1,5-8} es decir, aunque no hay muchas evidencias gráficas de cuerpos obesos en las escuelas y manifestaciones plásticas en los griegos y romanos ya encontramos referencias sobre este padecimiento.

En la Edad Media, a raíz de los conflictos militares y a las pandemias, eran frecuentes las hambrunas; por ello, presentar personajes obesos era un reflejo de opulencia y poder. Ejemplo de ello es el retrato de *Guillermo I el Conquistador* (Figura 2) que las crónicas reportan “como una embarazada” y que su posible muerte estuvo re-

lacionada con ello. En esta época se dio la efervescencia de imágenes religiosas, en alguna de ellas prevalecen las líneas curvas y el volumen. La obesidad fue catalogada en esta época como un pecado capital.³

En el Renacimiento, con el culto a la cultura grecorromana, se retoma la imagen del cuerpo en movimiento y, este, es la musa de los artistas. En esta época se obtuvieron importantes avances sobre el conocimiento de la anatomía;⁹ sin embargo, las formas voluptuosas y corpulentas eran señal de salud y buena posición social ante el acceso a los alimentos.¹⁰ Ejemplo de ello está el retrato de *Enrique VIII* (Figura 3) y *Las Tres Gracias* de Rubens (Figura 4).

En el Barroco se presenta una ambigüedad; por una parte, se criticaba el cuerpo obeso desde una perspectiva religiosa y social; sin embargo, estas características no se visualizaban en personas de la nobleza. En el siglo XVII Juan Carrero de la Miranda pintó a *Eugenia Martínez* (Figura 5) como una representación del dios griego Baco y como una manifestación del poder económico de la Corona.



Figura 2. *Guillermo I el Conquistador*, Sacristía de la iglesia de San Etienne



Figura 3. *Enrique VIII* h. 1537, por Hans Holbein el Mozo. Museo Thyssen-Bornemisza, Madrid.



Figura 4. *Las Tres Gracias*, Rubens. 1635, óleo sobre tabla, Museo del Prado, Madrid.

Para el siglo XVIII se visualiza al hombre de negocios como corpulento gracias a su estabilidad económica, mientras que las mujeres usaban el corsé como referente estético.

Con la Ilustración se acuña a la “obesidad como una forma de corpulencia excesiva” y es una característica de las personas con dinero, mientras ellos comen en exceso, el pueblo muere de hambre.

A inicios del siglo XIX se preserva la premisa de que la gente con dinero y poder podían tener cierto sobrepeso; sin embargo, a finales del siglo empezó a imperar la figura delgada con la aparición de los trajes de baño.⁵ Se planteaba las adecuadas conductas de vida.

En el siglo XX Gregorio Marañón desarrolló estudios de Endocrinología, cuyo propósito era analizar la obesidad. Como resultado de este proyecto se publicó la monografía «Gordos y flacos» publicada en 1926. Con el paso de los años la obesidad era cada vez mal vista; sin embargo, desde 1975, se ha triplicado en todo el mundo y es uno de los problemas más importantes de salud.^{4,5}



Figura 5. *La Monstrua desnuda* (Eugenia Martínez Vallejo) de Juan Carreño de Miranda, Óleo sobre lienzo, Museo del Prado, Madrid.



Figura 6. Fragmento de "Una familia", cuadro pintado por Fernando Botero en 1972.

EL VOLUMEN COMO FORMA DE EXPRESIÓN

Fernando Botero nació en Medellín, Colombia, en 1932. Inició su carrera como aprendiz de torero; sin embargo, abandonaría la disciplina para enfocarse en la pintura. Entre sus influencias plásticas están Rufino Tamaño, Diego Rivera y Alejandro Obregón.²

En su proceso creativo, Botero buscó nuevos estilos hasta que, según narra el artista, "pintó una mandolina, como había hecho muchas veces antes, pero en esta ocasión dibujó el agujero en el medio del instrumento bastante pequeño, e inmediatamente la imagen completa parecía explotar sobre el papel, aumentando su volumen y dimensiones hasta el éxtasis". Así, empezó una propuesta que después se denominó Boterismo; la cual, el artista la define como la "obsesión por la forma, la llenura y los volúmenes".¹¹⁻¹³

Los elementos que están presentes en toda la obra de Botero son figuras más robustas y gruesas de lo habitual, es decir, gordos; sin embargo, Botero explica su pintura como la



Figura 7. *Monalisa*, 1978. Fernando Botero. Museo Botero

escultura en la pintura, donde la volumetría es técnica, química, forma; es decir, es el pintor del volumétrico. Los personajes del Boterismo (Figura 6) se enfocan en la “monumentalidad heroica de las formas”, la composición y lo geométrico.¹¹⁻¹⁴

Las piezas del pintor colombiano han alcanzado el éxito internacional, por las características de los personajes; sin embargo, ha sido continuamente cuestionado por el hecho de llevar figuras obesas o con volumen a diversos escenarios y situaciones que van de la cotidianidad, la violencia, los toros, oficios e incluso ha retomado pinturas de otros artistas para reinterpretarlo; por ejemplo la *Monalisa* (Figura 7).¹⁰

¿RETRATAR LA OBESIDAD?

