

ISSN 2683-1422



Casos y revisiones de salud



Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM

Vol. 6, No. 2, julio-diciembre, 2024



Facultad de Estudios
Superiores Zaragoza



Casos y revisiones de salud



Volumen 6, Número 2

CONTENIDO

EDITORIAL

- Clasificación de Revistas Científicas por su Calidad e Impacto** 5
Ranking of Scientific Journals by Quality and Impact
Víctor Manuel Mendoza-Núñez

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. Raziél Leños Castillo
Diseño de Portada

Mtra. Alma Gopar Silva
Revisión de originales en inglés

CASOS CLÍNICOS

- Neuritis óptica: presentación de un caso atípico y sus implicaciones clínicas** 11

Optic neuritis: presentation of an atypical case and its clinical implications

Ariadna Yara Acosta-Lovera y Laura Adalid-Peralta

REVISIONES SISTEMÁTICAS

- Incidencia del síndrome de disautonomía secundario a COVID-19 largo. Una revisión sistemática** 17

Incidence of dysautonomia syndrome secondary to long COVID-19. A systematic review

Lizbeth Quezada-Pineda y Víctor Manuel Mendoza-Núñez

- Uso de Apixabán en comparación con Rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con fibrilación atrial no valvular. Revisión sistemática y meta-análisis** 45

Use of apixaban compared with rivaroxaban as prophylaxis of cerebrovascular disease in older adults with nonvalvular atrial fibrillation. Systematic review and meta-analysis

Francisco Javier Cid-Hernández y Juana Rosado-Pérez

- Enfermedad de células falciformes y sistema CRISPR/Cas como herramienta terapéutica. Una revisión narrativa** 85

Sickle cell disease and CRISPR/Cas as a therapeutic tool. A narrative review

Ingrid Chantal Márquez-Vega, Javier Eden Mata-Rosas y Beatriz Hernández-Monjaraz



@RevistaCyRS

Revista Casos y Revisiones de Salud, Volumen 6, Número 2 (Julio-diciembre 2024), 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 diciembre de 2024. 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



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

Casos y revisiones de salud



Volumen 6, Número 2

CONTENIDO

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Efecto del factor de transferencia, como coadyuvante, sobre la sobrevida en pacientes con cáncer. Una revisión sistemática | 96 |
| <i>Effect of transfer factor, as an adjuvant, on survival in cancer patients. A systematic review</i> Misael Isaac Narváez-Murillo y Jesús Aguilar-Castro | |
| Sensibilidad y especificidad de la prueba rápida QuickVue para Influenza A+B: Una revisión sistemática y meta-análisis | 109 |
| <i>Sensitivity and Specificity of the QuickVue Influenza A+B rapid test: A systematic review and meta-analysis</i> Leilani Mariel Salvador-Baltazar y Lizett Castrejón-Delgado | |
| METODOLOGÍA | |
| Metodología GRADE para la evaluación de la certeza de la evidencia científica | 131 |
| <i>GRADE methodology for assessment the certainty of scientific evidence</i> Beatriz Isabel García-Martínez | |
| RESEÑA DE LIBRO | |
| Caries dental, su control a partir de acciones no invasivas en población infantil | 144 |
| Remedios Guadalupe Valdez-Penagos | |
| ARTE, LITERATURA, MÚSICA Y SALUD | |
| Historia de Asclepio, símbolo de la medicina | 147 |
| <i>History of Asclepius, Symbol of Medicine</i> María Elena Tejeda-Rosales | |
| INSTRUCCIONES PARA AUTORES | 153 |



@RevistaCyRS

Revista Casos y Revisiones de Salud, Volumen 6, Número 2 (Julio-diciembre 2024), 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 diciembre de 2024. 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

Mtro. 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



Clasificación de Revistas Científicas por su Calidad e Impacto

Ranking of Scientific Journals by Quality and Impact

Víctor Manuel Mendoza-Núñez¹

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

INTRODUCCIÓN

La selección de una revista científica para la publicación de un artículo debe ser un proceso razonado, con el fin de elegir la mejor opción, por lo cual es indispensable tener conocimientos básicos sobre los tipos, clasificación y calidad e impacto de las diferentes opciones de revistas científicas del campo de estudio o disciplina en donde se enmarca el artículo elaborado. En este sentido, los autores (investigadores, profesores y estudiantes), deben tener los conocimientos editoriales suficientes y tener una estrategia que les permita elegir la revista más adecuada para la publicación de su artículo. Por tal motivo, el propósito de este texto es presentar una estrategia para seleccionar la revista más adecuada, considerando los conceptos editoriales básicos y algunos criterios de calidad e impacto propuestos por organismos internacionales que han sido adoptados por algunas instituciones nacionales.

COMO SELECCIONAR DE UNA REVISTA CIENTÍFICA PARA LA PUBLICACIÓN DE UN ARTÍCULO

En el proceso de selección de una revista científica para la publicación de un artículo se deben considerar algunos criterios editoriales de calidad e impacto. Al respecto, en la Figura 1 se presenta una propuesta de la secuencia de los requisitos y

criterios que se deben considerar, verificar o consultar para elegir la mejor opción de revista científica para la publicación de un manuscrito.

Verificar ISSN

El ISSN (*International Standard Serial Number*) es el registro formal de las publicaciones periódicas incluyendo las revistas científicas, por tal motivo, el primer requisito que debemos verificar es que la revista tenga un ISSN vigente (<https://portal.issn.org/>)¹

Revistas depredadoras

Jeffrey Beall (2010), de la Universidad de Colorado acuñó el término "*Predatory Journals*" al percatarse que recibía constantes invitaciones a publicar en revistas de sospechosa reputación. Las denominadas "revistas depredadoras" o "pseudo-revistas" no cumplen con los criterios y rigor académico científico, sobre todo la "revisión entre pares". En este sentido, Beall señaló que las publicaciones depredadoras son aquellas que explotan de forma poco profesional el valioso modelo de acceso abierto de las revistas para su propio beneficio (<https://beallslist.net/>).² Al respecto, el listado ha sido modificado en varias ocasiones debido al reclamo de algunas editoriales internacionales importantes

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

Mendoza-Núñez VM. Clasificación de Revistas Científicas por su Calidad e Impacto. *CyRS*. 2024; 6(2): 5-10. <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2024.6.2.1>



Figura 1. Estrategia para la selección de una revista para la publicación de un artículo. ISSN, *International Standard Serial Number*; FI, Factor de Impacto, JCR, *Journal Citation Reports*; SJR, *SCImago Journal & Country Rank*; CIRC, Clasificación Integrada de Revistas Científicas.

que fueron incluidas y posteriormente descartadas de la lista, debido que sin justificación habían sido incluidas, tales como “MDPI” y “Frontiers”. Por tal motivo, al consultar el listado hay que estar seguro de que es la versión actualizada, y revisar directamente el contenido y características de la revista, para confirmar y estar de acuerdo de que sea considerada como revista depredadora, ya que también podría haber conflictos de interés de otras revistas competidoras.

Indización

La indización es otro de los criterios relevantes que debemos considerar durante el proceso de selección de una revista para la publicación de nuestro manuscrito. Al respecto, existen índices nacionales, regionales y globales reconocidos en el ámbito científico. Para tal efecto se recomienda al lector revisar el artículo previamente publicado en esta revista (Mendoza-Núñez, 2020).³

Factor de impacto

El factor de impacto (FI) es un indicador de calidad de una revista, el cual es estimado por el número de citaciones de los artículos en el *JCR (Journal Citation Reports)* en un periodo de dos años, dividido entre el número de artículos publicados en el mismo periodo por la misma revista indizada en el *SCI (Science Citation Index)* de *Web of Science*. La denominación de FI es exclusiva de este índice, por lo que otros supuestos factores de impacto reportados por algunas revistas sobre todo las “depredadoras” no deben ser considerados como equivalentes. Otro indicador análogo al anterior es el *CiteScore* propuesto por la editorial Elsevier, que mide la relación del número de citas de artículos de revistas indizadas en *Scopus* en documentos académicos y científicos (artículos, reseñas, participaciones en congresos, capítulos de libro y documentos de datos) en un periodo de cuatro años dividido entre el número de artículos publicados por la misma revista en el mismo periodo.⁴

Calidad de las revistas por cuartiles

La clasificación de las revistas por cuartiles es un indicador de calidad que se publica anualmente, se refiere al ranking del valor del "FI del JCR" o "CiteScore de Scopus" de sus revistas indizadas, considerando el valor del "FI" o "CiteScore" de las revistas por cuartiles (Q1, Q2, Q3 y Q4), ubicando en el primer cuartil las revistas de mayor puntaje y en el cuarto cuartil las de menor, considerando el área en donde esté incluida. Al respecto, algunas revistas están registradas en más de una categoría, por lo que podrían estar ubicadas en diferentes cuartiles dependiendo el área consultada.⁵

Respecto a las revistas indizadas en JCR es importante considerar el tipo de índice en el que están incluidas las revistas, sobre todo porque el índice "Emerging Sources Citation Index (ESCI)" del que recientemente se publicó el FI y cuartiles, es catalogado como un índice de revistas de menor calidad y prestigio en comparación con los índices "Science Citation Index Expanded (SCIE)" y "Social Science Citation Index (SSCI)" de acuerdo con los criterios establecidos por JCR.⁵

CLASIFICACIÓN DE LAS REVISTAS CIENTÍFICAS

Las revistas científicas han sido clasificadas de diferentes tipos considerando algunos criterios entre los que destacan los siguientes:³⁻⁷

Formato y acceso

Son catalogadas como impresas o electrónicas, de acceso libre o pago por suscripción. Las de acceso libre, el costo del proceso editorial y mantenimiento y actualización de la página Web de su repositorio es cubierto por los autores o la institución que respalda la publicación de la revista. La tendencia actual de todas las revistas nacionales e internacionales es que todas sus publicaciones sean de acceso libre, para que sean consultadas directamente sin restricciones en la Web.

Indización

Las revistas pueden ser indizadas o no indizadas, en la actualidad todas las revistas están inscritas por lo menos en el índice de *Google Académico*, que es gratuito y tiene una amplia difusión. No

obstante, los índices que tienen más aceptación y prestigio en el ámbito de las ciencias de la salud son *PubMed*, *Web of Science* y *Scopus*. Muchas revistas están indizadas en varios índices, lo cual les da mayor visibilidad y posibilidad de que las consulten, por tal motivo en su presentación en la página Web lo resaltan para que los potenciales autores lo consideren.

Es importante aclarar que la indización no garantiza la calidad de la revista y de los artículos publicados en ella, no obstante, los criterios de selección de revistas de los índices internacionales de mayor prestigio (*PubMed*, *Web of Science* y *Scopus*) revisan la formalidad y calidad de los artículos, por lo que de manera indirecta la indización en estos índices debe ser considerado para la elección de una revista, ya que nos sugieren mayor calidad.

Factor de Impacto y CiteScore

El puntaje del factor de impacto (FI) de JCR y el CiteScore de Scopus, debe ser valorado en el contexto del área y disciplina. En este sentido, es conveniente identificar el cuartil en donde está ubicada la revista y el JCI (*Journal Citation Indicator*).

Es importante que diferenciar el tipo de FI, ya que como ha sido señalado, el FI de "Emerging Sources Citation Index (ESCI)" es catalogado como de menor calidad que el reportado de los índices "Science Citation Index Expanded (SCIE)" y "Social Science Citation Index (SSCI)" de acuerdo con los criterios establecidos por JCR.

CALIDAD DE LAS REVISTAS

Aunque no existe un criterio único aceptado para la clasificación de revistas por su calidad, las propuestas que se han desarrollado consideran la indización, FI y CiteScore. Al respecto, una de las clasificaciones más difundidas a nivel internacional es la "Clasificación Integrada de Revistas Científicas (CIRC)".⁸ En nuestro medio el Instituto Politécnico Nacional y la Secretaría de Salud, también han desarrollado una propuesta de calidad de revistas para evaluar a los investigadores de sus respectivas instituciones.^{9,10}



Cuadro 1. Clasificación Integrada de Revistas Científicas (CIRC)

| CLASIFICACIÓN | TIPO DE REVISTAS |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EXCELENCIA A+ | Revistas con alto factor de impacto que son consideradas como referentes en su disciplina. |
| | <p>EXC1: Revistas que se posicionan en el Primer Cuartil de las categorías disciplinarias de JCR.</p> <p>EXC2: Revistas que se posicionan en el Primer Cuartil en Arts & Humanities Citation Index o Scopus.</p> |
| GRUPO A | Revistas de mayor nivel o factor de impacto en la disciplina en donde están clasificadas en JCR o SJR. |
| | <p>CRITERIO A1: Revistas que se posicionan en el Segundo y Tercer Cuartil de las categorías disciplinarias de JCR o AHCI.</p> <p>CRITERIO A2: Revistas que se posicionan en el Primer Cuartil indizadas en SJR.</p> |
| GRUPO B | Revistas de menor nivel o factor de impacto en la disciplina en donde están clasificadas en JCR o SJR. |
| | CRITERIO B1: Revistas indizadas en JCR en el cuarto cuartil. |
| | CRITERIO B2: Revistas indizadas en SJR en el segundo y tercer cuartil de su categoría. |
| | CRITERIO B3: Revistas españolas con el sello FECYT (En México el equivalente sería revistas CONAHCYT) |
| | CRITERIO B4: Revistas indizadas en la base de datos <i>Philosopher Index</i> a texto completo (Humanidades). |
| CRITERIO B5: Revistas indizadas en <i>Emerging Sources Citation Index</i> posicionadas en el primer cuartil según su JCI. | |
| GRUPO C | Revistas sin factor de impacto y bajo nivel de calidad. |
| | CRITERIO C1: Revistas indizadas en SJR en el Cuarto Cuartil. |
| | CRITERIO C2: Revistas indizadas en DOAJ. |
| CRITERIO C3: Revistas indizadas en <i>Emerging Sources Citation Index</i> posicionadas en el segundo, tercer o cuarto cuartil según su JCI. | |
| GRUPO D | Revistas que no cumplen los criterios de calidad respecto a su impacto a pesar de estar indizadas. |
| | <p>CRITERIO D1: Revistas incluidas en el directorio y el catálogo Latindex.</p> <p>CRITERIO D2: Revistas incluidas en Scopus, pero sin cuartil asignado aún en SJR.</p> |

JCR, Journal Citation Reports; SJR, SCImago Journal & Country Rank; DOAJ, Directory of Open Access Journals; JCI, Journal Citation Indicator.

Clasificación Integrada de Revistas Científicas (CIRC)

La CIRC fue propuesta por la Universidad de Granada enfocada a las Revistas de Ciencias Sociales y Humanas, no obstante, dicha clasificación con frecuencia es utilizada para la evaluación de Revistas de Ciencias Naturales. La clasificación establece diferentes categorías especificando los subtipos en relación al *FI*, *CiteScore*, cuartiles y tipo de indización (Cuadro 1).⁸

Clasificación de Revistas en el Instituto Politécnico Nacional (IPN)

La clasificación del IPN establece 7 niveles, aunque en dicha propuesta sí se precisa la diferencia del tipo de *FI* (*ESCI*, *SCIE* y *SSCI*), no discrimina claramente cada uno de los niveles, ya que algunas revistas podrían ser catalogadas en más de un nivel, por lo que su aplicación no es muy confiable.⁹

Clasificación de Revistas de la Secretaría de Salud

En México en el área de las Ciencias de la Salud se han establecido algunos criterios para diferenciar la calidad de las revistas, con el propósito de evaluar los artículos publicados por sus investigadores del sector, en cuya propuesta también se consideran la indización y el *FI*. Al respecto, en dicha clasificación se establecen diferencias de puntaje

para el *FI* de las Ciencias Naturales y Sociales, y la citación en *Scopus* en general es catalogada en el nivel de menor calidad, y no se consideran los cuartiles (Cuadro 2).¹⁰

CONCLUSIONES

Para seleccionar la revista más adecuada para someter un manuscrito para su publicación, es conveniente que la decisión sea razonada, considerando la relevancia, originalidad y aporte del artículo que se pretende publicar. Para tal efecto, en este artículo se presenta una estrategia y los conceptos editoriales básicos que todos los investigadores, profesores e investigadores (autores potenciales) debemos tener para que la calidad de la revista seleccionada corresponda a nuestra contribución, y la evaluación posterior a la que será sometida la publicación, cuando se presente algún informe, se solicite una promoción o cualquier tipo de evaluación curricular.

AGRADECIMIENTOS

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, Proyecto PAPIME PE210523 y a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, por la asesoría metodológica.

Cuadro 2. Clasificación de Revistas Científicas por la Secretaría de Salud

| GRUPO | JCR (SCIE) | JCR (SSCI) |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| I | Revistas indizadas en CONAHCYT, SCOPUS y otros índices nacionales o regionales. | |
| II | FI <0.90 | FI <0.90 |
| III | FI 0.90 α 2.99 | FI 0.90 α 2.99 |
| IV | FI 3.00 α 5.99 | FI 3.00 α 3.99 |
| V | FI 6.00 α 8.99 | FI 4.00 α 4.99 |
| VI | FI 9.00 α 20.00 | FI 5.00 α 11.99 |
| VII | FI >20.00 | FI >12.00 |

JCR, Journal Citation Reports; SCIE, Science Citation Index Expanded; SSCI, Social Science Citation Index; FI, Factor de Impacto



REFERENCIAS

1. International Standard Serial Number. ISSN Portal. Paris: ISSN; 2024. Available from: <https://portal.issn.org/>
2. Beall J. Beall's List of Predatory Journals and Publishers. [Consultada 15 de noviembre de 2024] Disponible en: <https://beallslist.net/>
3. Mendoza-Núñez VM. Indización de revistas científicas. CyRS. 2020;2(1): 5-9. Disponible en: <https://cyrs.zaragoza.unam.mx/volumen2-numero1/>
4. Mendoza-Núñez VM. Factor de impacto e Índices H y G. CyRS. 2020;2(2): 5-11. Disponible en: <https://cyrs.zaragoza.unam.mx/wp-content/Contenido/Volumenes/V2N2/Editorial.pdf>
5. Mendoza-Núñez VM. *Emerging Sources Citation Index (ESCI) ¿Hay diferentes tipos de factor de impacto?*. CyRS. 2024;6(1): 5-12. doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2024.6.1.1
6. Witker Velásquez, JA. Sistema de clasificación de revistas. En: Metodología de la investigación jurídica. México: Facultad de Derecho, Instituto de Investigaciones Jurídicas, UNAM; 2021.p. 177-182. Disponible en: <https://archivos.juridicas.unam.mx/www/bjv/libros/14/6818/11.pdf>
7. Repiso R. Cómo identificar una revista de calidad. *CardiCore*. 2015; 50(2):46-48. doi.org/10.1016/j.carcor.2014.12.002
8. Centro de Transferencia Tecnológica. Clasificación CIRC. Granada, España: Universidad de Granada; 2024. Disponible en: <https://clasificaci- oncirc.es/inicio>
9. Unidad Profesional Interdisciplinaria de Ingeniería y Ciencias Sociales y Administrativas. Índice de revistas del IPN. México: UPIICSA [Consultado 15 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ipn.mx/assets/files/sepi-upiicsa/docs/Investigacion/Infografias/001INFOrevistas.pdf>
10. Secretaría de Salud. Clasificación cualitativa de las revistas científicas periódicas y libros. México: Secretaria de Salud; 2017. Disponible en : https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/178360/ANEXO_2_Ingreso_Promocion_y_permanencia_2017.pdf



Caso clínico

Neuritis óptica: presentación de un caso atípico y sus implicaciones clínicas

Optic neuritis: presentation of an atypical case and its clinical implications

Ariadna Yara Acosta-Lovera¹ y Laura Adalid-Peralta^{2*}

¹ Médico pasante del servicio social en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", FES Zaragoza, UNAM

² Laboratorio de Reprogramación Celular, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

RESUMEN

Introducción. La neuritis óptica (NO) es un grupo de condiciones neurooftalmológicas que involucra inflamación del nervio óptico, caracterizada por pérdida visual parcial o completa, discromatopsia y dolor ocular. La NO se clasifica en formas típicas y atípicas, lo que facilita su diagnóstico y tratamiento. La detección temprana es esencial, ya que la presentación clínica y evolución pueden variar, afectando el pronóstico visual. **Objetivo.** Presentar un caso clínico atípico de NO, resaltando sus implicaciones. **Caso clínico.** Mujer de 48 años de edad sin antecedentes médicos relevantes, que acude a urgencias con fotofobia, cambios en percepción cromática y dolor ocular bilateral, síntomas atípicos. La paciente mostró un escotoma central en el ojo izquierdo que progresó a amaurosis y disminución de la agudeza visual en el ojo derecho. En la exploración, se confirmó un defecto visual bilateral con papila óptica borrosa. Las pruebas adicionales, incluida una punción lumbar, revelaron líquido cefalorraquídeo con predominancia de células mononucleares y anticuerpos anti-AQP4 negativos, un hallazgo infrecuente. Se administró tratamiento con metilprednisolona y recambio plasmático, logrando una notable mejoría en la agudeza visual al segundo día. **Conclusión.** La neuritis óptica representa un desafío diagnóstico, en particular en sus formas atípicas. La rápida progresión de los síntomas en este caso refuerza la necesidad de una evaluación completa y de la identificación de autoanticuerpos para diferenciar los subtipos de NO. El tratamiento con metilprednisolona y recambio plasmático puede mejorar el pronóstico visual, aunque no todos los pacientes logran recuperar la visión inicial, lo que subraya la importancia de un enfoque individualizado en su manejo.