En una sociedad como la nuestra donde hay un marcado culto al cuerpo y sus formas estéticas,¹⁰ Botero habla de sus referentes tan lejanos y tan



Figura 8. *Allegoria della primavera*, 1480, Sandro Botticelli, Galleria Uffizi, Florencia

cercanos como *Las Tres Gracias* de Rubens (Figura 4) y *La primavera* de Sandro Botticelli (Figura 8), donde se realza el movimiento y la belleza de las formas.

El artista buscó su propia estética, lenguaje y lo encontró en la monumentalidad, en lo desproporcionado, donde no solo son exagerados



Figura 9. *Mujer fumando*, bronce, Fernando Botero



los personajes, también los objetos y escenarios que rodean el cuadro. La propuesta de Botero es ejercer la pintura *per se* para generar nuevas bellezas y sensualidades.

Finalmente, se define al Boterismo como la técnica de "inflar" o "rellenar" las figuras y darles el aire monumental característico de este artista (Figura 9).^{13,14}

CONCLUSIONES

La representación de la obesidad en el arte tiene múltiples implicaciones: (i) visibilizar y reconocer un grupo de personas frecuentemente discriminado por su apariencia, (ii) mostrar un enfoque estético positivo de la gordura, (iii) normalizar un problema de salud que debe ser atendido.

Por lo anterior, debemos reflexionar sobre el significado e impacto social de impulsar la forma e imagen de obesidad en el arte.

REFERENCIAS

1. Ada Lorena. El cuerpo humano, a través del arte. *Crónica Jalisco*. 2018 marzo 5; Disponible en: <https://www.cronicajalisco.com/notas/2018/84644.html>
2. Fortoul van der Goes TI. El protagonismo del volumen. *Rev Fac Med*. 2016; 59(6): 58-60.
3. Ferrucci L, Studenski SA, Alley DE, Barbagallo M, Harris TB. Obesity in aging and art. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(1):53-56. doi: 10.1093/gerona/glp166.
4. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Ginebra: OMS; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
5. Basante R, Puerto J. Obesity: a visit to the history. *An Real Acad Farm*. 2016; 82: 27-43. Disponible en: https://analesranf.com/wp-content/uploads/2016/82_ex2/82ex2_03.pdf

6. Salazar-López R. La obesidad y su tratamiento a lo largo del tiempo. *Rev Col Cirugía Plástica y Reconstructiva*. 2020; 26(1):71-75. Disponible en: <http://www.ciplastica.com/ojs/index.php/rccp/article/viewFile/138/pdf>

7. Casal TAM. Hipócrates. Aforismos y sentencias. Madrid: Fontamara; 2008.

8. Hernández O. Obesidad y renacimiento. Milenio. 2016 octubre 16. Disponible en: <https://www.milenio.com/opinion/oscar-hernandez/vademecum/obesidad-y-renacimiento>

9. Ceballos-Macías JJ, Pérez Negrón-Juárez R, Flores-Real JA, Vargas-Sánchez J, Ortega-Gutiérrez G, Madriz-Prado R et al . Obesidad. Pandemia del siglo XXI. *Rev Sanid Mil Mex*. 2018; 72(5-6): 332-338.

10. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. El cuerpo humano en la historia del arte. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Madrid: DEMOS EL PASO SEEDO 2022. Disponible en: https://demoselpaso.com/https-demoselpaso-com-obesidad-sintapujos-com-blog-arte-cuerpo_humano_historia_arte/

11. Villarroel-Sneshko M. ¿Por qué Fernando Botero pinta puros "gorditos"? (+ Obras). *Culturizando.com*. 2017. Disponible en: <https://culturizando.com/fernando-botero-pinta-puros-gorditos-obras/>

12. Colina J. Fernando Botero. *Ldetras librea*. 2001. <https://letraslibres.com/revista-mexico/fernando-botero/>

13. Calvo-Santos M. Fernando Botero M. Historia del arte. 2016. Disponible en: <https://historia-arte.com/artistas/fernando-botero>

14. CanvasLab. ¿Por qué Botero retrata gorditos?. *CanvasLab.com*. 2020. Disponible en: <https://canvaslab.com/blogs/arte/por-que-botero-retrata-gorditos>

Casos y revisiones de salud



Instrucciones para autores

CASOS Y REVISIONES DE SALUD (CRS) es una publicación electrónica semestral de acceso libre (Open Access) con arbitraje por pares (peer review), editada por la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM (FES Zaragoza, UNAM). La revista CRS constituye un ESPACIO ACADÉMICO UNIVERSITARIO PARA LA FORMACIÓN DE ESTUDIANTES EN LA ELABORACIÓN DE MANUSCRITOS EN LAS MODALIDADES DE CASOS CLÍNICOS Y REVISIONES con una metodología rigurosa acorde con los criterios internacionales. Podrán someter manuscritos sobre tópicos de salud, estudiantes de pregrado de las de las carreras de Biología, Cirujano Dentista, Desarrollo Comunitario para el Envejecimiento, Enfermería, Médico Cirujano, Nutriología, Psicología y Química Farmacéutica Biológica de la FES Zaragoza, UNAM, aunque también son bienvenidos manuscritos de estudiantes de otras Facultades y Universidades, y de programas de posgrados vinculado con dichas disciplinas. Se publican artículos sobre **Casos clínicos** no necesariamente raros o paradójicos (deben ser casos reales no simulados) y **Revisiones** del estado del arte del conocimiento (narrativas y sistemáticas) de temas relevantes de actualidad de las disciplinas antes señaladas, con el propósito de que los estudiantes de pregrado y posgrado tengan una formación metodológica rigurosa supervisada y una actualización sobre los temas publicados.

Los manuscritos deberán ser elaborados por un máximo de tres autores, de los cuales dos deben ser estudiantes, quienes serán los primeros autores, y un profesor o investigador, quien fungirá como "autor de correspondencia". En algunos números se incluirán artículos de profesores invitados.

También se publican tres secciones complementarias: (i) **El boletín de la evidencia**, que incluye tópicos de salud relevantes sustentados en

la evidencia, (ii) **Reseña de libros recientes** y de interés para los lectores, y (iii) **Arte, literatura, música y salud**, en la que se describe una obra de arte (pintura, fotografía o escultura), literaria o musical relacionada con la salud. La participación en estas secciones será por invitación, aunque también se recibirán propuestas de autores no invitados que deberán ser sometidas al editor con una breve justificación en formato libre de una extensión de 300 palabras.

Todas las propuestas deberán ser enviadas al siguiente correo:

coord.editorial.cyr@zaragoza.unam.mx

TIPOS DE ARTÍCULOS

CASOS CLÍNICOS

El manuscrito debe ajustarse a los criterios de Vancouver (<http://www.icmje.org/recommendations/>), considerando los apartados de: (i) Título, (ii) Resumen y *abstract*, (iii) Introducción, (iv) Caso clínico, (v) Discusión, (vi) Conclusiones y (vii) Referencias. El texto deberá presentarse en Word en una sola columna letra arial "12". La extensión máxima del manuscrito será de 3000 palabras, se podrán incluir hasta 6 figuras (gráficas, esquemas, imágenes o fotografías) o cuadros. Todas las figuras y/o cuadros deberán colocarse al final del documento y deben numerarse de acuerdo con el orden en que fueron citados en el texto. Las imágenes digitales deben ser legibles con una resolución no inferior a los 300 dpi, en formato JPG, tamaño 127 mm x 173 mm. Todas las figuras deben ser editables (no copiadas y pegadas de fuentes externas), a excepción de las que los autores cuenten con el permiso de reproducción; además deben incluir una leyenda que indique claramente lo que se observa en la imagen y señalarlo con flechas. Las imágenes clínicas de rostros solo serán in-

cludidas si la imagen aporta información clínica relevante. En este sentido, se deberá respetar el anonimato de los pacientes y ajustarse a los principios éticos establecidos para los casos clínicos (omitir nombre, institución de salud, número de historia clínica, y tener la autorización del paciente o de su familia).

Estructura

Título. Debe ser claro, conciso y específico, señalando el conocimiento que aporta para los lectores (máximo 20 palabras).

Resumen. Texto breve señalando la relevancia clínica del caso, resaltando el mensaje que justifica la publicación (máximo 250 palabras). Debe ser estructurado, incluyendo las secciones de (i) Introducción, (ii) Caso clínico, (iii) Conclusiones. Se debe incluir un resumen en inglés (abstract) y de 3 a 5 palabras clave en español e inglés. Utilice para este propósito términos enlistados en *Medical Subjects Headings (MeSH) de la National Library of Medicine* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>).