Palabras clave: Neuritis óptica, atípica, autoinmune, anticuerpos.

ABSTRACT

Introduction. Optic neuritis (ON) refers to a group of neuro-ophthalmological conditions involving inflammation of the optic nerve, characterized by partial or complete vision loss, dyschromatopsia, and ocular pain. ON is classified into typical and atypical forms, facilitating diagnosis and treatment. Early detection is essential, as clinical presentation and progression can vary, affecting visual prognosis. **Aim.** To present an atypical clinical case of ON, highlighting its implications. **Case Report.** 48-year-old woman without relevant medical history who came to the emergency department with photophobia, changes in color perception, and bilateral eye pain, atypical symptoms. The patient exhibited a central scotoma in the left eye that progressed to amaurosis and decreased visual acuity in the right eye. Examination confirmed a bilateral visual defect with blurred optic discs. Additional tests, including a lumbar puncture, revealed cerebrospinal fluid with a predominance of mononuclear cells and negative anti-AQP4 antibodies, an unusual finding. Treatment with methylprednisolone and plasmapheresis was administered, resulting in a notable improvement in visual acuity by the second day. **Conclusion.** Optic neuritis represents a diagnostic challenge, particularly in its atypical forms. The rapid progression of symptoms in this case reinforces the need for thorough evaluation and identification of autoantibodies to differentiate ON subtypes. Treatment with methylprednisolone and plasmapheresis may improve visual prognosis, although not all patients regain their initial vision, underscoring the importance of an individualized management approach.

Keywords: Optic neuritis, atypical, autoimmune, antibodies

Correspondencia: Laura Adalid-Peralta

E.mail: adalid.laura@yahoo.com

Artículo recibido: 31 de octubre de 2024

Artículo aceptado: 2 de diciembre de 2024

Acosta-Lovera AY y Adalid-Peralta L. Neuritis óptica: presentación de un caso atípico y sus implicaciones clínicas. CyRS. 2024; 6(2): 11-16. <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2024.6.2.2>



INTRODUCCIÓN

La neuritis óptica (NO), se refiere a un grupo de condiciones neurooftalmológicas que implican la inflamación del nervio óptico. Los pacientes presentan pérdida de la visión parcial o completa a los pocos días de inicio, discromatopsia y dolor a los movimientos oculares. De manera general se clasifican en típicas y atípicas.^{1,2} La NO tiene una incidencia anual de aproximadamente 5 casos por cada 100,000 habitantes.³ Afecta principalmente a mujeres de edades que oscilan entre los 18 y 45 años. Se considera que en la mayoría de los casos es de origen idiopático, sin embargo, puede estar asociada a enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple (EM) o causas infecciosas como la infección por virus de Epstein Barr.⁴

En la actualidad se han establecido 8 subtipos de neuritis óptica:⁵

1. *Encefalomiелitis aguda desmielinizante asociada a la neuritis óptica*: NO bilateral simultánea con aparición posterior a una infección o vacunación.
2. *NO asociada a la producción de autoanticuerpos contra acuaporina 4 (AQP4)*: el diagnóstico se hace por medio de la determinación de autoanticuerpos que se dirigen en contra de esta acuaporina. Estos pacientes presentan un alto riesgo de recurrencia de la enfermedad.
3. *NO asociada a la proteína 5 mediadora de la respuesta de colapsina (CRMP5)*: se sospecha en aquellos pacientes que cursan con NO, uveítis y retinitis.
4. *NO con anticuerpos asociados a glicoproteínas de oligodendrocitos de mielina (GOM)*: la determinación de anticuerpos anti-GOM se recomienda en aquellos pacientes cuya NO es recurrente y negativa a AQP4.
5. *NO asociada a EM*.
6. *NO aislada*: es un evento único de NO negativo para autoanticuerpos relacionados a la enfermedad.
7. *NO aislada recurrente*.
8. *NO inflamatoria crónica recurrente*.

La principal característica de la NO es la lesión al nervio óptico, que es patológicamente similar a las lesiones que ocurren en la EM. La desmielinización del nervio óptico sucede durante la fase aguda de la enfermedad cuando se activan células T, B y gliales en el nervio óptico, incrementando las citocinas proinflamatorias,

lo que conduce a una activación de la microglía y macrófagos derivados de monocitos además de un mayor reclutamiento de células T CD4+ y CD8+.^{4,6} Las citocinas proinflamatorias y factores citotóxicos se dirigen en contra de las glicoproteínas de mielina de los oligodendrocitos (GMO) y células precursoras de oligodendrocitos (CPO), provocando apoptosis y exacerbación de la desmielinización axonal. También existe la producción de autoanticuerpos que se dirigen en contra de proteínas de membrana plasmática extracelular, como AQP4, proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y CRMP5. Éstas dos últimas son proteínas astrocíticas intracelulares y neuronales.⁷

En la NO típica la agudeza visual permanece por encima de 20/200, hay discromatopsia, reflejo pupilar aferente relativo. Un ensayo de cohorte que estudió a pacientes con NO típica mostró que hasta el 95% de los pacientes tuvo pérdida monocular de la vista y 92% dolor retroorbitario que se exacerbaba a movimientos oculares. Generalmente estos pacientes tienen un mejor pronóstico postratamiento.^{5,8,9}

En la NO atípica existe aparición de los síntomas antes de los 18 años o después de los 50 años de edad, pérdida visual bilateral, indolora con una evolución mayor o igual a dos semanas, inflamación del nervio óptico, exudado retiniano y signo de la mácula estrellada a la fundoscopia.⁹ El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (*NMOSD, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*) es una enfermedad desmielinizante de origen autoinmune que se asocia a episodios recurrentes de NO.¹⁰ Estudios previos han reportado a la NO como la presentación inicial de pacientes con NMOSD. Algunos criterios para la sospecha de NMOSD son la pérdida severa de la visión con más del 75%, agudeza visual 20/200, pobre respuesta al tratamiento y recuperación deficiente.¹¹

Los estudios de imagen como la tomografía axial computarizada (TAC) con o sin contraste, no es sensible para diferenciar diversas causas de NO, sin embargo, es de utilidad para evaluar el alcance del daño neuronal en la vía visual. En etapas agudas de la enfermedad suele apreciarse el engrosamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina.¹²

El diagnóstico de la NO es principalmente clínico, ya que hasta el momento no se dispone de una serie de criterios diagnósticos precisos.⁵ Dentro de las pruebas

complementarias de diagnóstico se debe realizar punción lumbar para el estudio del líquido cefalorraquídeo en busca de bandas oligoclonales, asimismo, se deben buscar causas infecciosas y autoinmunes con la determinación de autoanticuerpos como IgG-AQP4, anti-GOM, anti-CMRP5, entre otros.³ Diagnosticar de manera temprana a los pacientes con NO es importante para determinar la potencial etiología que se relaciona con el pronóstico y tratamiento.⁸

Todos los casos de NO requieren tratamiento inicial con esteroides como la prednisolona e inmunoterapia sostenida. Varios estudios han demostrado que el recambio plasmático temprano conduce a mejores resultados.¹³

Aún en casos leves de NO, no se puede garantizar al paciente que pueda recuperar su estado visual inicial.¹⁴

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo femenino de 48 años de edad sin antecedentes crónico-degenerativos de importancia. Acude al servicio de urgencias refiriendo padecimiento de una semana de evolución, presentando fotofobia, cambios en la percepción cromática, dolor a la movilización ocular, presencia de escotoma central en ojo izquierdo, el cual fue incrementando de tamaño hasta llegar a la amaurosis, posterior disminución de la agudeza visual en ojo derecho en donde únicamente percibe luz.

A la exploración física se corroboró el defecto visual por medio de maniobras realizadas de forma bilateral: Ishihara 0/8 bilateral, campimetría por amenazada sin alteraciones. Fondo de ojo con borramiento de papila óptica en borde nasal bilateral. Funciones mentales sin alteraciones.

Se realizaron pruebas complementarias: biometría hemática que reportaron leucocitos 6.36, eritrocitos 4.69, hemoglobina 13.55, hematocrito 41.94, plaquetas 220.1, neutrófilos 4.4 y linfocitos 1.4. Tiempos de coagulación: tiempo de protrombina 13.3, inr 1.01 y tiempo de tromboplastina parcial 27.5. Química sanguínea: glucosa 120.2 mg/dL, nitrógeno ureico 11.9, urea 25.5, creatinina sérica 0.61, ácido úrico 5.0, colesterol total 222.0 mg/dL, triglicéridos 295.3 mg/dL y bilirrubina total 0.3. Electrolitos séricos: calcio sérico 9.5, fósforo sérico 3.7, cloro 105.2, potasio 3.63, sodio sérico 139.1 y magnesio

sérico 2.2; punción lumbar con aspecto transparente, incolora, células 22, mononucleares 85.0%, polimorfonucleares 15.0%, glucosa 66 y proteínas 54; anticuerpos anti-AQP4 negativos.

Se indicó una TAC de cráneo la cual mostró asimetría a nivel de la ínsula derecha, calcificación de la glándula pineal y calcificación de plexos coroides (Figura 1).

Con base en la clínica y los estudios complementarios se integró el diagnóstico de síndrome de alteración de la vía visual prequiasmático bilateral; por topografía, extraaxial supratentorial localizado a nivel del nervio óptico prequiasmático bilateral de etiología inflamatoria inmunomediada.

Ante la sospecha de una NO atípica bilateral se decide el inicio de tratamiento médico con terapia dual basada en bolos de metilprednisolona durante 5 días y recambio plasmático programado posbolos.

Se revaloró la evolución clínica de la paciente en su segundo día de recambio plasmático, mostrando importante mejoría en la agudeza visual de ojo derecho.

DISCUSIÓN

La neuritis óptica (NO) representa un desafío clínico en el ámbito médico, ya que es una condición caracterizada por la inflamación del nervio óptico que resulta en una variedad de síntomas visuales.¹⁵ Este síndrome puede presentarse de forma aislada o como parte de una enfermedad más compleja, como la esclerosis múltiple (EM), la neuromielitis óptica (NMO) o incluso trastornos autoinmunes sistémicos.²

La NO se clasifica en típicas y atípicas, lo que le permite al médico abordar mejor las diversas presentaciones de la enfermedad.⁴ Las formas típicas, generalmente asociadas con la esclerosis múltiple, se caracterizan por un inicio más insidioso y la afectación de un solo ojo.¹⁶ En cambio, las formas atípicas, como las que se observan en el contexto de la neuromielitis óptica o el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD), pueden presentar características más complejas, como la afectación bilateral y la presencia de anticuerpos específicos, como los anti-AQP4.¹⁶ La clasificación adecuada permite no solo un diagnóstico más preciso, sino también una mejor orientación terapéutica.¹⁴

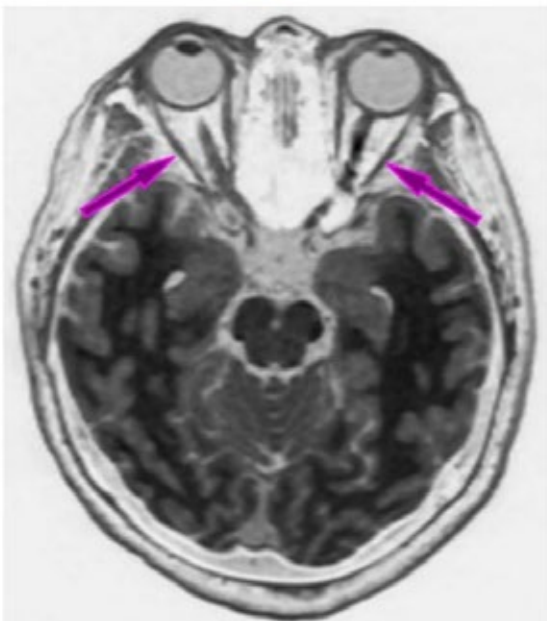
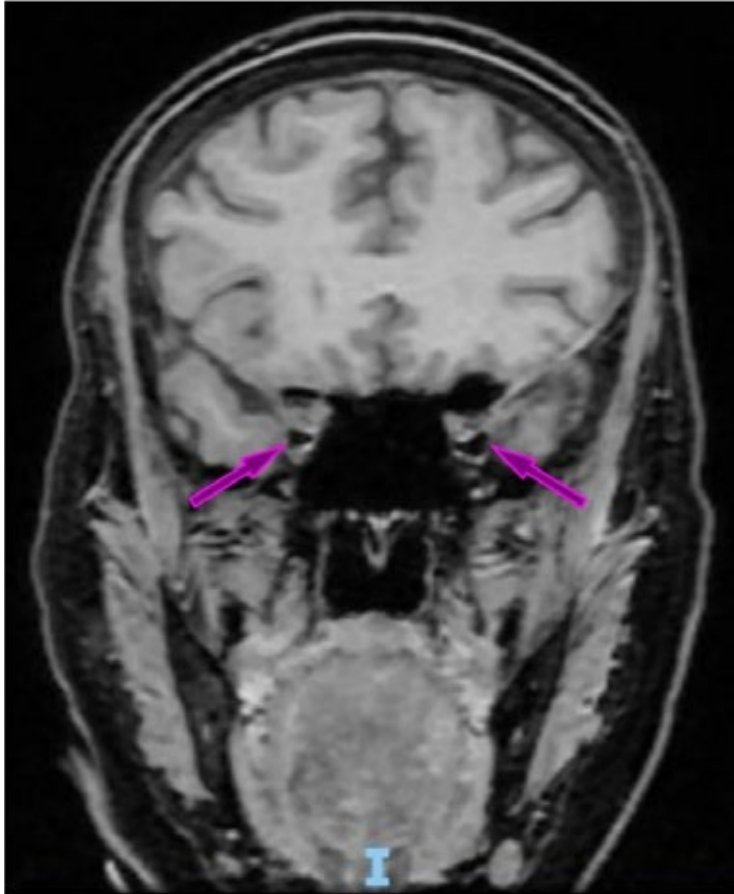


Figura 1. TAC de cráneo contrastada: Secuencia FLAIR con nervios ópticos (señalados en rosa) de trayecto, morfología, calibre e intensidad de señal habituales. No se identifica reforzamiento de éstos al paso de medio de contraste endovenoso.

El caso clínico en cuestión ilustra la complejidad de la neuritis óptica en su presentación atípica. La paciente experimentó una progresión rápida de los síntomas, lo que generó una preocupación clínica significativa.⁸ Esta rápida evolución, junto con la negatividad para anticuerpos anti-AQP4, sugiere que la condición podría encajar dentro de un espectro más amplio de enfermedades, como el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD).¹¹ Aunque la mayoría de los casos de NO atípica se asocian con la presencia de anticuerpos anti-AQP4, la ausencia de estos no descarta la posibilidad de un diagnóstico de NMOSD.⁷

La determinación de los autoanticuerpos específicos, como los anticuerpos anti-AQP4, es un indicador fundamental para el diagnóstico.⁶ Estos anticuerpos son típicamente elevados en la neuromielitis óptica, cuya enfermedad autoinmune involucra la inflamación del nervio óptico y la médula espinal.¹ La presencia de estos anticuerpos permite diferenciar entre las formas típicas y atípicas de la NO, lo cual tiene implicaciones directas en el tratamiento.¹¹ Sin embargo, en los casos negativos para anti-AQP4, como en la paciente del caso clínico, se hace necesario recurrir a otros biomarcadores o realizar pruebas complementarias adicionales como la Resonancia Magnética con contraste, para evaluar la presencia de lesiones en el nervio óptico o en la médula espinal, lo que puede orientar el diagnóstico hacia una forma atípica o incluso hacia trastornos relacionados con la neuromielitis óptica.^{8,11}

El tratamiento inicial de la paciente con bolos de metilprednisolona intravenosa (utilizados principalmente en la fase aguda de la enfermedad), seguido de la consideración de un posible intercambio plasmático debido a la evolución de los síntomas.⁶ La respuesta inicial a este tratamiento suele ser favorable, y la estabilización temprana de los síntomas visuales puede mejorar significativamente el pronóstico. Sin embargo, como se menciona en la discusión, es crucial reconocer que no todos los pacientes logran recuperar su visión inicial, lo que recalca la necesidad de un enfoque individualizado en el manejo de cada paciente.¹⁴

La evolución de los síntomas, la respuesta al tratamiento inicial y la presencia de factores adicionales como la comorbilidad o la severidad de la afectación visual deben ser considerados para definir la estrategia terapéutica y las posibles intervenciones futuras.⁹ El seguimiento a largo plazo es igualmente importante, ya que algunos pacientes pueden experimentar recurrencias de la enfermedad, lo que plantea un reto adicional en términos de manejo y pronóstico.

La etiología y los mecanismos subyacentes de la neuritis óptica siguen siendo inciertos, especialmente en su presentación atípica, por lo que es esencial profundizar en la investigación clínica para mejorar nuestra comprensión de la enfermedad. A pesar de los avances en la identificación de biomarcadores y en el conocimiento de los mecanismos inmunológicos involucrados, aún existen muchos aspectos de la patogenia de la NO que no están completamente aclarados. La identificación de nuevos biomarcadores, el análisis de las rutas inmunológicas implicadas en la inflamación del nervio óptico y el desarrollo de terapias dirigidas a estos mecanismos podrían transformar el tratamiento de esta enfermedad y ofrecer mejores perspectivas para los pacientes afectados.

En síntesis, la NMOSD es un trastorno autoinmune del sistema nervioso central que afecta principalmente los nervios ópticos y la médula espinal, cuya condición puede tener consecuencias devastadoras si no se realiza un diagnóstico oportuno. Este caso en particular, con la rápida progresión de la pérdida visual en ambos ojos y la falta de los anticuerpos anti-AQP4, podría situarse dentro del espectro de la NMOSD, lo que sugiere la necesidad de un enfoque diagnóstico y terapéutico más amplio para asegurar el manejo adecuado de esta paciente.¹²

CONCLUSIÓN

Existen diversas causas de la NO, el personal médico tratante debe estar alerta a la presentación del cuadro clínico y solicitar los exámenes de laboratorio e imagen pertinentes para confirmar o descartar otras causas de la enfermedad. Asimismo, es importante identificar los casos atípicos de NO, para optimizar el tratamiento, pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

El manuscrito fue revisado y editado por el doctor Abel Sologuren Cruz, médico especialista en medicina de urgencias y residente de posgrado de alta especialidad médica en urgencias neurológicas; y por el maestro en ciencias Bernardo Adrián Guevara Salinas, adscrito al laboratorio de reprogramación celular. Ambos pertenecientes al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

El manuscrito se llevó a cabo con el apoyo financiero de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, proyecto PAPIIT IA209723. Y fue revisado y editado en el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS) de la FES Zaragoza, UNAM.

REFERENCIAS

1. Rodríguez-Acevedo B, Rovira À, Vidal-Jordana À, Moncho D, Pareto D, Sastre-Garriga J. Optic neuritis: Aetiopathogenesis, diagnosis, prognosis and management. *Rev Neurol.* 2022; 74(3):93–104.
2. Sarkar P, Mehtani A, Gandhi HC, Dubey V, Tembhrude PM, Gupta MK. Atypical optic neuritis: An overview. *Indian J Ophthalmol.* 2021; 69(1): 27-35. doi: 10.4103/ijo.IJO_451_20.
3. García-Ortega A, Montañez-Campos FJ, Muñoz S, Sánchez-Dalmau B. Autoimmune and demyelinating optic neuritis. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2020; 95(8): 386-395. doi: 10.1016/j.oftal.2020.05.010.
4. Saitakis G, Chwalisz BK. Treatment and Relapse Prevention of Typical and Atypical Optic Neuritis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(17): 9769. doi: 10.3390/ijms23179769.
5. Petzold A, Fraser CL, Abegg M, Alroughani R, Alshowair D, Alvarenga R et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. *Lancet Neurol.* 2022; 21(12): 1120-34. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00200-9.



6. Morales-Ruiz V, Juárez-Vaquera VH, Rosetti-Sciutto M, Sánchez-Muñoz F, Adalid-Peralta L. Efficacy of intravenous immunoglobulin in autoimmune neurological diseases. Literature systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022; 21(3): 103019. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103019.
7. Sechi E. NMOSD and MOGAD. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2024; 30(4): 1052-1087. doi: 10.1212/CON.0000000000001454.
8. Bennett JL, Costello F, Chen JJ, Petzold A, Biousse V, Newman NJ et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment. *Lancet Neurol.* 2023; 22(1): 89-100. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00187-9.
9. Keyhanian K, Chwalisz BK. The Treatment of Acute Optic Neuritis. *Semin Ophthalmol.* 2023; 38(6): 511-514. doi: 10.1080/08820538.2023.2211662.
10. Levin MH. Demyelinating Optic Neuritis and its Subtypes. *Int Ophthalmol Clin.* 2019; 59(3): 23-37. doi: 10.1097/IIO.0000000000000278.
11. Moheb N, Chen JJ. The neuro-ophthalmological manifestations of NMOSD and MOGAD-a comprehensive review. *Eye (Lond).* 2023; 37(12): 2391-2398. doi: 10.1038/s41433-023-02477-0.
12. Phuljhele S, Kedar S, Saxena R. Approach to optic neuritis: An update. *Indian J Ophthalmol.* 2021; 69(9): 2266-2276. doi: 10.4103/ijo.IJO_3415_20.
13. Chen JJ, Pittcock SJ, Flanagan EP, Lennon VA, Bhatti MT. Optic neuritis in the era of biomarkers. *Surv Ophthalmol.* 2020; 65(1):12-17. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.08.001.
14. Ayuso Blanco T, Aliseda D, Ajuría I, Zandio B, Mayor S, Navarro MC. Neuritis óptica inflamatoria. *An Sist Sanit Navar.* 2009; 32(2): 249-63. doi: 10.23938/ASSN.0164.
15. Medina R, Derias AM, Lakdawala M, Speakman S, Lucke-Wold B. Overview of emerging therapies for demyelinating diseases. *World J Clin Cases.* 2024; 12(30): 6361-6373. doi: 10.12998/wjcc.v12.i30.6361.
16. Kang H, Liu Z, Li H, Chen T, Ai N, Xu Q et al. Simultaneous bilateral optic neuritis in China: clinical, serological and prognostic characteristics. *Acta Ophthalmol.* 2019; 97(3): e426-34.



Revisión

Incidencia del síndrome de disautonomía secundario a COVID-19 largo. Una revisión sistemática

Incidence of dysautonomia syndrome secondary to long COVID-19. A systematic review

Lizbeth Quezada-Pineda¹ y Víctor Manuel Mendoza-Núñez^{2*}

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. El síndrome de la COVID-19 largo (COVID-L) se define comúnmente como la persistencia de signos y síntomas que continúan o se desarrollan durante más de 4 semanas después del diagnóstico agudo de la COVID-19. En este sentido, el síndrome de disautonomía (SDISA) es una de las principales alteraciones del COVID-L, no obstante, desconocemos la frecuencia y el tipo de signos y síntomas más frecuentes del SDISA secundario al COVID-L, de ahí la relevancia de llevar a cabo una revisión sistemática. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre la incidencia y principales signos y síntomas del SDISA secundario al COVID-L. **Método.** Se llevó a cabo una búsqueda de estudios hasta el 8 de enero de 2024 en PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO, TESIUNAM, con las siguientes palabras clave y estrategia: (“autonomic dysfunction” AND “COVID-19”) acorde con recomendaciones de PRISMA-2020. Se estimó la incidencia de los principales signos y síntomas del SDISA. **Resultados.** Se encontró una frecuencia en SDISA desde 4.17% hasta 95.8%, donde la mayoría de los signos y síntomas podían dividirse en cinco categorías: cardiovascular, musculo esquelético, neurológico, respiratorio y gastrointestinal. **Conclusión.** Nuestros hallazgos sugieren que las diferencias en la incidencia de los signos y síntomas del SDISA secundario a COVID-L está vinculada a las características socioculturales de la población de cada país y probablemente determinado por factores epigenéticos.

Palabras clave: COVID-19, disautonomía, disfunción autonómica, incidencia, post-COVID-19, secuela.

ABSTRACT

Introduction. Long COVID-19 syndrome (L-COVID) is commonly defined as the persistence of signs and symptoms that continue or develop for more than 4 weeks after the acute diagnosis of COVID-19. In this sense, dysautonomia syndrome (DYSAS) is one of the main disorders OF L-COVID, however, we do not know the frequency and type of most frequent signs and symptoms of DYSAS secondary to L-COVID, hence the relevance of carrying out a systematic review. **Aim.** To present a synthesis of knowledge about the incidence of dysautonomia and the main signs and symptoms of the long COVID-19-related syndrome. **Method.** A search for studies was conducted until January 8, 2024, in PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO, TESIUNAM, with the following keywords and strategy: (“autonomic dysfunction” AND “COVID-19”) according to PRISMA recommendations. **Results.** We found a frequency in DYSAS from 4.17% to 95.8%, where most signs and symptoms could be divided into five categories: cardiovascular, skeletal muscle, neurological, respiratory and gastrointestinal. **Conclusion.** Our findings suggest that differences in the incidence of signs and symptoms of SDISA secondary to COVID-L are linked to the sociocultural characteristics of the population of each country and probably determined by epigenetic factors.

Keywords: COVID-19, dysautonomia, autonomic dysfunction, incidence, post-COVID-19, sequelae.

Correspondencia: Víctor Manuel Mendoza-Núñez

E.mail: mendovic@unam.mx

Artículo recibido: 20 de junio de 2024

Artículo aceptado: 15 de octubre de 2024

Quezada-Pineda Ly Mendoza-Núñez VM. Incidencia del síndrome de disautonomía secundario a COVID-19 largo. Una revisión sistemática. CyRS. 2024; 6(2): 17-44. <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2024.6.2.3>



INTRODUCCIÓN

A finales del año 2019, en la ciudad de Wuhan, China, empezaron a surgir casos de una neumonía severa, la cual se extendió rápidamente por todo el mundo afectando a más de 200 países. Se identificó el agente viral como Coronavirus Tipo 2 Causante de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2). Asimismo, la enfermedad fue denominada COVID-19, una enfermedad respiratoria emergente. Altamente contagiosa. El riesgo de padecer COVID-19 fue generalizado en la población, con mayor probabilidad de secuelas graves en las personas adultas mayores y las enfermas de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, obesidad, enfermedades cardiovasculares, cáncer, entre otras.¹

Además de la alta transmisibilidad y letalidad de la COVID-19, se observó una cronicidad de la enfermedad catalogada como COVID-19 largo (COVID-L). En este sentido, aunque no hay un consenso respecto al tiempo para ser catalogado como tal, en términos generales se acepta que la COVID-L se caracteriza por la persistencia de síntomas y signos que se desarrollan o continúan durante más de 4 semanas posteriores a la infección aguda de COVID-19.² Las manifestaciones clínicas de esta afectación van desde síntomas inespecíficos como fiebre, tos seca, astenia, cefalea, anorexia, alteraciones del olfato y el gusto, disnea y mialgias, hasta manifestaciones cardiovasculares como palpitaciones y sensación de opresión torácica, pudiendo asociarse complicaciones como daño miocárdico agudo, arritmias e insuficiencia cardíaca, además de alteraciones neurológicas y neuropsicológicas.³

El síndrome de disautonomía (SDISA) o disfunción autonómica, es una de las principales alteraciones secundarias al COVID-L, caracterizado por signos y síntomas del sistema nervioso autónomo (SNA). Al respecto, el SNA controla muchos procesos automáticos vitales para el organismo, como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la respiración, la temperatura corporal, la digestión, la transpiración, la micción (acción de orinar) y la respuesta sexual.⁴ Los síntomas más comunes de su alteración son la taquicardia, mareo, debilidad

o cansancio, dificultad cognitiva, visión borrosa, entre otras y puede clasificarse en primaria, en la cual no se conocen las causas y secundaria, que aparece debido a enfermedades autoinmunes.⁵

El SDISA es considerado como una condición producida por un trastorno en el SNA que en muchas ocasiones es de difícil diagnóstico y no como una enfermedad, debido a que es un conjunto de síntomas y manifestaciones que llega a alterar la calidad de vida del individuo. Su etiología es desconocida, por lo que existen diversas enfermedades, condiciones y otros factores como fármacos, estrés, traumatismos e incluso infecciones que provocan disfunciones en el SNA.⁶

Algunos estudios han reportado que el SDISA es una de las principales alteraciones secundarias al COVID-L, incluyendo el síndrome de taquicardia ortostática postural [POTS]⁶, no obstante, no se han publicado revisiones sistemáticas sobre la incidencia y principales signos y síntomas del SDISA secundario a COVID-L. Por tal motivo, el propósito de este estudio es presentar una síntesis del conocimiento sobre la incidencia y principales signos y síntomas del SDISA secundario a COVID-L, a través de una revisión sistemática.

MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática siguiendo la metodología establecida por PRISMA-2020 (**Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis**) (Apéndice A).

La pregunta de investigación se formuló conforme al acrónimo PEO, (Población, Exposición, y Outcome), donde: P: Pacientes que presenten secuelas post COVID-19; E: COVID-19 y O: Disautonomía. La búsqueda de los artículos se realizó en *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *LILACS*, *SciELO*, *TESISUNAM* y *Google Académico* con las palabras claves y estrategia de búsqueda: “autonomic dysfunction” AND “COVID-19” seleccionando estudios publicados hasta el 8 de enero de 2024.

Crterios de inclusión y elegibilidad

Se incluyeron estudios de cohorte, transversales analíticos y casos y controles, en idioma inglés, español o portugués, que reporten la frecuencia de los signos y síntomas de SDISA en los pacientes diagnosticados con COVID-L. Se excluyeron artículos de caso clínico, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, metaanálisis y 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) tipo de estudios realizados para diagnosticar la disautonomía y 5) principales signos y síntomas de SDISA. La búsqueda y revisión de los títulos y resúmenes identificados en las plataformas fueron revisados de manera independientemente por dos revisores (LQ-P y VMM-N). Se seleccionaron los artículos con base en los títulos y resúmenes, posteriormente revisó el texto completo de los artículos seleccionados para valorar si cumplían los criterios de inclusión y elegibilidad para la revisión sistemática.

Evaluación de Resultados

Esta revisión sistemática se enfocó en las frecuencias de signos y síntomas del SDISA reportadas por los pacientes COVID-L. Para ello, se consideró el total de pacientes que tuvieron COVID-L que hayan llevado un tratamiento hospitalario o ambulatorio reportados en todos los estudios, de esta población se tomó en cuenta la edad, el sexo y las comorbilidades y se comparó la incidencia en los signos y síntomas que presentaron después de su recuperación del COVID-L.

Riesgo de Sesgos

Se utilizó la Escala Newcastle-Ottawa (NOS) (Cuadro 1) para evaluar la calidad de los estudios de casos y controles, transversales y cohorte. La escala consta de ocho ítems divididos en tres parámetros de calidad: (I) selección, (II) comparabilidad, (III) outcome/exposición. Se calificó la calidad de los estudios (buena, regular, mala) asignado una estrella a cada dominio:

- Calidad buena: se le asignó 3 o 4 estrellas en selección, 1 o 2 estrellas en comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de *outcome*/exposición.
- Calidad regular: 2 estrellas en selección, 1 o 2 estrellas en comparabilidad y 2 o 3 estrellas en *outcome*/exposición.
- Calidad mala: 0 o 1 estrella en selección, 0 estrellas en comparabilidad y/o 0 o 1 estrellas en *outcome*/exposición.

RESULTADOS

Siguiendo la estrategia de búsqueda descrita anteriormente, se encontraron 577 estudios: *PubMed* (n=160), *Web of Science* (n=146), *Scopus* (n=264), *LILACS* (n=4) y *SciELO* (n=3). Después de excluir duplicados se revisaron 309 título y resumen, de los cuales 59 fueron revisados de texto completo y fueron excluidos ⁴¹ por no cumplir con los criterios de inclusión y elegibilidad (Apéndice B), por lo que fueron incluidos 18 estudios en la revisión sistemática (Figura 1).

Características de los estudios

El número total de pacientes con COVID-19 largo de los 18 estudios analizados suma n=1,739, con muestras que van desde n=6 hasta n=497, con un intervalo de edad de 17 hasta 81 años, respecto a la frecuencia por sexo, n= 620 eran hombres y n= 1,078 mujeres. Solo en cuatro de los artículos revisados no presentan signos y síntomas de índole cardiovascular.⁷⁻¹⁰ Además, seis de los artículos reportaron comorbilidades,¹⁰⁻¹⁵ y en quince la población era en su mayoría mujeres.^{7-9;12-14;16-24}

Riesgo de Sesgo

De los 18 estudios seleccionados dos,^{8,23} tuvieron un puntaje menor de 8 en la escala de NOS (Cuadro 1).

Incidencia de SDISA en pacientes con COVID-L

En el Cuadro 2 se presentan las características de los estudios y los signos y síntomas más frecuentes reportados por los estudios de COVID-L

Cuadro 1. Escala Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios de casos y controles en metaanálisis.

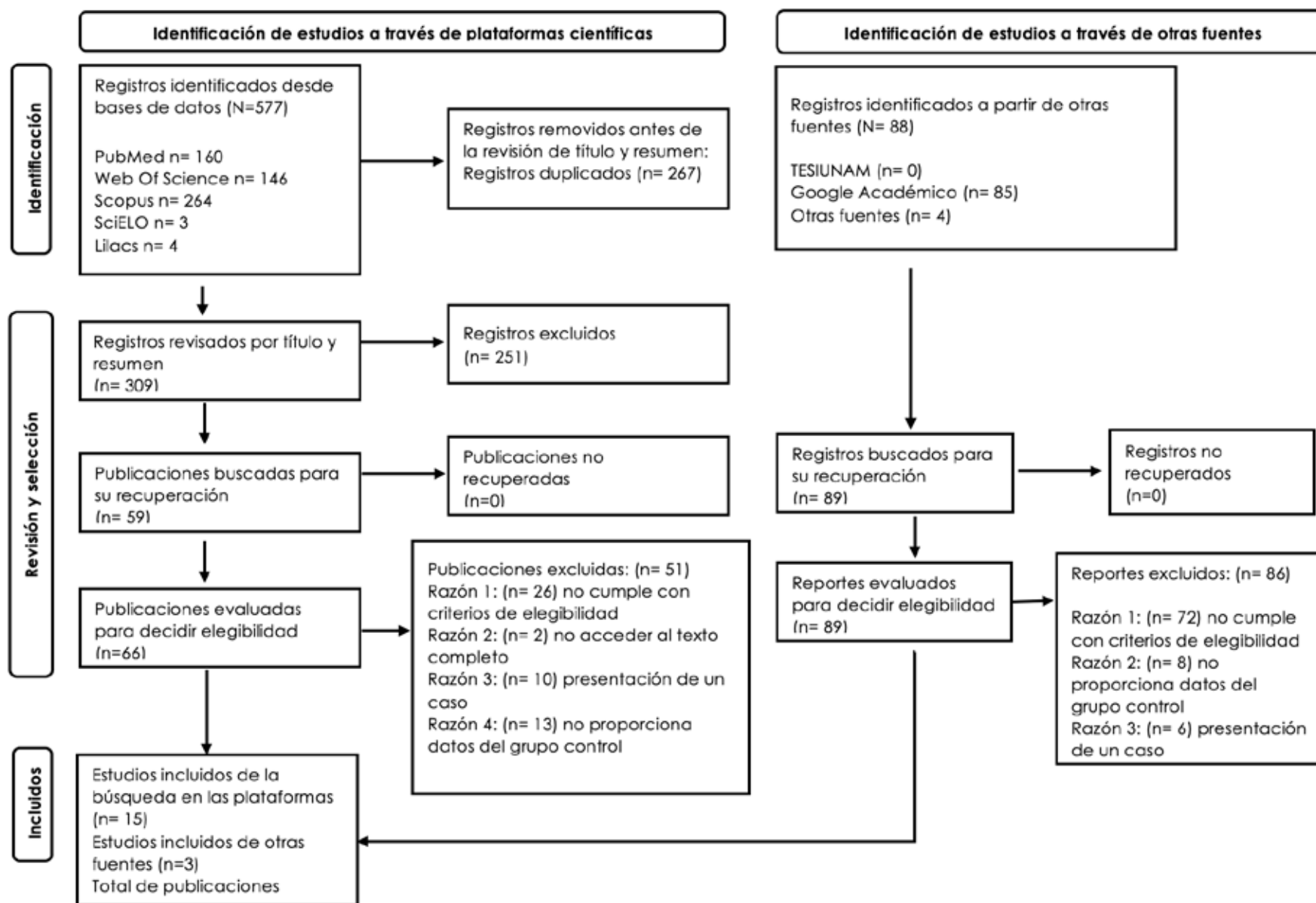
| Estudio | Selección | | Comparabilidad | | Exposición | | | Puntuación de calidad total | |
|-------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| | Definición de caso | Representatividad de los casos | Selección de controles | Definición de controles | Comparabilidad de casos y controles | Determinación de la exposición | Mismo método de determinación para los casos y controles | | Tasa de no respuesta |
| Hira <i>et al.</i> (2023) ²⁰ | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Chung & Azar (2023) ¹⁷ | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Varma-Doyle <i>et al.</i> (2023) ⁸ | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 7 |
| Taş & Taş (2023) ²¹ | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Tsuchida <i>et al.</i> (2023) ¹² | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Zanin <i>et al.</i> (2023) ¹⁸ | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Scala <i>et al.</i> (2022) ¹⁰ | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Erdal <i>et al.</i> (2022) ⁹ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Buoite Stella <i>et al.</i> (2022) ⁷ | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Gall <i>et al.</i> (2022) ¹⁶ | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 9 |

Cuadro 1. Escala Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios de casos y controles en metaanálisis.

| Estudio | Selección | | Comparabilidad | | Exposición | | | Puntuación de calidad total | |
|-----------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| | Definición de caso | Representatividad de los casos | Selección de controles | Definición de controles | Comparabilidad de casos y controles | Determinación de la exposición | Mismo método de determinación para los casos y controles | | Tasa de no respuesta |
| Eldokla <i>et al.</i> (2022) ²³ | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 6 |
| Jamal SM, <i>et al.</i> 2022 ²² | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Milovanovic <i>et al.</i> (2021) ¹⁵ | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Shouman <i>et al.</i> (2021) ¹⁹ | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Goodman <i>et al.</i> (2021) ¹³ | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Archontakis <i>et al.</i> (2023) ¹⁴ | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Hernandez-Perera <i>et al.</i> (2023) ²⁴ | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Shah <i>et al.</i> (2022) ¹¹ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |



Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso para la selección de los estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad



recuperados. En este sentido, algunos artículos que reportan las comorbilidades, en la mayoría son diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica,^{10,11,14,15} y en cuanto al sexo se puede observar que las mujeres fueron las más afectadas. Respecto a la incidencia, un estudio reportó que el 83.33% fue diagnosticado con POTS y todas fueron mujeres, también se reportaron signos y síntomas de índole cardiovascular, musculoesquelético, neurológico, respiratorio y gastrointestinal.¹⁷ En ocho de los estudios se observaron otros tipos de disautonomía diferente a la POTS, como hipotensión ortostática (HO), intolerancia ortostática (IO), taquicardia sinusal inadecuada (TSI), síncope neurocardiígeno (SNC), reportando una incidencia que va desde 4.17% hasta 95.8%.^{7,11,13,15,19,20,22,24} Asimismo, en cinco estudios solo reportaron la incidencia de disfunción autonómica sin especificar el tipo de signos y síntomas que va desde 15.21% hasta el 69%.^{10,11,14,18,21} Por otro lado, solo cuatro estudios reportan el número de pacientes que presentan alteraciones,^{8,13,16,24} y dos la incidencia según la mediana del método de diagnóstico COMPASS-31 con una incidencia mayor al 60% pero menor al 80%.^{7,23}

Signos y síntomas

Para fines de esta síntesis, los signos y síntomas se dividieron en cinco categorías: cardiovascular, musculoesquelético, neurológico, respiratorio y gastrointestinal (Cuadro 2), con el propósito de poder analizar con precisión los signos y síntomas más frecuentes reportados en cada uno de los estudios seleccionados para esta revisión, no obstante, se reportaron otros signos y síntomas.