Introducción. En este apartado se debe presentar un breve contexto epidemiológico, fisiopatológico, clínico y terapéutico, con énfasis en el tópico y aporte del caso, finalizando con un párrafo sobre el propósito de la presentación del caso.

Caso clínico. Se debe presentar una breve reseña cronológica de la evolución clínica del paciente, incluir los antecedentes heredofamiliares, personales patológicos y no patológicos relevantes para la enfermedad y evolución clínica. Describir en detalle la sintomatología, los datos de la exploración física, los resultados de exámenes de laboratorio (incluir entre paréntesis los valores de referencia), exámenes de gabinete (incluir las imágenes que muestren hallazgos o datos clínicos relevantes de la enfermedad). Se debe narrar el proceso para llegar al diagnóstico. Describir el tratamiento, al mencionar los medicamentos se debe usar el nombre genérico y las dosis usadas.

Discusión. En este apartado se presentará un análisis del aporte del caso clínico, considerando su relevancia para la docencia y práctica clínica. Los autores deben resaltar los aspectos más relevantes del caso contrastándolos con lo

reportado en la literatura, señalando las semejanzas y diferencias. También, se debe presentar una breve reseña sobre el estado del arte del conocimiento relativo al caso clínico.

Conclusiones. En este apartado se debe precisar la relevancia del caso clínico para el aprendizaje y la práctica clínica.

REVISIONES

Se publican artículos de revisión sobre el estado del arte del conocimiento en las modalidades de **Revisiones Narrativas y Sistemáticas** de temas relevantes y actuales de tópicos de Salud propuestos preferentemente por los editores y por invitación, aunque los autores también pueden sugerir el tópico, a través del envío de un resumen del tema y reseña curricular del autor.

Revisiones Narrativas. La estructura del artículo es libre acorde con la temática. Resumen estructurado de un máximo de 250 palabras con los siguientes apartados (i) introducción, (ii) objetivo, (iii) desarrollo y (iv) conclusiones. Se debe incluir un resumen en inglés (abstract) y de 3 a 5 palabras clave en español e inglés. Utilice para este propósito términos enlistados en *Medical Subjects Headings (MeSH) de la National Library of Medicine* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). La extensión máxima del texto será de 5000 palabras. El manuscrito deberá incluir un cuadro de revisión analítica de los estudios más relevantes, con el propósito de hacer un análisis sobre el estado del arte del conocimiento, estableciendo conclusiones y perspectivas, ubicándose en el contexto de la formación y actualización académica de los lectores a quien va dirigido. También deberá incluir figuras o esquemas originales que integren y complementen el contenido del artículo. Tanto los cuadros como las figuras o esquemas deben aparecer al final del documento y numerarse de acuerdo con el orden en que fueron citados en el texto. El mínimo de referencias revisadas y citadas será de 50 y máximo de 100.

Revisiones Sistemáticas. La estructura es similar a la de un artículo original. Resumen estructurado de un máximo de 250 palabras con los siguientes apartados **(i) Introducción, (ii) objetivo, (iii) método, (iv) resultados, y (v) conclusiones.** Se debe incluir un resumen en inglés (abstract) y de 3 a 5 palabras clave. Uti-

lice para este propósito términos enlistados en *Medical Subjects Headings (MeSH) de la National Library of Medicine* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). La extensión máxima del texto será de 5000 palabras. El artículo debe tener la siguiente estructura: **Introducción** breve que presente el contexto de la temática y fundamente la pregunta o vacío relativo al estado del arte del conocimiento. **Material y métodos**, describir la ruta metodológica utilizada para la selección de los artículos revisados, especificando palabras clave y bases de datos consultadas (incluir un diagrama que muestre las estrategias, apegándose al diagrama de flujo de *PRISMA statement* (<http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/>). **Resultados y discusión**, deberá incluir un cuadro de revisión sistemática de los estudios más relevantes (que debe colocarse al final del documento), con el propósito de hacer un análisis sobre el estado del arte del conocimiento, estableciendo conclusiones y perspectivas, ubicándose en el contexto de la formación y actualización académica de los lectores a quien va dirigido. **Conclusiones**, resaltar los hallazgos más relevantes identificados después del análisis.