En la categoría cardiovascular se incluyeron, arritmia (palpitaciones, taquicardia), síncope, pre-síncope, dolor precordial, HO y otros trastornos vasomotores, siendo la arritmia el más observada de esta categoría, reportada por doce de los estudios analizados con una incidencia entre el 16.3% y 100%.^{11-14,16-24} La HO¹⁵ y trastornos vasomotores,²³ fueron reportados una sola vez con incidencias del 33.0% y 19.9% respectivamente.

Asimismo, en la categoría musculoesquelético, se observó astenia, mialgia, fatiga de esfuerzo, dolor ardiente y dolor de hombro, donde la astenia fue el

más reportado^{9,11-14,16-18, 20-22,24} con incidencias que van desde 11.9% hasta 100%. En un estudio se encontró la combinación mialgia/astenia con un 22.7%, en otro observaron dolor ardiente y dolor de hombro con una incidencia del 11% y el 4% respectivamente.^{7,19}

En cuanto a la categoría de índole neurológico, se incluyeron signos y síntomas tales como cefaleas, disfunción cognitiva, intolerancia ortostática (IO), trastornos del sueño (insomnio, etc.), mareos, olvidos, aturdimiento, hiperhidrosis, intolerancia al esfuerzo, disfunción secretomotor y parestesias, disfunción pupilar, disfunción autonómica (EA) y otros síntomas neurológicos. La cefalea fue reportada en doce de los estudios observando incidencias del 13.4% al 79%.^{7,9,12,13,16-22,24} En un estudio reportaron otros síntomas neurológicos con una incidencia de 18.8%, sin especificar cuáles eran.¹⁸

Por otro lado, la categoría de índole respiratorio incluyó signos y síntomas como disnea y respiración disfuncional, en donde disnea fue reportada en doce estudios y dando incidencias que van desde 17.4% hasta 86%.^{7,9-12,16-21,24} En un estudio se reporta la respiración disfuncional con una incidencia del 79%.¹⁶

En la categoría gastrointestinal se tomaron en cuenta signos y síntomas como náuseas, distensión abdominal, constipación o diarrea. En tres estudios no se especifica el tipo de síntoma gastrointestinal y se reportan todos los signos y síntomas antes mencionados observando una incidencia que va desde 69.3% hasta 91.6%,^{8,17,23} en dos estudios únicamente se reporta la diarrea como síntoma gastrointestinal,^{9,10} con incidencias del 21.8 y 26.3% respectivamente, en otro se reporta únicamente la constipación con un 29% de incidencia.²⁰

En el cuadro 3, se presentan la frecuencia de los principales signos y síntomas secundarios a COVID-L, los cuales fueron registrados en la mayoría de los estudios. La estimación global de la presencia de algún signo o síntoma fue desde 38.3% hasta 53.7%. Las frecuencias más bajas de la incidencia de palpitaciones van desde el 16.3% hasta 31% y las más altas van desde el 60.8% hasta el 100%.^{11-14,16-22, 24}



Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas más frecuentes de estudios trasversales analíticos, casos y controles y cohortes

| Autor/ Año País | Diseño de estudio | Población | Comorbilidad | Farmacoterapia | Lugar de tratamiento | Método de diagnóstico | Prevalencia/ Incidencia | Signos/Síntomas | | | | |
|------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | | | Cardiovascular | Musculo esquelético | Neurológico | Respiratorio | Gastrointestinal |
| Buoite et al. (2022) Italia ⁷ | Cohorte | N = 180 Edad 51 ± 13 años Sexo F: 127 (70,6%); M: 53 (29,4%) | NO REPORTA | NO REPORTA | Pacientes ambulatorios | -Pruebas realizadas a pacientes reclutados en un periodo de 3 meses: -Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) -COMPASS-31 | La mediana de la puntuación total del COMPASS-31 fue 17,6 (6,9-31,4) y superior a 13,25 en el 61,1% de la muestra *OH en el 13,8% | NO REPORTA | -Mialgia / astenia 41/180 (22,7%) | -Cefaleas 24/180 (13,4%) -Mareos 13/180 (7,2%) -Disfunción cognitiva: 76/180 (42,3%) -Alteraciones del sueño 19/180 (10,3%) | -Disnea: 110/180 (61,3%) | NO REPORTA |
| Varma-Doyle et al. (2023) EE. UU. ⁸ | Cohorte | N= 6 pacientes: n = 4/6 síntomas previos de disautonomía n= 2/6 síntomas autonómicos de nueva aparición Edad 21-37 años Sexo Mujeres | Sin comorbilidad | NO REPORTA | NO REPORTA | -Pruebas realizadas en pacientes con síntomas de disfunción autonómica en un periodo de 16 meses: -Variabilidad de la frecuencia cardíaca durante la respiración profunda -Maniobras de Valsalva | -Empeoramiento de disautonomía después de COVID-19: 2/4 -Taquicardia ortostática postural: 1/2 -Intolerancia ortostática nueva o empeorada después de la infección por SARS-CoV-2: (6/6) | NO REPORTA | NO REPORTA | -Disfunción secretomotor y parestias (3/6) -Disfunción pupilar con dificultades de acomodación (1/6) | NO REPORTA | -Anorexia, distensión intestinal náuseas, diarrea o constipación (5/6) |

Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas más frecuentes de estudios trasversales analíticos, casos y controles y cohortes

| Autor/ Año País | Diseño de estudio | Población | Comorbilidad | Farmacoterapia | Lugar de tratamiento | Método de diagnóstico | Prevalencia/ Incidencia | Signos/Síntomas | | | | |
|------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|
| | | | | | | | | Cardiovascular | Musculo esquelético | Neurológico | Respiratorio | Gastrointestinal |
| Erdal et al. (2022) Turquía ⁹ | Transversal analítico | N = 112 Edad 40,3 ± 12,0 años Sexo F: 68/112 (61%); M: 44/112 (39%) | NO REPORTA | NO REPORTA | Pacientes ambulatorios y hospitalizado 10 (9%) | -Pruebas realizadas a pacientes reclutados en un periodo de 3 meses: -Escala SCOPA-AUT | La presencia de fatiga aumentó el riesgo de disfunción autonómica en 2,2 veces | NO REPORTA | -Astenia 82/112 (73,2%) -Mialgia 52/112 (46,4%) | -Cefaleas 74/112 (66,0%) | -Disnea 32/112 (29,0%) | -Diarrea 24/112 (21,8%) |
| Scala et al. (2022) Roma ¹⁰ | Cohorte | N = 38 Edad Mediana: 49,5 (36,5-67,0 años) Rango: 19-86 años Sexo F: 12/38 (31,6%); M: 26/38 (68,4%) | Hipertensión 13/38 (34,2%) Cardiopatía 4/38 (10,5%) Distiroidismo 4/38 (10,5%) Insuficiencia renal 1/38 (2,6%) | bloqueadores a 0/38 (0%) bloqueadores beta 5/38 (13,2%) inhibidores de la ECA 4/38 (10,5%) Sartanes 6/38 (15,8%) Bloqueadores de los canales de calcio 3/38 (7,9%) Antiarrítmicos 0/38 (0%) Fármacos antiepilépticos 0/38 (0%) Antidepresivos 1/38 (2,6%) Antipsicóticos 1/38 (2,6%) Drogas hipnóticas 2/38 (5,3%) | NO REPORTA | -Pruebas realizados en pacientes inscritos en un periodo de 7 meses (134 días): -COMPASS-31 -Prueba de soporte activo | prevalencia de *EA del 36,8% | NO REPORTA | NO REPORTA | -Mareo 12/38 (31,6%) | -Disnea 18/38 (47,4%) | -Diarrea 10/38 (26,3%) |



Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas más frecuentes de estudios trasversales analíticos, casos y controles y cohortes

| Autor/ Año País | Diseño de estudio | Población | Comorbilidad | Farmacoterapia | Lugar de tratamiento | Método de diagnóstico | Prevalencia/ Incidencia | Signos/Síntomas | | | | |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | | | Cardiovascular | Musculo esquelético | Neurológico | Respiratorio | Gastrointestinal |
| Shouman, <i>et al.</i> , 2021. EE. UU. ²³ | Transversal analítico | N = 322 Edad 35,92 ± 11,92 años Sexo F:235/322 (73%) M: 87/322 (27%) | NO REPORTA | NO REPORTA | En la clínica | -Pruebas realizadas al menos 1 mes (4 semanas) desde el inicio de los síntomas: -COMPASS -31 | •mediana de la puntuación COMPASS-31 fue 26,29 (0-76,73) •247/322 pacientes (76,7%) tuvieron una puntuación alta de COMPASS-31 >16,4. | Vasomotora 64/322 [19,9%] | NO REPORTA | -Intolerancia ortostática 237/322 [73,6%] -Disfunción secretomotor 246/322 [76,4%] | NO REPORTA | -Gastrointestinal (náuseas, distensión abdominal, constipación o diarrea) 295/322 [91,6%] |
| Hernández-Perera <i>et al.</i> (2023) Cuba. ²⁴ | Cohorte | N = 18 Edad Mediana: 50 años (rango de edad de 25 a 70 años) Sexo F: 80% M: 20% | NO REPORTA | NO REPORTA | NO REPORTA | -Pruebas realizadas en pacientes con síntomas post covid después de 3 meses: -Marcadores de inflamación (Proteína C Reactiva, Ferritina y LDH) -Prueba Lean de la NASA (PLN) de 10 minutos | Trastornos autonómicos: 12/18 -Taquicardia Ortostática postural (POTS): 7/12 -Síncope Vasovagal (SVV): 1/12 -Hipotensión ortostática (HO): 1/12 -Taquicardia sinusal inadecuada (TSI): 3/12 | -Síncopes 18/18 (100%) -Arritmia (palpitaciones): 18/18 (100%) | Astenia 6/18 (33.3%) | -Mareos 18/18 (100%) -Cefalea: 6/18 (33.3%) -Disfunción cognitiva: 6/18 (33.3%) | -Disnea 6/18 (33.3%) | NO REPORTA |

Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas más frecuentes de estudios trasversales analíticos, casos y controles y cohortes

| Autor/ Año País | Diseño de estudio | Población | Comorbilidad | Farmacoterapia | Lugar de tratamiento | Método de diagnóstico | Prevalencia/ Incidencia | Signos/Síntomas | | | | |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------|
| | | | | | | | | Cardiovascular | Musculo esquelético | Neurológico | Respiratorio | Gastrointestinal |
| Goodman <i>et al.</i> (2021) EE. UU. ¹³ | Transversal analítico | N = 6 Edad 22-66 años Sexo F: 4; M: 2 | Eccema (1/6) | NO REPORTA | Ninguno fue hospitalizado | -No se reporta el periodo de tiempo que se usó para realizar las pruebas: -Prueba cuantitativa del reflejo del axón sudomotor -Evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (función cardiovagal) con respiración profunda -Maniobra de Valsalva -Prueba de mesa basculante (TTT), | 4/6 hallazgos potencialmente compatibles con POTS 2 pacientes con hipertensión y taquicardia en HUT hipotensión ortostática en 1/4 paciente, taquicardia postural excesiva típica del síndrome de taquicardia postural en 4/4 pacientes e hipertensión postural en 3/4 pacientes. | -Arritmia (palpitaciones): 5/6 (83%) | Astenia: 6/6 (100%) | Aturdimiento 6/6 (100%) | NO REPORTA | NO REPORTA |
| Archontakis <i>et al.</i> (2023) Grecia ¹⁴ | Transversal analítico | N = 42 Edad Mediana: 41,2 ± 11,3 años (rango: 26 - 66 años) Sexo F: 37/42 (88,1%) M: 5/42 (11,9%) | Hipertensión arterial: 9/42 (21,4%) Diabetes mellitus: 2/42 (4,8%) Dislipidemia: 9/42 (21,4%) Fumar: 14/42 (33,3%) | 29 pacientes (69%) recibieron farmacoterapia para el tratamiento de la presunta disfunción autonómica: Betabloqueante (metoprolol o bisoprolol): (n = 16) Ivabradina: (n = 11) betabloqueante/ ivabradina: (n = 2) | Ambulatorios | -Pruebas realizadas a pacientes inscritos en un periodo de 11 meses: -Prueba de ejercicio tradicional en cinta rodante en el 45% -Prueba de caminata de 6 minutos en el 55% de los pacientes. -Examen físico completos -Pruebas de laboratorio -ECG de 12 derivaciones -Ecocardiograma -Prueba de esfuerzo con ejercicio (EST) en cinta rodante -Prueba de inclinación de la mesa (n=2) -Prueba de soporte de 10 minutos -Holter | Tratamiento farmacéutico betabloqueante, ivabradina o ambos: mejoría sintomática en el 82,8% síntomas residuales: 69% de los pacientes después de 3 meses. | Arritmia (palpitaciones) 32/42 (76,2%) -Pre-síncope 10/42 (23,8%) -Síncope 6/42 (14,3%) | Astenia 29/42 (69%) | -Intolerancia al esfuerzo 42/42 (100%) -Intolerancia ortostática 11/42 (26,2%) | NO REPORTA | NO REPORTA |

Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas más frecuentes de estudios trasversales analíticos, casos y controles y cohortes

| Autor/ Año País | Diseño de estudio | Población | Comorbilidad | Farmacoterapia | Lugar de tratamiento | Método de diagnóstico | Prevalencia/ Incidencia | Signos/Síntomas | | | | |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | | | Cardiovascular | Musculo esquelético | Neurológico | Respiratorio | Gastrointestinal |
| Milovanovic et al. (2021) Bosnia y Herzegovina ¹⁵ | Casos y controles | N = 116 pacientes: grupo grave n = 45 grupo leve n = 30 pacientes Edad Leve: F: 46,05 ± 16,78 años M: 40,71 ± 16,57 años; Severo: F: 52,18 ± 19,64 años M: 51,27 ± 17,60 años Sexo Leve: F: 14/30 M: 16/30; Severo: F: 21/45 M: 24/45 | 41/116: Diabetes mellitus (7/41 [6%]) hipertensión (18/41 [16%]) Síncope (16/41 [14%]) | NO REPORTA | Hospitalizados, no hay datos de oxígeno o ventilación | -Pruebas realizadas en pacientes hospitalizados en un periodo de ≥ 1 mes (39 días): -Pruebas básicas de reflejo autónomo cardiovascular (CART) -Análisis de variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) latido a latido -Análisis de variabilidad de la presión arterial sistólica y diastólica (BPV) -Sensibilidad de los barorreceptores (BRS). | No aplica | -Hipotensión ortostática: 38/116 (33,0%) | NO REPORTA | -Disfunción autonómica (EA): 23/45 (51,5%) graves; 23/30 (78,0%) leves | NO REPORTA | NO REPORTA |
| Gall et al. (2022) Inglaterra ¹⁶ | Transversal analítico | N= 14 Edad 35 ± 10 años (rango 17-48 años) Sexo F: 12/14 (85,7%); M: 2/14 (14,3%) | NO REPORTA | NO REPORTA | Ambulatorio | -Prueba de reposo en casa: 8 ± 3 meses desde el inicio de los síntomas: -Evaluación postural de la frecuencia cardíaca -Presión arterial -Prueba de mesa inclinada: 5 ± 2 meses desde el inicio de los síntomas: -ECG -Prueba de esfuerzo (CPET) | -Somnolencia a CPET y pruebas de función pulmonar: 7/14 -Tolerancia al ejercicio rango normal: 5/7 -Tolerancia al ejercicio en baja condición física: 2/7 -Pruebas de función pulmonar normales: 6/7 -Signos de respiración disfuncional: 4/7 | -Prominentes al estar de pie y mejoraron al estar en decúbito: 14/14 (100%) -Arritmia (palpitaciones): 13/14 (93%) -Síncope: 12/14 (86%) | -Astenia 2/14 (14%) -Disfunción cognitiva: 5/14 (36%) | -Cefaleas: 11/14 (79%) | -Respiración disfuncional: 11/24 (79%) -Disnea: 12/14 (86%) | -Náuseas, distensión abdominal, constipación o diarrea: 10/14 (71%) |

Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas más frecuentes de estudios trasversales analíticos, casos y controles y cohortes

| Autor/ Año País | Diseño de estudio | Población | Comorbilidad | Farmacoterapia | Lugar de tratamiento | Método de diagnóstico | Prevalencia/ Incidencia | Signos/Síntomas | | | | |
|--------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | | | Cardiovascular | Musculo esquelético | Neurológico | Respiratorio | Gastrointestinal |
| Chung & Azar (2023) EE. UU. ¹⁷ | Transversal analítico | N = 13 Edad 47.39 ±14.01 años Sexo F: 11/13 (84,62%); M: 2 (15.38%) | NO REPORTA | NO REPORTA | Ambulatorios y hospitalización corta (<5 días) | -Pruebas realizadas en pacientes de 1-3 meses (4-12 semanas) con síntomas continuos: -Prueba de mesa inclinada -Variabilidad de la frecuencia cardíaca durante la respiración profunda (HRVDB) -Maniobra de Valsalva -Biopsia del nervio cutáneo -Pruebas de anticuerpos | *POTS: 5/6 (83,33%) (mujeres) | -Arritmia (palpitaciones): 8/13 (61.54%) -Dolor precordial 3/13 (23.08%) | Astenia: 13/13 (100%) -Fatiga de esfuerzo 11/13 (92.30%) | Intolerancia ortostática 13/13 (100%) -Disfunción cognitiva: 12/13 (92.30%) -Cefaleas 5/13 (38.46%) -Trastorno del sueño (Insomnio) 10/13 (76.92%) | Disnea 9/13 (69.23%) | -Gastrointestinal (náuseas, distensión abdominal, constipación o diarrea) 9/13 (69.23%) |
| Zanin et al. (2023) París, Francia ¹⁸ | Cohorte | N = 16 Edad Mediana: 37 años [31-43 años] Sexo F: 15/16 (96,8%) M: 1/16 (3.2%) | NO REPORTA | NO REPORTA | Ambulatorios | -Pruebas realizadas 9 meses desde el inicio de síntomas: -Evaluación de la función autónoma. -Prueba de Schirmer -Puntuación de Kale -Puntuación compuesta de gravedad autonómica -Estudios de conducción nerviosa. -Pruebas biológicas y datos de imágenes. | -Uno o más síntomas, 6/14 (37,5%) -Alteración de la función cardíaca parasimpática en 5-14 (31%) | -Arritmia (palpitaciones): 5/16 (31%). -Dolor precordial 6/16 (37,5%) | -Astenia 14/16 (87,5%) -Cefaleas 9/16 (56%) | -Otros síntomas neurológicos 3/16 (18.8%) | -Disnea 10/16 (62%) | NO REPORTA |



Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas más frecuentes de estudios trasversales analíticos, casos y controles y cohortes

| Autor/ Año País | Diseño de estudio | Población | Comorbilidad | Farmacoterapia | Lugar de tratamiento | Método de diagnóstico | Prevalencia/ Incidencia | Signos/Síntomas | | | | |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------|
| | | | | | | | | Cardiovascular | Musculo esquelético | Neurológico | Respiratorio | Gastrointestinal |
| Shou- man, et al., 2021. EE. UU. ¹⁹ | Trans- versal analítico | N = 27 Edad 21-77 años; Mediana: 30 años Sexo F: 16 (59%) M: 11 (41%) | NO REPORTA | Anticolinérgica | NO REPORTA | -Pruebas realizadas en pacientes identificados con síntomas de disfunción autonómica en un periodo de 10 meses: -Prueba de re- flejo autónomo (ARS) y/o prueba termor- reguladora del sudor (TST). -Pruebas cu- antitativas del reflejo del axón sudomotor (QSART) -Maniobra de Valsalva -Inclinación pasiva de la cabeza hacia arriba | -17/27 (63%). -El 22% cumplía los criterios del síndrome de taquicardia postural (POTS) -El 11 con hallazgos para respaldar la intolerancia ortostática. | -Dolor precordial 5/27 (19%) -Arritmia (palpitaciones) 7/27 (26%) -Síncope 3/27 (11%) | -Dolor ardiente 3/27 (11%) -Dolor de hombro 1/27 (4%) | -Cefaleas 7/27 (26%) -Aturdimiento 17/27 (93%) -Hiperhidrosis 3/27 (11%) | -Disnea: 7/27 (26%) | NO REPORTA |
| Jamal et al. (2022) EE. UU. ²² | Cohorte | N= 24 Edad 43,1 ± 11,3 años Sexo F: 20/24 (83.3%) M: 4/24 (16.7%) | NO REPORTA | Betablo- queantes para los síntomas de PASC: 7 | Ambula- torios y 2 hospitaliza- dos | -Pruebas realizadas al menos 3 mes- es desde la recuperación de covid-19: -Pruebas de mesa incli- nada hacia arriba (HUTT) | -Intolerancia ortostática en HUTT: 23/24 (95.8%) -POTS 4/24 (16.7%): -Intolerancia ortostática (POI): 15/24 (62.5%): -Síncope neu- rocardiígeno 3/24 (12.5%) -Hipotensión ortostática: 1/24 (4.17%) | -Arritmia (palpitaciones) 24/24 (100%) -Dolor precor- dial 6/24 (24%) | -Astenia 21/24 (87.5%) | -Intolerancia al esfuerzo: 24/24 (100%) -Cefaleas 11/24 (45.8%) -Disfunción cogni- tiva: 16/24 (66.7%) | NO REPORTA | NO REPORTA |

Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas más frecuentes de estudios trasversales analíticos, casos y controles y cohortes

| Autor/ Año País | Diseño de estudio | Población | Comorbilidad | Farmacoterapia | Lugar de tratamiento | Método de diagnóstico | Prevalencia/ Incidencia | Signos/Síntomas | | | | |
|----------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | | | Cardiovascular | Musculo esquelético | Neurológico | Respiratorio | Gastrointestinal |
| Eldokla et al. (2022) Egipto. ²³ | Transversal analítico | N = 322 Edad 35,92 ± 11,92 años Sexo F:235/322 (73%) M: 87/322 (27%) | NO REPORTA | NO REPORTA | En la clínica | -Pruebas realizadas al menos 1 mes (4 semanas) desde el inicio de los síntomas: -COMPASS -31 | •mediana de la puntuación COMPASS-31 fue 26,29 (0-76,73) •247/322 pacientes (76,7%) tuvieron una puntuación alta de COMPASS-31 >16,4. | Vasomotora 64/322 [19,9%] | NO REPORTA | -Intolerancia ortostática 237/322 [73,6%] -Disfunción secretomotor 246/322 [76,4%] | NO REPORTA | -Gastrointestinal (náuseas, distensión abdominal, constipación o diarrea) 295/322 [91,6%] |
| Hernández-Perera et al. (2023) Cuba. ²⁴ | Cohorte | N = 18 Edad Mediana: 50 años (rango de edad de 25 a 70 años) Sexo F: 80% M: 20% | NO REPORTA | NO REPORTA | NO REPORTA | -Pruebas realizadas en pacientes con síntomas post covid después de 3 meses: -Marcadores de inflamación (Proteína C Reactiva, Ferritina y LDH) -Prueba Lean de la NASA (PLN) de 10 minutos | Trastornos autonómicos: 12/18 -Taquicardia Ortostática postural (POTS): 7/12 -Síncope Vasovagal (SVV): 1/12 -Hipotensión ortostática (HO): 1/12 -Taquicardia sinusal inadecuada (TSI): 3/12 | -Síncopes 18/18 (100%) -Arritmia (palpitaciones): 18/18 (100%) | -Astenia: 6/18 (33.3%) -Disfunción cognitiva: 6/18 (33.3%) | -Mareos 18/18 (100%) -Cefalea: 6/18 (33.3%) | -Disnea 6/18 (33.3%) | NO REPORTA |


Cuadro 3. Concentrado de datos para el análisis de datos cuantitativos

| Autor año | Palpitaciones | Síncope | Astenia | Cefalea | Disnea |
|-----------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Buoite <i>et al.</i> (2022) Italia ⁷ | - | - | 41/180 (22,7%) | 24/180 (13,4%) | 110/180 (61,3%) |
| Erdal <i>et al.</i> (2022) Turquía ⁹ | - | - | 82/112 (73,2%) | 74/112 (66,0%) | 32/112 (29,0%) |
| Scala <i>et al.</i> (2022) Roma. ¹⁰ | - | - | - | - | 18/38 (47,4%) |
| Shah <i>et al.</i> (2022) India ¹¹ | 15/92 (16,3%) | 2/92 (2,1%) | 11/92 (11,9%) | - | 16/92 (17,4%) |
| Tsuchida <i>et al.</i> (2023) Japón ¹² | 132/497 (26,6%) | - | 297/497 (59,8%) | 192/497 (38,6%) | 161/497 (32,4%) |
| Goodman <i>et al.</i> (2021) EE. UU. ¹³ | 5/6 (83%) | - | 6/6 (100%) | 4/6 (67%) | - |
| Archontakis <i>et al.</i> (2023) Grecia ¹⁴ | 32/42 (76,2%) | 6/42 (14,3%) | 29/42 (69%) | - | - |
| Gall <i>et al.</i> (2022) Inglaterra ¹⁶ | 13/14 (93%) | 12/14 (86%) | 2/14 (14%) | 11/14 (79%) | 12/14 (86%) |
| Chung & Azar (2023) EE. UU. ¹⁷ | 8/13 (61,54%) | - | 13/13 (100%) | 5/13 (38,46%) | 9/13 (69,23%) |
| Zanin <i>et al.</i> (2023) Paris, Francia ¹⁸ | 5/16 (31%) | - | 14/16 (87,5%) | 9/16 (56%) | 10/16 (62%) |
| Shouman, <i>et al.</i> 2021. EE. UU. ¹⁹ | 7/27 (26%) | 3/27 (11%) | - | 7/27 (26%) | 7/27 (26%) |
| Hira, <i>et al.</i> (2023) Canadá ²⁰ | 49/70 (70%) | - | 64/70 (91%) | 41/70 (59%) | 51/70 (74%) |
| Taş S & Taş Ü. (2023) Turquía. ²¹ | 31/51 [60,8%] | - | 24/51 [47,1%] | 10/51 [19,6%] | 14/51 [27,5%] |
| Jamal <i>et al.</i> (2022) EE. UU. ²² | 24/24 (100%) | - | 21/24 (87,5%) | 11/24 (45,8%) | - |
| Hernández-Perera <i>et al.</i> (2023) Cuba. ²⁴ | 18/18 (100%) | 18/18 (100%) | 6/18 (33,3%) | 6/18 (33,3%) | 6/18 (33,3%) |
| Estimación global | 339/870 (38,9%) | 41/193 (21,2%) | 610/1135 (53,7%) | 394/1028 (38,3%) | 446/1128 (39,5%) |

Comorbilidad en pacientes con COVID-L

En diez de los artículos seleccionados no se reportaba si los pacientes presentaban alguna comorbilidad,^{7,9,16-20, 22-24} en dos estudios excluyeron a los pacientes que tenían alguna comorbilidad,^{8,21} y en los seis restantes si reportaron las comorbilidades.^{10,11,12,13,14,15} En el estudio de Goodman *et al.* (2021), únicamente se reportó eccema en un paciente,¹³ en cuatro estudios se reportó hipertensión arterial sistémica con una prevalencia del 11.9% al 34.2%,^{10,11,14,15} y en dos estudios se reportó diabetes mellitus tipo 2 con una prevalencia del 4.8% y 6% respectivamente,^{14,15} estas fueron las dos comorbilidades más frecuentes. También se reportaron otras comorbilidades como dislipidemia con 21.4% y el tabaco (fumar) con 33.3%,¹⁴ cardiopatía con 10.5%, distiroidismo con 10.5% e insuficiencia renal con 2.6%¹⁰ y síncope con 14%.¹⁵ Por otro lado, en un estudio reportaron las frecuencias de las comorbilidades, sin embargo, no se especifican cuáles eran.¹²

DISCUSIÓN

En este trabajo para identificar los signos y síntomas del SDISA secundarias a COVID-L se dividieron en cinco categorías: cardiovascular, musculoesquelético, neurológico, respiratorio y gastrointestinal. También se identificó la frecuencia de las palpitaciones, síncope, astenia, cefalea y disnea, en el que el síncope fue el menos frecuente (21.2%), mientras que la astenia fue la más frecuente (53%). La variación en la frecuencia se puede deber a condiciones de vida de cada país, al género (siendo mayor en mujeres) y a la edad (siendo más frecuentes en población joven).

El estudio con la menor frecuencia de palpitaciones fue realizado en la India, en la que la mayoría de su población fueron hombres (58.7%).¹² El estudio anterior contrasta con estudios con la mayor frecuencia de síntomas realizado en EE. UU.²² y Cuba,²³ en ambos estudios alrededor del 80% eran mujeres. La diferencia en la prevalencia de signos y síntomas podría deberse a las condiciones de vida y estilos de vida de la población, que determinan la constitución física, así como la vulnerabilidad o resistencia biológica de las personas, lo que facilita o evita la aparición de signos y síntomas secundarios al COVID-L.

En cuanto al síncope, solo cinco estudios reportaron este síntoma, donde las frecuencias más bajas fueron desde 2.1% hasta el 14.3%^{11,12,14} y en los otros dos se observó una incidencia del 86% y 100% respectivamente,^{16,24} siendo la frecuencia más baja en la India,¹¹ y el más frecuente en Cuba,²⁴ sugiriendo nuevamente que las condiciones y estilos de vida pueden ser determinantes.

La astenia fue el segundo síntoma más reportado en los estudios seleccionados, presentándose en trece de ellos, observando frecuencias más desde el 11.9% hasta el 100%, siendo nuevamente en el estudio de la India,¹¹ quienes encontraron la menor frecuencia (11.9%) y los dos estudios con la mayor frecuencia (100%) fueron realizados en EE. UU.^{17,13} Además de tener las diferencias de nacionalidad, se suma la diferencia de edad, siendo menor en los estudios estadounidenses.

Por otro lado, para cefalea los estudios que reportaron las frecuencias bajas fueron desde 13.4% hasta 45.8%,^{7,21,19,24,17,12,22} y para las más altas desde 56% hasta 79%,^{18,20,9,13,16} en esta ocasión un estudio realizado en Italia reportó la frecuencia más baja.⁷ Mientras que en Inglaterra se reporta la frecuencia más alta.¹⁶ A pesar de que ambos países son europeos, podría ser la región en la que se ubican lo que podría explicar las diferencias, así como la edad, debido a que en el estudio inglés la población era más joven que en la italiana (35 ± 10 vs. 51 ± 13 años).

Por último, en la disnea las frecuencias más bajas fueron desde 17.4% hasta 47.4% [11,19,21,9,12,24,10] y las más altas desde 61.3% hasta 86%,^{7,18,17,20,16} siendo una vez más el estudio de la India el que reportó frecuencia más baja,¹¹ mientras que el estudio de Inglaterra reporta la más alta.¹⁶ Además de la variación en continente, en el estudio de Inglaterra la población es más joven y predominan las mujeres.

Entre las limitaciones más importantes de esta revisión sistemática es que no fue posible llevar a cabo un metaanálisis debido a la heterogeneidad metodológica y registro de los signos y síntomas, así como la falta del registro en PROSPERO. Asimismo, algunos estudios compararon pacientes con COVID-19 y pacientes sanos. Por tal motivo, es necesario llevar a cabo más estudios de segui-

miento, para precisar la incidencia de signos y síntomas compatibles con SDISA, considerando solo pacientes que tuvieron la enfermedad en el marco de las diferencias socioculturales y posibles factores epigenéticos.

En esta revisión sistemática se encontró una alta incidencia de signos y síntomas del SDISA, observando grandes diferencias relativas a factores socioculturales y posibles factores epigenéticos, la edad y el sexo, lo cual debe ser considerado para la promoción de estilos de vida saludables y como factores protectores o de riesgo para las enfermedades emergentes como la COVID-19 y el síndrome de COVID-L.

CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos sugieren que SDISA secundario a COVID-L pueden incluir signos y síntomas de los sistemas cardiovascular, musculoesquelético, neurológico, respiratorio y gastrointestinal. La astenia es el síntoma más frecuente y el síncope el menos frecuente. Se encuentra una mayor frecuencia de estos síntomas en mujeres y en población más joven.

AGRADECIMIENTOS

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, Proyecto PAPIME PE210523 y a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, por la asesoría metodológica.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Coronavirus. [Internet] [Consultado el 15 de julio de 2023] Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
2. Marques KC, Quaresma JAS, Falcão LFM. Cardiovascular autonomic dysfunction in "Long COVID": pathophysiology, heart rate variability, and inflammatory markers. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1256512. doi: 10.3389/fcvm.2023.1256512.

3. Mendoza M, Morón X, Parra M, Pineda M, Polo M, Ramos R, et al. Disautonomía cardiovascular en pacientes post COVID-19. *Boletín Médico de Postgrado* 2023; 39(1): 42-51. doi: 10.5281/zenodo.7465784
4. Instituto Nacional del Cáncer. Disautonomía. USA: NIH;2023. [Consultado el 15 de julio de 2023] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/disautonomia>
5. Secretaria de Salud. Disautonomía: la falla del sistema nervioso central autónomo. México: Secretaria de Salud; 28 de diciembre de 2018 [Consultado el 15 de julio de 2023] Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/disautonomia-la-falla-del-sistema-nervioso-central-autonomo?idiom=es>
6. Scala I, Rizzo PA, Bellavia S, Brunetti V, Colò F, Broccolini A, et al. Autonomic Dysfunction during Acute SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(13):3883. doi: 10.3390/jcm11133883.
7. Buoite Stella A, Furlanis G, Frezza NA, Valentinotti R, Ajcevic M, Manganotti P. Autonomic dysfunction in post-COVID patients with and without neurological symptoms: a prospective multidomain observational study. *J Neurol.* 2022;269(2):587-596. doi: 10.1007/s00415-021-10735-y.
8. Varma-Doyle A, Villemarette-Pittman NR, Leloir P, England J. Demonstrating new-onset or worsened sudomotor function post-COVID-19 on comparative analysis of autonomic function pre-and post-SARS-CoV-2 infection. *eNeurologicalSci.* 2023;30:100445. doi: 10.1016/j.ensci.2023.100445.
9. Erdal Y, Atalar AC, Gunes T, Okluoglu T, Yavuz N, Emre U. Autonomic dysfunction in patients with COVID-19. *Acta Neurol Belg.* 2022;122(4):885-891. doi: 10.1007/s13760-022-01899-z.
10. Scala I, Bellavia S, Luigetti M, Brunetti V, Broccolini A, Gabrielli M, et al. Autonomic dysfunction in non-critically ill COVID-19 patients during the

acute phase of disease: an observational, cross-sectional study. *Neurol Sci.* 2022;43(8):4635-4643. doi: 10.1007/s10072-022-06136-2.

11. Shah B, Kunal S, Bansal A, Jain J, Poundrik S, Shetty MK, *et al.* Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2022;22(2):70-76. doi: 10.1016/j.ipej.2022.01.004.

12. Tsuchida T, Yoshimura N, Ishizuka K, Katayama K, Inoue Y, Hirose M, *et al.* Five cluster classifications of long COVID and their background factors: A cross-sectional study in Japan. *Clin Exp Med.* 2023;23(7):3663-3670. doi: 10.1007/s10238-023-01057-6.

13. Goodman BP, Khoury JA, Blair JE, Grill MF. COVID-19 Dysautonomia. *Front Neurol.* 2021;12:624968. doi: 10.3389/fneur.2021.624968.

14. Archontakis S, Venetsanos D, Milaras N, Beneki E, Dourvas P, Triantafyllou E, *et al.* Exercise Intolerance and Excessive Chronotropic Response Due to Possible Autonomic Dysfunction Post COVID-19 Infection. *Int J Clin Med.* 2023;14 (12): 540-551.

15. Milovanovic B, Djajic V, Bajic D, Djokovic A, Krajnovic T, Jovanovic S, Verhaz A, Kovacevic P, Ostojic M. Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in the Early Phase of Infection With SARS-CoV-2 Virus. *Front Neurosci.* 2021;15:640835. doi: 10.3389/fnins.2021.640835.

16. Gall NP, James S, Kavi L. Observational case series of postural tachycardia syndrome (PoTS) in post-COVID-19 patients. *Br J Cardiol.* 2022;29(1):3. doi: 10.5837/bjc.2022.003.

17. Chung TH, Azar A. Autonomic Nerve Involvement in Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Syndrome (PASC). *J Clin Med.* 2022;12(1):73. doi: 10.3390/jcm12010073.