EL BOLETÍN DE LA EVIDENCIA

Es un suplemento bimestral en que se publica un tópico de salud relevante sustentado en la evidencia. El texto debe ser presentado con un lenguaje de divulgación universitaria con fundamento científico considerando el nivel académico de los lectores a quien va dirigido. Los temas de esta sección serán propuestos y desarrollados por profesores de las carreras y posgrados vinculados con la salud con la asesoría metodológica de los integrantes del “Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS)”. La extensión máxima será de 1500 palabras y se deberán incluir una figura, esquema o cuadro.

RESEÑA DE LIBROS

Esta sección no es permanente, las reseñas de libros sobre tópicos de salud serán solicitada por los editores, aunque también se recibirán propuestas de los autores. En este sentido, los autores no invitados, interesados en participar en esta sección antes de elaborar la reseña

deberán enviar a los editores el tema propuesto con una breve justificación. La extensión máxima será de 500 palabras.

ARTE, LITERATURA, MÚSICA Y SALUD

Descripción de una obra de arte (pintura, fotografía o escultura), literatura o música relacionada con la salud. El autor deberá presentar en un lenguaje accesible la obra artística enfatizando la relación con la salud. Se podrá incluir hasta tres figuras de la imagen de la obra. La extensión máxima será de 1500 palabras.

REFERENCIAS

Las referencias se deben incluir acorde con los criterios del Estilo Vancouver (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), listar con números arábigos progresivos al final del artículo considerando el orden de citación en el texto. No se deben citar referencias de documentos no publicados (excepto artículos en prensa), comunicaciones personales o incompletas (sin fecha, autor o páginas). Se anotarán hasta 6 autores, a partir del séptimo autor se agregará “*et al.*”, si el artículo tiene DOI (*Digital Object Identifier*) se debe incluir después de las páginas. Se incluirá el URL (*Uniform Resource Locator*) y liga (*link*) en el caso de referencias de artículos publicados en revistas electrónicas (exclusivamente). Las referencias deben ser actualizadas, por lo que por lo menos el 30% del total de las publicaciones citadas deben ser de revistas internacionales indizadas con factor de impacto de los últimos 5 años. Evitar en lo posible las citaciones de referencias de libros, solo incluir las que estén plenamente justificadas. En este sentido, no se debe anotar el número de edición cuando se trate de la “1ª Edición”, tampoco se debe incluir el número o año de la reimpresión ni el ISBN del libro.

Ejemplos:

Libro:

Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O, Santos JI. Manual de infectología clínica. 10ª ed. México: Méndez Editores;2001.

Capítulo de libro:

Hernández-Pozo MR, Torres NM, Coronado AO, Herrera GA, Castillo NP, Sánchez VA. Actitudes negativas hacia la vejez en población Mexicana: aspectos psicométricos de una escala. En: González-Celis RAL. Evaluación en psicogerontología. México: Manual Moderno; 2009. p.1-16.

Revista:

Artículo impreso

Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. J Dent Res. 2002; 81(8):531-535. doi.org/10.1177/154405910208100806

Artículo electrónico:

Lee SW, Kim SY, Chang SH. Prevalence of feet and ankle arthritis and their impact on clinical indices in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. BMC Musculoskelet Disord. 2019;20:420. doi: 10.1186/s12891-019-2773-z. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6737695/>

Artículo en prensa:

Muñoz D, Uzoije P, Reynolds C, Miller R, Walkley D, Pappalardo S, et al. Polypill for cardiovascular disease prevention in an underserved population. N Engl J Med. 2019, In Press. doi: 10.1056/NEJMoa1815359.

Tesis:

Altamirano BV. Efecto del ejercicio físico sobre el estrés oxidativo y la densidad mineral ósea en adultos mayores. Tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. México: FES Zaragoza, UNAM; 2011.

Memoria de congreso:

Aburto LIA, Cardoso GMA, Ponce LML, Ríos BME, Contreras GN. Disminución de los niveles de glucosa a través de ejercicio y dieta en pacientes diabéticos. 12° Congreso de Investigación en la FES Zaragoza, UNAM. Ciudad de México: FES Zaragoza, UNAM; 2016. p. 66.

Casos y revisiones de salud



 @RevistaCyRS



Facultad de Estudios Superiores Zaragoza,
Campus I. Av. Guelatao No. 66 Col. Ejército de Oriente,
Campus II. Batalla 5 de Mayo s/n Esq. Fuerte de Loreto. Col. Ejército de Oriente.
Iztapalapa, C.P. 09230 Ciudad de México
Campus III. Ex fábrica de San Manuel s/n, Col. San Manuel entre Corregidora y
Camino a Zautla, San Miguel Contla, Santa Cruz Tlaxcala.

<http://www.zaragoza.unam.mx>