18. Zanin A, Amah G, Chakroun S, Testard P, Faucher A, Le TYV, *et al.* Parasympathetic autonomic dysfunction is more often evidenced than sym-

pathetic autonomic dysfunction in fluctuating and polymorphic symptoms of "long-COVID" patients. *Sci Rep.* 2023;13(1):8251. doi: 10.1038/s41598-023-35086-8.

19. Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, Suarez MD, Shelly S, Lamotte GJ, *et al.* Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res.* 2021;31(3):385-394. doi: 10.1007/s10286-021-00803-8.

20. Hira R, Baker JR, Siddiqui T, Ranada SI, Soroush A, Karalasingham K, *et al.*; Canadian Long COVID Autonomic Network (CanLoCAN). Objective Hemodynamic Cardiovascular Autonomic Abnormalities in Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Can J Cardiol.* 2023;39(6):767-775. doi: 10.1016/j.cjca.2022.12.002.

21. Taş S, Taş Ü. Effects of COVID-19 on the Autonomic Cardiovascular System: Heart Rate Variability and Turbulence in Recovered Patients. *Tex Heart Inst J.* 2023;50(4):e227952. doi: 10.14503/THIJ-22-7952.

22. Jamal SM, Landers DB, Hollenberg SM, Turi ZG, Glotzer TV, Tancredi J, Parrillo JE. Prospective Evaluation of Autonomic Dysfunction in Post-Acute Sequela of COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(23):2325-2330. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.357.

23. Eldokla AM, Mohamed-Hussein AA, Fouad AM, Abdelnaser MG, Ali ST, Makhlof NA, Sayed IG, Makhlof HA, Shah J, Aiash H. Prevalence and patterns of symptoms of dysautonomia in patients with long-COVID syndrome: A cross-sectional study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(6):778-785. doi: 10.1002/acn3.51557.

24. Hernández-Perera, Abel, *et al.* Postural Orthostatic Tachycardia and autonomic disorders in post COVID-19 Syndrome. *Revista Biomédica.* 2023;34 (3): 280-286.



Apéndice A: Lista de cotejo sobre el cumplimiento de los 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. | 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. | 12 |
| 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 |

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). | 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. | 6 |
| 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 |
| Medidas de síntesis | 13 | Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, coeficiente de riesgos, diferencia de medias). | 6 |
| 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. | 6 |
| 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). | 6 y 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. | No |
| 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 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 y 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). | 7 y 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. | 7 a 10 |
| 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). | 7 y 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]). | 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). | 10 a 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. | 12 |

Apéndice B. Artículos excluidos, debido a que no cumplieron los criterios de inclusión.

| Núm. | Referencia | Motivo de exclusión |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Lehmann HC. Neuromuskuläre Manifestationen beim Long-COVID-Syndrom [Neuromuscular manifestations in long-COVID syndrome]. <i>Nervenarzt</i> . 2022;93(8):761-768. German. doi: 10.1007/s00115-022-01321-2. | No cumple con criterios de elegibilidad. |
| 2. | Aitkens L, Downey G. A case of dysautonomia after COVID-19 infection in a patient with poorly controlled type I diabetes. <i>Clin Case Rep</i> . 2023 Jan 23;11(1):e6889. doi: 10.1002/ccr3.6889. | No cumple con criterios de elegibilidad, presentación de un caso y no proporciona datos del grupo control |
| 3. | Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, <i>et al</i> . A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. <i>Nat Commun</i> . 2022 Aug 30;13(1):5104. doi: 10.1038/s41467-022-32507-6. | Falta de información |
| 4. | Navis A. A Review of Neurological Symptoms in Long COVID and Clinical Management. <i>Semin Neurol</i> . 2023;43(2):286-296. doi: 10.1055/s-0043-1767781. | No se puede acceder al texto completo |
| 5. | Shah R, Fata MJ, Jamal S. ACUTE COVID 19 INFECTION CAUSING AUTONOMIC DYSFUNCTION AND SINUS ARREST. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2022;79(9):2309. doi: 10.1016/S0735-1097(22)03300-9. | Presentación de un caso |
| 6. | Pan Y, Yu Z, Yuan Y, Han J, Wang Z, Chen H, Wang S, Wang Z, Hu H, Zhou L, Lai Y, Zhou Z, Wang Y, Meng G, Yu L, Jiang H. Alteration of Autonomic Nervous System Is Associated With Severity and Outcomes in Patients With COVID-19. <i>Front Physiol</i> . 2021;12:630038. doi: 10.3389/fphys.2021.630038. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 7. | Kurtoğlu E, Afsin A, Aktaş İ, Aktürk E, Kutlusoy E, Çağaçar Ö. Altered cardiac autonomic function after recovery from COVID-19. <i>Ann Noninvasive Electrocardiol</i> . 2022 Jan;27(1):e12916. doi: 10.1111/anec.12916. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 8. | Schnekenberg L, Sedghi A, Schoene D, Pallesen LP, Barlinn J, Woitek F, Linke A, Puetz V, Barlinn K, Mangner N, Siepmann T. Assessment and Therapeutic Modulation of Heart Rate Variability: Potential Implications in Patients with COVID-19. <i>J Cardiovasc Dev Dis</i> . 2023;10(7):297. doi: 10.3390/jcdd10070297. | No proporciona datos del grupo control |
| 9. | Inanc IH, Sabanoglu C. Autonomic dysfunction and metabolic disorders as the possible sequelae of COVID-19 infection. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> . 2022;26(15):5587-5595. doi: 10.26355/eur-rev_202208_29431. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 10. | Fedorowski A, Sutton R. Autonomic dysfunction and postural orthostatic tachycardia syndrome in post-acute COVID-19 syndrome. <i>Nat Rev Cardiol</i> . 2023;20(5):281-282. doi: 10.1038/s41569-023-00842-w. | No proporciona datos del grupo control |



Apéndice B. Artículos excluidos, debido a que no cumplieron los criterios de inclusión.

| Núm. | Referencia | Motivo de exclusión |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 11. | Ghosh R, Roy D, Sengupta S, Benito-León J. Autonomic dysfunction heralding acute motor axonal neuropathy in COVID-19. <i>J Neurovirol.</i> 2020;26(6):964-966. doi: 10.1007/s13365-020-00908-2. | Presentación de un caso y no proporciona datos del grupo control |
| 12. | Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, Lim PB. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. <i>Clin Med (Lond).</i> 2021;21(1):e63-e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896. | No cumple con criterios de elegibilidad y presentación de un caso |
| 13. | Silva RBD, Neves VR, Barros MC, Gambassi BB, Schwingel PA, Sobral Filho DC. Autonomic dysfunction in COVID-19 patients receiving mechanical ventilation: A cross-sectional study. <i>Sao Paulo Med J.</i> 2023;141(6):e2022513. doi: 10.1590/1516-3180.2022.0513.R1.09022023. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 14. | Khalpey ZI, Khalpey AH, Modi B, Deckwa J. Autonomic Dysfunction in COVID-19: Early Detection and Prediction Using Heart Rate Variability. <i>J Am Coll Surg.</i> 2021;233(5):e20-1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.08.057. | Eliminado por falta de información |
| 15. | Papadopoulou M, Bakola E, Papapostolou A, Stefanou MI, Gaga M, Zouvelou V, Michopoulos I, Tsigoulis G. Autonomic dysfunction in long-COVID syndrome: a neurophysiological and neurosonology study. <i>J Neurol.</i> 2022;269(9):4611-4612. doi: 10.1007/s00415-022-11172-1. | Eliminado por ser carta al editor con falta de información. |
| 16. | Becker RC. Autonomic dysfunction in SARS-COV-2 infection acute and long-term implications COVID-19 editor's page series. <i>J Thromb Thrombolysis.</i> 2021;52(3):692-707. doi: 10.1007/s11239-021-02549-6. | No proporciona datos del grupo control |
| 17. | Krome S. Autonome Dysfunktion mögliche Ursache für Post-COVID-19-Symptome. <i>Aktuelle Kardiologie.</i> 2022; 11(06): 516 Available from: https://doi.org/10.1055/a-1914-4718 | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 18. | Desai AD, Boursiquot BC, Moore CJ, Gopinathannair R, Waase MP, Rubin GA, Wan EY. Autonomic dysfunction post-acute COVID-19 infection. <i>HeartRhythm Case Rep.</i> 2022;8(3):143-146. doi: 10.1016/j.hrcr.2021.11.019. | Presentación de un caso |
| 19. | Hilz MJ. Cardiovascular autonomic dysfunction: A cause of acute COVID-19 complications and persistent post-COVID-19 complaints? <i>Eur J Neurol.</i> 2023 May;30(5):1170-1171. doi: 10.1111/ene.15719. Epub 2023 Feb 12. PMID: 36708076. | No proporciona datos del grupo control |
| 20. | Larsen NW, Stiles LE, Shaik R, Schneider L, Muppidi S, Tsui CT, Geng LN, Bonilla H, Miglis MG. Characterization of autonomic symptom burden in long COVID: A global survey of 2,314 adults. <i>Front Neurol.</i> 2022 Oct 19;13:1012668. doi: 10.3389/fneur.2022.1012668. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |

Apéndice B. Artículos excluidos, debido a que no cumplieron los criterios de inclusión.

| Núm. | Referencia | Motivo de exclusión |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 21. | Abrams RMC, Simpson DM, Navis A, Jette N, Zhou L, Shin SC. Comment on small fiber neuropathy associated with SARS-CoV-2 infection: Author response. <i>Muscle Nerve</i> . 2022 Jun;65(6):E32-E33. doi: 10.1002/mus.27555. | No proporciona datos del grupo control |
| 22. | Lo YL. COVID-19, fatigue, and dysautonomia. <i>J Med Virol</i> . 2021 Mar;93(3):1213. doi: 10.1002/jmv.26552. | No proporciona datos del grupo control |
| 23. | Suresh K, Alam MDU, Satkovich E. COVID-19-Associated Dysautonomia. <i>Cureus</i> . 2021 Aug 13;13(8):e17156. doi: 10.7759/cureus.17156. | Presentación de un caso |
| 24. | Minhas R, Bharadwaj AS. COVID-19-Induced Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome and Dysautonomia. <i>Cureus</i> . 2023 Jun 10;15(6):e40235. doi: 10.7759/cureus.40235. | Presentación de un caso |
| 25. | Ryabkova, Varvara A. y Leonid P. Churilov. "Evolución de la enfermedad y patogénesis de la condición post-COVID-19". <i>Autoinmunidad, COVID-19, Síndrome Post-COVID19 y Vacunación COVID-19</i> . Prensa académica, 2023. 759-769. | No cumple con criterios de elegibilidad y no proporciona datos del grupo control |
| 26. | Hovaguimian A. Dysautonomia: Diagnosis and Management. <i>Neurol Clin</i> . 2023 Feb;41(1):193-213. doi: 10.1016/j.ncl.2022.08.002. | No cumple con criterios de elegibilidad y no proporciona datos del grupo control |
| 27. | Noureldin, A. M., M. Bassem, and Z. Abdelsalam. "Evaluation of cardiovascular autonomic dysfunction in symptomatic post COVID-19 patients." <i>European Heart Journal</i> 43.Supplement_2 (2022): ehac544-403. | Eliminado por falta de información |
| 28. | Karakayalı M, Artac I, Ilis D, Omar T, Rencuzogullari I, Karabag Y, Altunova M, Arslan A, Guzel E. Evaluation of Outpatients in the Post-COVID-19 Period in Terms of Autonomic Dysfunction and Silent Ischemia. <i>Cureus</i> . 2023 Jun 11;15(6):e40256. doi: 10.7759/cureus.40256. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 29. | Townsend L, Moloney D, Finucane C, McCarthy K, Bergin C, Bannan C, Kenny RA. Fatigue following COVID-19 infection is not associated with autonomic dysfunction. <i>PLoS One</i> . 2021 Feb 25;16(2):e0247280. doi: 10.1371/journal.pone.0247280. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 30. | Kuck KH, Schlüter M, Vogler J, Heeger CH, Tilz RR. Has COVID-19 changed the spectrum of arrhythmias and the incidence of sudden cardiac death? <i>Herz</i> . 2023 Jun;48(3):212-217. doi: 10.1007/s00059-023-05186-2. | No cumple con criterios de elegibilidad |
| 31. | Severo Sánchez A, Rey JR, Iniesta ÁM, <i>et al.</i> Heart rate at presentation of COVID-19: Can SARS-CoV-2 be a cause of dysautonomia? <i>Revista Portuguesa de Cardiologia : Orgao Oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese Journal of Cardiology : an Official Journal of the Portuguese Society of Cardiology</i> . 2022 Apr;41(4):355-357. DOI: 10.1016/j.repc.2021.07.010. | Eliminado por ser una carta al editor con falta de información |



Apéndice B. Artículos excluidos, debido a que no cumplieron los criterios de inclusión.

| Núm. | Referencia | Motivo de exclusión |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 32. | Maloberti A, Ughi N, Bernasconi DP, Rebora P, Cartella I, Grasso E, Lenoci D, Del Gaudio F, Algeri M, Scarpellini S, Perna E, Verde A, Santolamazza C, Vicari F, Frigerio M, Alberti A, Valsecchi MG, Rossetti C, Epis OM, Giannattasio C, On The Behalf Of The Niguarda Covid-Working Group. Heart Rate in Patients with SARS-CoV-2 Infection: Prevalence of High Values at Discharge and Relationship with Disease Severity. <i>J Clin Med.</i> 2021 Nov 28;10(23):5590. doi: 10.3390/jcm10235590. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 33. | Asarcikli LD, Hayiroglu Mİ, Osken A, Keskin K, Kolak Z, Aksu T. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. <i>J Interv Card Electrophysiol.</i> 2022 Apr;63(3):715-721. doi: 10.1007/s10840-022-01138-8. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 34. | Seeley MC, Gallagher C, Ong E, Langdon A, Chieng J, Bailey D, Page A, Lim HS, Lau DH. High Incidence of Autonomic Dysfunction and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in Patients with Long COVID: Implications for Management and Health Care Planning. <i>Am J Med.</i> 2023 Jun 29:S0002-9343(23)00402-3. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.06.010. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 35. | Hassani M, Fathi Jouzdani A, Motarjem S, Ranjbar A, Khansari N. How COVID-19 can cause autonomic dysfunctions and postural orthostatic syndrome? A Review of mechanisms and evidence. <i>Neurol Clin Neurosci.</i> 2021 Nov;9(6):434-442. doi: 10.1111/ncn3.12548. | No proporciona datos del grupo control |
| 36. | da Silva ALG, Vieira LDP, Dias LS, Prestes CV, Back GD, Goulart CDL, Arena R, Borghi-Silva A, Trimer R. Impact of long COVID on the heart rate variability at rest and during deep breathing maneuver. <i>Sci Rep.</i> 2023 Dec 20;13(1):22695. doi: 10.1038/s41598-023-50276-0. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 37. | Bellavia S, Scala I, Luigetti M, Brunetti V, Gabrielli M, Zileri Dal Verme L, Servidei S, Calabresi P, Frisullo G, Della Marca G. Instrumental Evaluation of COVID-19 Related Dysautonomia in Non-Critically-Ill Patients: An Observational, Cross-Sectional Study. <i>J Clin Med.</i> 2021 Dec 14;10(24):5861. doi: 10.3390/jcm10245861. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |

Apéndice B. Artículos excluidos, debido a que no cumplieron los criterios de inclusión.

| Núm. | Referencia | Motivo de exclusión |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 38. | Hachul D, Almeida T, Scanavacca M. Post-COVID Dysautonomias: The Importance of Early Recognition and Implementation of Recovery Programs. <i>Arq Bras Cardiol.</i> 2023 Mar;120(3):e20230110. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20230110. | No proporciona datos del grupo control |
| 39. | Kalia R, Kalia R, Musih J, Cubelo M, Popat J. Post-COVID-19 Syndrome: A Novel Diagnosis. <i>Cureus.</i> 2022 Aug 22;14(8):e28266. doi: 10.7759/cureus.28266. | No cumple con criterios de elegibilidad |
| 40. | Del Rio R, Marcus NJ, Inestrosa NC. Potential Role of Autonomic Dysfunction in Covid-19 Morbidity and Mortality. <i>Front Physiol.</i> 2020 Oct 16;11:561749. doi: 10.3389/fphys.2020.561749. | No cumple con criterios de elegibilidad |
| 41. | Jason LA, Dorri JA. Predictors of impaired functioning among long COVID patients. <i>Work.</i> 2023;74(4):1215-1224. doi: 10.3233/WOR-220428. | Eliminado por falta de información. |
| 42. | Bosco J, Titano R. Severe Post-COVID-19 dysautonomia: a case report. <i>BMC Infect Dis.</i> 2022 Mar 3;22(1):214. doi: 10.1186/s12879-022-07181-0. | Presentación de un caso |
| 43. | López-Galán E, Montoya-Pedrón A, Sánchez-Hechavarría ME, Muñoz-Bustos ME, Muñoz-Bustos GA. The Relationship between Paresthesia and the Presence of Cardiac Dysautonomia in Patients with Post-COVID-19 Syndrome: A Preliminary Observational Study. <i>Brain Sci.</i> 2023 Jul 20;13(7):1095. doi: 10.3390/brainsci13071095. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 44. | Papadopoulou, Marianna y col. "Disfunción autónoma entrelazada con post-COVID, pero ausente en pacientes que no son post-COVID: un estudio neurofisiológico y neurológico". <i>Avances terapéuticos en trastornos neurológicos</i> 16 (2023): 17562864231180711. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 45. | Seeley, M., et al. "Autonomic Dysfunction is Prevalent in Post-Acute Sequelae of COVID-19 [PASC]." <i>Heart, Lung and Circulation</i> 32 (2023): S327. | Eliminado por no tener el enfoque deseado y falta de información |
| 46. | Khairkar, Nita Wasnik y otros. "Disfunción autonómica cardiovascular en pacientes post-Covid evaluados mediante la prueba de agarre sostenido". (2023). | Eliminado por no tener el enfoque deseado y falta de información |



Apéndice B. Artículos excluidos, debido a que no cumplieron los criterios de inclusión.

| Núm. | Referencia | Motivo de exclusión |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 47. | Tanking, C., et al. "Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic dysfunction following COVID-19 infection: incidence, characteristic and associating factors." <i>European Heart Journal</i> 44.Supplement_2 (2023): ehad655-2768. | Eliminado por no tener el enfoque deseado y falta de información |
| 48. | Mascarenhas, Lorena, <i>et al.</i> "Pruebas autónomas cuantitativas 'tempranas' y 'tardías' después de la recuperación de la enfermedad aguda de COVID-19". <i>Circulación</i> 148. Suppl_1 (2023): A12824-A12824. | Eliminado por falta de información. |
| 49. | Barizien N, Le Guen M, Russel S, Touche P, Huang F, Vallée A. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. <i>Sci Rep.</i> 2021 Jul 7;11(1):14042. doi: 10.1038/s41598-021-93546-5. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 50. | Menezes Junior ADS, Schröder AA, Botelho SM, Resende AL. Cardiac Autonomic Function in Long COVID-19 Using Heart Rate Variability: An Observational Cross-Sectional Study. <i>J Clin Med.</i> 2022 Dec 22;12(1):100. doi: 10.3390/jcm12010100. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 51. | Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. <i>Immunol Res.</i> 2021 Apr;69(2):205-211. doi: 10.1007/s12026-021-09185-5. Epub 2021 Mar 30. Erratum in: <i>Immunol Res.</i> 2021 Apr;69(2):212. doi: 10.1007/s12026-021-09191-7. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |



Revisión

Uso de Apixabán en comparación con Rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con fibrilación atrial no valvular. Revisión sistemática y meta-análisis

Use of apixaban compared with rivaroxaban as prophylaxis of cerebrovascular disease in older adults with nonvalvular atrial fibrillation. Systematic review and meta-analysis

Francisco Javier Cid-Hernández¹ y Juana Rosado-Pérez²

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

² Profesora titular de tiempo completo de la Carrera de QFB, FES Zaragoza, UNAM

RESUMEN

Introducción. Los adultos mayores que padecen fibrilación auricular no valvular (FANV) y presentan un riesgo embólico moderado y alto, requieren tratamiento anticoagulante para disminuir el riesgo de padecer un evento vascular cerebral. Los fármacos más empleados son rivaroxabán y apixabán; sin embargo, la evidencia sobre cuál de los dos es más eficaz y seguro es escasa. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto del apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis para enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con FANV mediante una revisión sistemática y meta-análisis. **Método.** Se realizó una búsqueda de artículos en las plataformas de información científica *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Science direct*, *SciELO* y *Lilacs*; a partir de las siguientes palabras clave "older adults", "atrial fibrillation", "apixaban", "rivaroxaban", "cerebral vascular disease". Se incluyeron estudios observacionales de cohorte publicados hasta marzo de 2024. **Resultados.** Se identificaron 652 artículos, de los cuales 31 cumplieron los criterios de elegibilidad para el análisis cualitativo y 29 para el análisis cuantitativo. Respecto a la efectividad, el riesgo de presentar evento vascular cerebral de tipo isquémico fue menor en los pacientes tratados con apixabán en comparación con los tratados con rivaroxabán (OR: 0.81; IC95%: 0.76-0.86; p: 0.00001). En cuanto al riesgo de sangrado, éste fue menor con el uso de apixabán en comparación con rivaroxabán (OR: 0.57; IC95%: 0.52-0.63; p: 0.00001). **Conclusiones.** Los resultados sugieren que el apixabán a dosis estándar es más eficaz y seguro que rivaroxabán durante periodos mayores a un año.

Palabras clave: Fibrilación auricular no valvular, evento vascular cerebral de tipo isquémico, apixabán, rivaroxabán, efectividad, perfil de seguridad.

ABSTRACT

Introduction. Older adults who suffer from non-valvular atrial fibrillation (NVAf) and have a moderate and high embolic risk require anticoagulant treatment to reduce the risk of suffering a cerebral vascular event. The most commonly used drugs are rivaroxaban and apixaban; However, the evidence on which of the two is more effective and safe is scarce. **Aim.** To present a synthesis of knowledge on the effect of apixaban compared to rivaroxaban as prophylaxis for cerebral vascular disease in older adults with NVAf through a systematic review and meta-analysis. **Method.** A search for articles was carried out on the scientific information platforms *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Science direct*, *SciELO* and *Lilacs*; from the following keywords "older adults", "atrial fibrillation", "apixaban", "rivaroxaban", "cerebral vascular disease". Observational cohort studies published until February 2024 were included. **Results.** 652 articles were identified, of which 31 met the eligibility criteria for qualitative analysis and 29 for quantitative analysis. Regarding effectiveness, the risk of presenting ischemic stroke was lower in patients treated with apixaban compared to those treated with rivaroxaban (OR: 0.81; 95% CI: 0.76-0.86; p: 0.00001). Regarding the risk of bleeding, this was lower with the use of apixaban compared to rivaroxaban (OR: 0.57; 95% CI: 0.52-0.63; p: 0.00001). **Conclusion.** The results suggest that apixaban at standard doses is more effective and safer than rivaroxaban for periods longer than one year.

Keywords: Nonvalvular atrial fibrillation, ischemic stroke, apixaban, rivaroxaban, effectiveness, safety profile.

Correspondencia: Juana Rosado-Pérez
E-mail: juanaropez@yahoo.com.mx
Artículo recibido: 28 de agosto de 2024
Artículo aceptado: 2 de diciembre de 2024

Cid-Hernández FJ y Rosado-Pérez J. Uso de Apixabán en comparación con Rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con fibrilación atrial no valvular. Revisión sistemática y meta-análisis. *CyRS*. 2024; 6(2):45-84 <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2024.6.2.4>



INTRODUCCIÓN

La anticoagulación oral contribuye de manera importante al tratamiento de pacientes diagnosticados con fibrilación auricular no valvular (FANV), la finalidad de su uso es prevenir probables eventos tromboembólicos, como la enfermedad cerebrovascular, cuando existe un riesgo embólico moderado y alto. En este sentido, los nuevos anticoagulantes orales no dependientes de vitamina K o anticoagulantes orales de acción directa presentan mayor efectividad y menos inconvenientes en comparación con la terapia convencional con warfarina, esto es debido a que su farmacocinética permite concentraciones plasmáticas estables para administrar dosis fijas, evitando fluctuaciones en el grado de anticoagulación y disminuyendo la necesidad de monitoreo; aunado a la nula interacción alimentaria y farmacológica. Entre los anticoagulantes orales de acción directa destacan rivaroxabán y apixabán, cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición selectiva, directa y reversible del factor Xa de la coagulación.¹⁻³

En México no existe un consenso respecto al manejo de la anticoagulación en pacientes geriátricos con FANV, las pautas de tratamiento más recientes corresponden a la guía de diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular actualizada en el 2011, en donde recomiendan la anticoagulación con antiagregantes plaquetarios como aspirina o clopidogrel para la prevención de eventos isquémicos en pacientes con FANV. Por su parte, la Guía Norteamericana actualizada en 2019 recomienda el manejo con rivaroxabán y apixabán, entre otros; en tanto, la Guía Europea establece la misma selección de medicamentos, considerando que el cálculo de las dosis se realice con base en la edad y función renal para la toma de apixabán y rivaroxabán, además de valorar el riesgo hemorrágico.^{4,5}

Acorde con lo anterior, las guías internacionales coinciden en el tratamiento profiláctico en pacientes con FANV con anticoagulantes orales de acción directa; no obstante, no emiten recomendaciones con base en el perfil de seguridad de cada medicamento para el tratamiento a nuevos usuarios. En dichas guías las recomendaciones se basan únicamente en el riesgo tromboembólico del puntaje de la CHAD₂DS₂-VASC (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Sex) y el riesgo de sangrado mediante la escala HAS-BLED (Hypertension (hipertensión), Altered hepatic or renal function (alteración de función hepática y/o renal), Stroke (evento vascular cerebral de

tipo isquémico), Bleeding (hemorragia), International Normalised Ratio (INR) lábil, Age (edad), Drugs (fármacos); además de que no cuentan con un criterio específico para la eficacia de anticoagulación en adultos mayores con FANV y sus posibles comorbilidades. Por tal motivo el objetivo del presente trabajo es presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto del apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis para enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con FANV mediante una revisión sistemática y meta-análisis (RS-MA).

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

La RS se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de PRISMA-2009 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (Apéndice A). Se realizó una búsqueda de artículos en las plataformas de información científica PubMed, Web of Science, Scopus, Science Direct, SciELO, Lilacs y en la literatura gris (TESIUNAM); a partir del acrónimo de la pregunta PICO (Población, Intervención, Comparador, Outcome), P: adultos mayores con fibrilación auricular no valvular, I: Apixabán, C: Rivaroxabán, O: Profilaxis de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico.

La estrategia de búsqueda se adecuó para cada plataforma; en el caso de PubMed se utilizaron términos MeSH y conceptos suplementarios estructurados en la estrategia ("Aged" [Mesh] or "old people" or "older people") and ("Auricular fibrillation" [Mesh] or "Auricular fibrillation") and ("apixaban" [Supplementary Concept] OR "eliquis") and ("Rivaroxaban"[Mesh] OR "Xarelto") and (Stroke [Mesh] OR "Cerebrovascular Accident" OR "Brain Vascular Accident" OR "Cerebral stroke"). Para las plataformas Scopus y Science direct se utilizó la estrategia ("Aged" and "Auricular fibrillation") AND "Apixaban" AND "Rivaroxaban" AND "stroke". En Web of Science se adaptó la estrategia al formulario de la plataforma de la siguiente manera: Aged (all fields) AND apixaban (all fields) AND rivaroxaban (all fields) AND stroke (all fields) NOT cancer (all fields) NOT renal (all fields).

Finalmente, en las plataformas latinoamericanas SciELO y Lilacs se utilizó la estrategia ("Adultos mayores" AND "Fibrilación auricular") AND "Apixabán" AND "Ri-

varoxabán” AND “Evento vascular cerebral”) y (“Adultos mayores” AND “Fibrilación auricular”) AND “Apixabán” AND “Rivaroxabán” AND “Eventos tromboembólicos”) respectivamente. Todos los registros de los estudios localizados en las búsquedas se registraron en una base de datos en Excel para realizar la selección de aquellos potencialmente incluíbles en la revisión.

Selección de estudios

Se revisaron los registros por título y resumen de manera independiente por dos revisores (FC-H y JR-P) seleccionando aquellos que cumplieran con los siguientes criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión

(a) estudios de cohorte; (b) estudios con apixabán como intervención o aquellos donde se realizaron comparaciones múltiples entre los anticoagulantes orales de acción directa; (c) estudios publicados en idioma inglés o español; (d) pacientes que cumplieran con criterios para tratamiento con anticoagulantes de acción directa de acuerdo con las guías de manejo internacional; (e) estudios que contaran con características clínico-demográficas de los pacientes en estudio; (f) estudios con riesgo de sangrado moderado o alto (puntaje CHA₂DS₂-VASc); (g) reporte del total de eventos de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico y sangrado durante el tiempo de seguimiento o incidencia anual.

Criterios de exclusión

(a) estudios que únicamente evaluaron el riesgo de sangrado intestinal, adherencia y cese, o cambio al tratamiento; (b) evaluación costo-beneficio; (c) reporte general del efecto de los anticoagulantes de acción directa comparados con warfarina sin especificar los fármacos de interés; (d) efectividad reportada mediante medidas de asociación sin especificar las frecuencias a partir de las cuales se calcularon; (e) estudios que no se pudieran recuperar de texto completo.

Después de la selección por título y resumen se recuperaron los textos completos de los registros incluíbles para verificar el cumplimiento de la totalidad de los criterios.

Extracción de datos

A partir de los artículos de texto completo seleccionados se extrajo la siguiente información: primer apellido del autor principal y año de publicación, población de estudio para la intervención el comparador, frecuencia y porcentaje para dosis estándar y dosis baja, media y desviación estándar del tiempo de seguimiento, media y desviación estándar de la edad de la población, total de eventos de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico (resultado principal) y total de eventos para sangrado mayor, gastrointestinal, intracraneal y otros tipos de sangrado no especificado (resultados secundarios). Para el meta-análisis se extrajo el número de individuos incluidos en cada grupo (intervención, comparador) y el total de eventos de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico y total de eventos para sangrado mayor, gastrointestinal, intracraneal y otros tipos de sangrado no especificado.

Con la finalidad de homogeneizar los datos para el meta-análisis se realizó la conversión de incidencia anual por cada 100 personas a eventos totales durante el tiempo de seguimiento en algunos estudios mediante la fórmula:

$$\text{Eventos} = \left[\frac{\text{Incidencia}}{100} \right] * \text{Población} * \text{tiempo de seguimiento}$$

En el caso de las comorbilidades y las dosis expresadas en porcentaje se utilizó la fórmula:

$$\text{Frecuencia} = \text{porcentaje de pacientes} * \text{población} / 100$$

Para el cálculo de porcentajes a partir de la frecuencia de pacientes se utilizó la fórmula:

$$\text{Porcentaje de pacientes} = \text{Frecuencia} * 100 / \text{Población}$$

Valoración del riesgo de sesgo

Se valoró el riesgo de sesgo de los artículos incluidos mediante la escala Newcastle-Ottawa, en la cual se consideran los siguientes aspectos: (1) representatividad de la cohorte expuesta; (2) selección de la cohorte no expuesta; (3) comprobación de la exposición; (4) demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio; (5) comparabilidad de cohortes.



tes sobre la base del diseño del análisis (primario); (6) comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño del análisis (secundario); (7) evaluación del resultado; (8) tiempo de seguimiento del estudio para aparición de resultados; (9) adecuación del seguimiento de cohortes.^{6,7}

Análisis estadístico

Para estimar la efectividad del tratamiento de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis para enfermedad cerebrovascular de tipo isquémico, sangrado mayor, gastrointestinal, intracraneal y otros tipos de sangrado se realizó un meta-análisis para variables dicotómicas, con un modelo de efectos aleatorios cuya medida de asociación fue el odds ratio (OR).

Debido a la variabilidad de los 29 estudios incluidos en el meta-análisis con respecto a los tiempos de seguimiento y porcentaje de usuarios con ajuste en la dosis debido a cambios en la función renal, así como la falta de especificidad acerca de los eventos ocurridos en los grupos de pacientes con dosis ajustada, se estratificó respecto a la duración del tratamiento como grupo con seguimiento menor a un año (1) y otro con seguimiento mayor a un año (2); posteriormente, se añadió otra estratificación en función del ajuste de la dosis la cual se hace respecto a la función renal, de manera que se generaron grupos de pacientes de la siguiente forma: (a) donde el 100% de los usuarios tuvieron dosis de 10 mg/día de apixabán; (b) los grupos de pacientes que tuvieron un porcentaje de usuarios con dosis de 10 mg/día entre el 71% y 95% (es decir que entre el 29% y 5% requirieron ajuste de dosis) y por último el grupo (c) donde los pacientes que permanecieron con la dosis de 10 mg/día fue entre el 36% y 68% (es decir que se requirió un ajuste de dosis en el 64% al 32% de los usuarios). Conformando en global los grupos **1a**: 100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán y tiempo de seguimiento menor a 1 año, **2a**: 100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán y tiempo de seguimiento mayor a 1 año, **1b**: 71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán y tiempo de seguimiento menor a un año, **2b**: 71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán y tiempo de seguimiento mayor a un año, **1c**: 36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán y tiempo de seguimiento menor a un año, **2c**: 36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán y tiempo de seguimiento mayor a un año (Cuadro 1).

Para la determinación de descriptivos, media y desviación estándar globales para la edad, tiempo de seguimiento y puntaje CHA₂DS₂-VASc se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS)⁹ ver-

sión 28.0.1. El programa *Review Manager* (RevMan)⁸ versión 5.4 se empleó para la realización de los meta-análisis.

RESULTADOS

El total de estudios obtenidos a partir de las estrategias de búsqueda ejecutadas en cada plataforma fue de 652 artículos. Posterior a la eliminación de duplicados se evaluó el título y resumen de 601 artículos; se seleccionaron 64 artículos para revisión de texto completo, de los cuales 31 cumplieron con la totalidad de los criterios de elegibilidad para el análisis cualitativo y 29 para el análisis cuantitativo (Figura 1). Los 33 artículos descartados y el motivo de exclusión de cada uno se enlistan en el Apéndice B.

Características de los estudios incluidos

El tamaño de la muestra de los treinta y un estudios observacionales de cohorte incluidos en la RS corresponden a un total de 1,010,608 adultos mayores medicados; 485,446 tratados con apixabán y 525,162 con rivaroxabán, los tamaños de muestra de los estudios variaron desde 93 hasta 87,895 y de 97 hasta 100,361 para los grupos de apixabán y rivaroxabán, respectivamente. Las dosis más frecuentes para apixabán fueron de 2.5, 5 y 20 mg; en tanto, las dosis de rivaroxabán fueron de 10, 15 y 20 mg. La edad promedio de los participantes fue 74.4 ± 5.8 años en ambos tratamientos, mientras que el tiempo de seguimiento en días fue de 310 ± 125 para apixabán y 398 ± 193 para rivaroxabán. En ambos casos se observa que en algunos estudios solo se reportan 730, 789, y 1,277 días^{27,34,35} como tiempo total de seguimiento sin especificar la media o punto final de seguimiento para cada medicamento, por lo cual no fueron incluidos para el cálculo de la media de la distribución muestral (Cuadro 2).

Eficacia

Para la evaluación de la eficacia de los fármacos se consideró la profilaxis de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico (EVC-I), y se realizó el análisis clasificando las dosis como "baja" y "alta". En 28 estudios^{10-27,29-37,39,40} con una población de 455,167 usuarios de apixabán se observó que 134,524 (29.6%) se trataron con dosis baja y 320,643 (70.4%) con dosis estándar; mientras que, para rivaroxabán la población fue de 451,166 usuarios de los cuales 136,938 (30.4%) fueron tratados con dosis baja y 314,228 (69.6%) con dosis estándar. En los 3 estudios restantes no se reportó el

Cuadro 1. Conformación de subgrupos para análisis estadístico

| Tiempo de seguimiento | Porcentaje de usuarios con dosis de 10 mg/día durante todo el tiempo de seguimiento | Porcentaje de usuarios con dosis ajustada debido a cambios en la función renal | Subgrupo |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Menor a un año (1) | 100% (a) | 0% | 1a |
| | 71 al 95% (b) | 5 al 29% | 1b |
| | 36 al 68% (c) | 32 al 64% | 1c |
| Mayor a un año (2) | 100% (a) | 0% | 2a |
| | 71 al 95% (b) | 5 al 29% | 2b |
| | 36 al 68% (c) | 32 al 64% | 2c |

porcentaje de usuarios de dosis bajas o estándar.^{28,38,40} El total de eventos EVC-I fue de 10,794 para los usuarios de apixabán y de 12,116 para los usuarios de rivaroxabán, tal como se aprecia en el Cuadro 2.

Perfil de seguridad

Para evaluar la seguridad se consideraron los eventos de sangrado mayor como efecto adverso. En 23 estudios se reportaron 10,235 eventos de sangrado entre los usuarios de apixabán y 19,876 en los usuarios de rivaroxabán.^{10-19,22-24,26-35} En cuanto al tipo de sangrado, 17 estudios reportaron 4,057 eventos de sangrado gastrointestinal para los usuarios apixabán y 10,475 para rivaroxabán.^{10-23,25,26,28} Otro conjunto de 16 estudios reportó 1,715 casos de sangrado intracraneal para usuarios de apixabán y 2,343 para usuarios de rivaroxabán.^{10-20,27} Otros 12 estudios reportaron otros tipos de sangrado, observándose 2,871 casos en el grupo tratado con apixabán y 6,606 en el tratado con rivaroxabán (Cuadro 2).^{10-17,20,21,24,25}

Riesgo de sesgo

De manera general el riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios resultó ser bajo, considerándose de buena calidad, a excepción de dos estudios con calidad regular debido a que las cohortes se tomaron a partir de la comparación con warfarina y no presentaron un desenlace secundario (Cuadro 3).^{37,39}

Análisis cuantitativo (meta-análisis)

Efecto de apixabán y rivaroxabán sobre la EVC-I

Para la evaluación de la efectividad de apixabán en

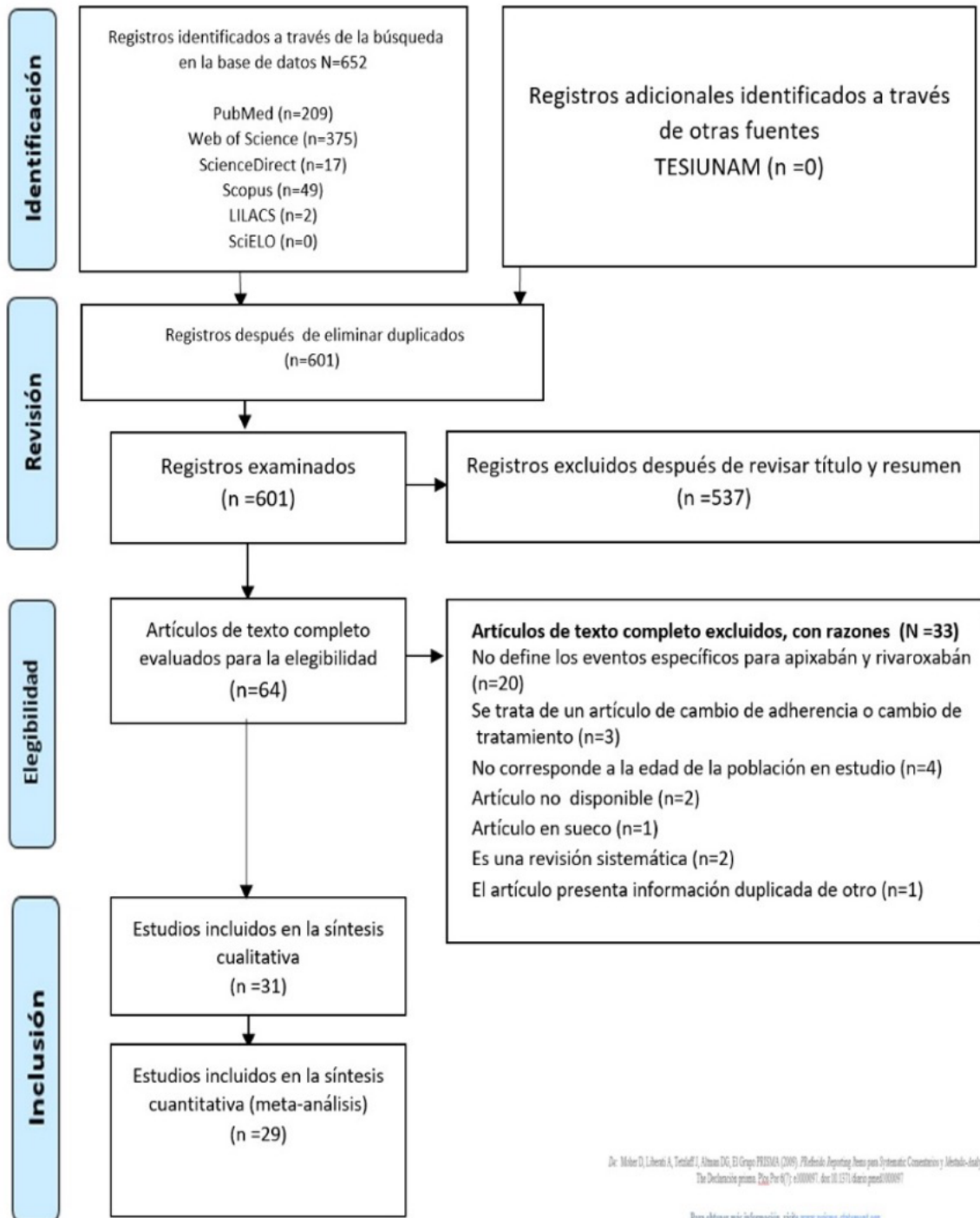
comparación con rivaroxabán se analizaron 29 estudios,^{10-27,29-37,39,40} observándose que el riesgo de presentar EVC-I por parte de los usuarios de apixabán es menor que aquellos medicados con rivaroxabán (OR=0.81; IC_{95%}: 0.76-0.86; p: 0.00001) (Figura 2). Para el análisis diferenciado se realizó la estratificación descrita en el apartado de análisis estadístico (1a, 2a, 1b, 2b, 3a, 3b) encontrando que para el subgrupo 1a no existe diferencia en la incidencia de EVC-I para cada fármaco (OR= 1.14; IC_{95%} 0.93-1.39 p: 0.2),^{20,21,24,26,36} mientras que para el subgrupo 2a se observó un menor riesgo de EVC-I para los usuarios de apixabán (OR=0.64; IC_{95%} 0.47-0.87 p:0.004).^{32,33,40} Se observó un resultado similar para los 1b y 2b reportando un OR=0.78 (IC_{95%} 0.72-0.85 p: 0.00001) 10,12,19,30,32,33,37,40 y OR=0.91 (IC_{95%} 0.72-1.16 p: 0.45)^{27,31,34,39} respectivamente; para el subgrupo 1c se obtuvo un OR=0.72 (IC_{95%} 0.65-0.81 p:0.00001)^{11,13,16-18,22,23,25,29} y para el 2c con OR= 0.79 (IC_{95%} 0.70-0.90 p: 0.0005) ^{14,15,23} (Cuadro 4).

Efecto de apixabán y rivaroxabán sobre la incidencia de sangrado

Para evaluar el efecto de los fármacos sobre la incidencia de sangrado se meta-analizaron 22 artículos que reportaron eventos para sangrado mayor,^{10-19,22-24,26,27,29-35} 16 para sangrado gastrointestinal,^{10-23,25,26} 15 para sangrado intracraneal¹⁰⁻²⁴ y 12 para otros tipos de sangrado^{10-17,20,21,24,25} (Cuadro 5). Para un análisis más detallado, se estratificó la población bajo los mismos parámetros que para el desenlace principal; sin embargo, para el sangrado gastrointestinal, intracraneal y otros tipos, algunos subgrupos fueron omitidos ya que no reunieron el mínimo de datos necesarios para el análisis cuantitativo.



Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2009



Cuadro 2. Uso de apixabán contra rivaroxabán para prevención de enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con fibrilación auricular

| Autores (año) | Intervención/comparador | Población | Dosis | Frecuencia (%) | Tiempo de seguimiento | Edad en años | Eventos | Tipo de sangrado | Frecuencia | |
|------------------------------------------------|-------------------------|-----------|------------|----------------|-----------------------|--------------|---------|------------------|------------------|------|
| Amin <i>et al.</i> (2020) ¹⁰ | Apixabán | 38820 | 2.5 y 5 mg | 10598 (27) | 145±133 | 79±7 | 753 | Mayor | 868 | |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 416 |
| | | | | | | | | | Intracraneal | 121 |
| | Rivaroxabán | 38820 | 10 mg | 28222 (72) | 182±176 | 78±7 | 982 | Otros | 375 | |
| | | | | | | | | | Mayor | 2506 |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 1367 |
| | | | 20 mg | 24806 (64) | | | | Intracraneal | 277 | |
| | | | | | | | | Otros | 1056 | |
| Deitelzweig <i>et al.</i> (2019) ¹¹ | Apixabán | 18558 | 2.5 y 5 mg | 9465 (51) | 210±187 | 85±4 | 184 | Mayor | 540 | |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 274 |
| | | | | | | | | | Intracraneal | 82 |
| | Rivaroxabán | 18558 | 10 mg | 9093 (49) | 252±238 | 85±4 | 283 | Otros | 218 | |
| | | | | | | | | | Mayor | 1512 |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 857 |
| | | | 20 mg | 9093 (49) | | | | Intracraneal | 173 | |
| | | | | | | | | Otros | 612 | |
| Amin <i>et al.</i> (2019) ¹² | Apixabán | 87895 | 2.5 y 5 mg | 25490 (29) | 230±211 | 78±7 | 586 | Mayor | 1839 | |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 886 |
| | | | | | | | | | Intracraneal | 245 |
| | Rivaroxabán | 100361 | 10 mg | 62405 (71) | 276±266 | 78±7 | 917 | Otros | 808 | |
| | | | | | | | | | Mayor | 3978 |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 2228 |
| | | | 20 mg | 58186 (66) | | | | Intracraneal | 429 | |
| | | | | | | | | Otros | 1640 | |

Cuadro 2. Uso de apixabán contra rivaroxabán para prevención de enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con fibrilación auricular

| Autores (año) | Intervención/comparador | Población | Dosis | Frecuencia (%) | Tiempo de seguimiento | Edad en años | Eventos | Tipo de sangrado | Frecuencia |
|--------------------------------------------|-------------------------|-----------|------------|----------------|-----------------------|--------------|--------------|------------------|------------|
| Gupta <i>et al.</i> (2019) ¹³ | Apixabán | 7607 | 2.5 y 5 mg | 2366 (31) | 319±289 | 76±9 | 82 | Mayor | 239 |
| | | | 10 mg | 5241 (68) | | | | Gastrointestinal | 161 |
| | | | | | | | | Intracraneal | 40 |
| | Rivaroxabán | 8226 | 10 y 15 mg | 2048 (25) | 339±304 | 76±9 | 252 | Otros | 41 |
| | | | 20 mg | 6178 (75) | | | | Mayor | 408 |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | 301 |
| Chan <i>et al.</i> (2019) ¹⁴ | Apixabán | 9952 | 2.5 y 5 mg | 6369 (64) | 487 | 75±11 | 217 | Mayor | 104 |
| | | | 10 mg | 3583 (36) | | | | Gastrointestinal | 35 |
| | | | | | | | | Intracraneal | 55 |
| | Rivaroxabán | 33022 | 10 y 15 mg | 31041 (94) | 487 | 75±11 | 955 | Otros | 14 |
| | | | 20 mg | 1981 (6) | | | | Mayor | 643 |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | 330 |
| Navarro <i>et al.</i> (2019) ¹⁵ | Apixabán | 956 | 2.5 y 5 mg | 348 (36) | 614±222 | 77±9 | 31 | Mayor | 42 |
| | | | 10 mg | 608 (64) | | | | Gastrointestinal | 21 |
| | | | | | | | | Intracraneal | 4 |
| | Rivaroxabán | 1023 | 10 y 15 mg | 235 (23) | 614±222 | 76±9 | 31 | Otros | 17 |
| | | | 20 mg | 788 (77) | | | | Mayor | 62 |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | 33 |
| | | | | | | | Intracraneal | 7 | |
| | | | | | | | Otros | 22 | |

Cuadro 2. Uso de apixabán contra rivaroxabán para prevención de enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con fibrilación auricular

| Autores (año) | Intervención/comparador | Población | Dosis | Frecuencia (%) | Tiempo de seguimiento | Edad en años | Eventos | Tipo de sangrado | Frecuencia | |
|-----------------------------------------|-------------------------|-----------|------------|----------------|-----------------------|--------------|---------|------------------|------------------|------|
| Lip <i>et al.</i> (2018) ¹⁶ | Apixabán | 62619 | 2.5 y 5 mg | 31310 (50) | 200 | 74 | 444 | Mayor | 1167 | |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 585 |
| | | | | | | | | | Intracraneal | 167 |
| | Rivaroxabán | 62619 | 10 mg | 31310 (50) | 247 | 74 | 622 | Otros | 485 | |
| | | | | | | | | | Mayor | 2386 |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 1345 |
| | | | 20 mg | 45148 (72) | | | | Intracraneal | 250 | |
| | | | | | | | | Otros | 978 | |
| Lip <i>et al.</i> (2021) ¹⁷ | Apixabán | 35780 | 2.5 y 5 mg | 17977 (50) | 213 | 84±6 | 367 | Mayor | 1029 | |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 499 |
| | | | | | | | | | Intracraneal | 142 |
| | Rivaroxabán | 42228 | 10 mg | 17783 (50) | 213 | 84±6 | 520 | Otros | 450 | |
| | | | | | | | | | Mayor | 2142 |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 1206 |
| | | | 20 mg | 20692 (49) | | | | Intracraneal | 209 | |
| | | | | | | | | Otros | 914 | |
| Bang <i>et al.</i> (2020) ¹⁸ | Apixabán | 10548 | 2.5 y 5 mg | 5274 (50) | 149 | 72 | 419 | Mayor | 432 | |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 188 |
| | | | | | | | | | Intracraneal | 76 |
| | Rivaroxabán | 17779 | 10 mg | 5274 (50) | 149 | 72 | 700 | Otros | NR | |
| | | | | | | | | | Mayor | 927 |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 432 |
| | | | 20 mg | 8889 (50) | | | | Intracraneal | 140 | |
| | | | | | | | | Otros | NR | |



Cuadro 2. Uso de apixabán contra rivaroxabán para prevención de enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con fibrilación auricular

| Autores (año) | Intervención/ comparador | Población | Dosis | Frecuencia (%) | Tiempo de seguimiento | Edad en años | Eventos | Tipo de sangrado | Frecuencia |
|-------------------------------------------------|-----------------------------|-----------|-------------|----------------|--------------------------|--------------|--------------|---------------------|------------|
| Yao <i>et al.</i> (2016) ¹⁹ | Apixabán | 7695 | 2.5 y 5 mg | 1393 (18) | 182±219 | 73±22 | 102 | Mayor | 179 |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | 137 |
| | | | | | | | | Intracraneal | 22 |
| | Rivaroxabán | 16175 | 10 mg | 6302 (81) | 219±255 | 72±21 | 204 | Otros | NR |
| | | | | | | | | Mayor | 653 |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | 527 |
| | | 20 mg | 6041 (79) | | | | Intracraneal | 71 | |
| | | | | | | | Otros | NR | |
| Hernandez <i>et al.</i> (2017) ²⁰ | Apixabán | 2358 | 2.5 y 5 mg | | 185±140 | 77±9 | 4 | Mayor | NR |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | 1 |
| | | | | | | | | Intracraneal | 0 |
| | Rivaroxabán | 5139 | 10 mg | 2358 (100) | 255±181 | 76±9 | 8 | Otros | 4 |
| | | | | | | | | Mayor | NR |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | 6 |
| | | 20 mg | 5139 (100) | | | | Intracraneal | 1 | |
| | | | | | | | Otros | 13 | |
| Fralick <i>et al.</i> (2020) ²¹ | Apixabán | 39351 | 2.5 y 5 mg | 0 | 288±298 | 69±10 | 198 | Mayor | NR |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | 291 |
| | | | | | | | | Intracraneal | 113 |
| | Rivaroxabán | 39351 | 10 mg | 39351 (100) | 291±324 | 69±11 | 232 | Otros | 96 |
| | | | | | | | | Mayor | NR |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | 561 |
| | | 20 mg | 39351 (100) | | | | Intracraneal | 124 | |
| | | | | | | | Otros | 165 | |

Cuadro 2. Uso de apixabán contra rivaroxabán para prevención de enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con fibrilación auricular

| Autores (año) | Intervención/comparador | Población | Dosis | Frecuencia (%) | Tiempo de seguimiento | Edad en años | Eventos | Tipo de sangrado | Frecuencia |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------|------------|----------------|-----------------------|--------------|--------------|------------------|------------|
| Halvorsen et al. (2021) ²² | Apixabán | 55581 | 2.5 y 5 mg | 18342 (33) | 337±181 | 75±22 | 883 | Mayor | 1583 |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | 328 |
| | | | | | | | | Intracraneal | 645 |
| | Rivaroxabán | 30599 | 10 mg | 37239 (67) | 337±181 | 75±22 | 614 | Otros | NR |
| | | | | | | | | Mayor | 1576 |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | 679 |
| | | 20 mg | 21725 (71) | | | | Intracraneal | 292 | |
| | | | | | | | Otros | NR | |
| Martinez et al. (2018) ²³ | Apixabán | 1392 | 2.5 y 5 mg | 781 (56) | 347±161 | 86±20 | 24 | Mayor | 44 |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | 33 |
| | | | | | | | | Intracraneal | 5 |
| | Rivaroxabán | 2635 | 10 mg | 611 (44) | 502±199 | 85±25 | 60 | Otros | NR |
| | | | | | | | | Mayor | 107 |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | 92 |
| | | 20 mg | 606 (44) | | | | Intracraneal | 6 | |
| | | | | | | | | NR | |
| Larsen et al. (2016) ²⁴ | Apixabán | 6349 | 2.5 y 5 mg | 0 | 328 | 71±21 | 225 | Mayor | 109 |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | NR |
| | | | | | | | | Intracraneal | 18 |
| | Rivaroxabán | 7192 | 10 mg | 6349 (100) | 693 | 72±21 | 201 | Otros | 143 |
| | | | | | | | | Mayor | 200 |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | NR |
| | | 20 mg | 7192 (100) | | | | Intracraneal | 23 | |
| | | | | | | | | 252 | |



Cuadro 2. Uso de apixabán contra rivaroxabán para prevención de enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con fibrilación auricular

| Autores (año) | Intervención/comparador | Población | Dosis | Frecuencia (%) | Tiempo de seguimiento | Edad en años | Eventos | Tipo de sangrado | Frecuencia |
|-----------------------------------------------|-------------------------|-----------|------------------|----------------|-----------------------|--------------|---------|------------------|------------|
| Yang <i>et al.</i> (2020) ²⁵ | Apixabán | 1864 | 2.5 y 5 mg | 675 (36) | 178±139 | 77±8 | 106 | Mayor | NR |
| | | | Gastrointestinal | 64 | | | | | |
| | | | Intracraneal | NR | | | | | |
| | Rivaroxabán | 4035 | 10 mg | 1189 (63) | 256±178 | 76±8 | 281 | Otros | 219 |
| | | | Mayor | NR | | | | | |
| | | | Gastrointestinal | 314 | | | | | |
| | | | | | | | | Intracraneal | NR |
| | | | | | | | | Otros | 814 |
| Mueller <i>et al.</i> (2019) ²⁶ | Apixabán | 6200 | 2.5 y 5 mg | 0 | 201±99 | 74±11 | 160 | Mayor | 104 |
| | | | Gastrointestinal | 69 | | | | | |
| | | | Intracraneal | NR | | | | | |
| | Rivaroxabán | 7265 | 10 mg | 6200 (100) | 271±142 | 75±11 | 152 | Otros | NR |
| | | | Mayor | 241 | | | | | |
| | | | Gastrointestinal | 138 | | | | | |
| | | | | | | | | Intracraneal | NR |
| | | | | | | | | NR | NR |
| Noseworthy <i>et al.</i> (2016) ²⁷ | Apixabán | 6565 | 2.5 y 5 mg | 1201 (18) | 789 | 73±20 | 79 | Mayor | 132 |
| | | | Gastrointestinal | NR | | | | | |
| | | | Intracraneal | 16 | | | | | |
| | Rivaroxabán | 6565 | 10 mg | 5364 (81) | 789 | 73±22 | 67 | Otros | NR |
| | | | Mayor | 299 | | | | | |
| | | | Gastrointestinal | NR | | | | | |
| | | | | | | | | Intracraneal | 28 |
| | | | | | | | | NR | NR |

Cuadro 2. Uso de apixabán contra rivaroxabán para prevención de enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con fibrilación auricular

| Autores (año) | Intervención/comparador | Población | Dosis | Frecuencia (%) | Tiempo de seguimiento | Edad en años | Eventos | Tipo de sangrado | Frecuencia | |
|-----------------------------------------------|-------------------------|-----------|------------|----------------|-----------------------|--------------|--------------|------------------|------------------|------|
| Briasoulis <i>et al.</i> (2021) ²⁸ | Apixabán | 62619 | 2.5 y 5 mg | 31310 (50) | 200 | 74 | 444 | Mayor | 1167 | |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 585 |
| | | | | | | | | | Intracraneal | 167 |
| | Rivaroxabán | 62619 | 10 mg | 31310 (50) | 247 | 74 | 622 | Otros | 485 | |
| | | | | | | | | | Mayor | 2386 |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 1345 |
| | | | 20 mg | 45148 (72) | | | Intracraneal | 250 | | |
| | | | | | | | | 978 | | |
| Lip <i>et al.</i> (2021) ¹⁷ | Apixabán | 35780 | 2.5 y 5 mg | 17977 (50) | 213 | 84±6 | 367 | Mayor | 1029 | |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 499 |
| | | | | | | | | | Intracraneal | 142 |
| | Rivaroxabán | 42228 | 10 mg | 17783 (50) | 213 | 84±6 | 520 | Otros | 450 | |
| | | | | | | | | | Mayor | 2142 |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 1206 |
| | | | 20 mg | 20692 (49) | | | Intracraneal | 209 | | |
| | | | | | | | | 914 | | |
| Bang <i>et al.</i> (2020) ¹⁸ | Apixabán | 6052 | 2.5 y 5 mg | | 464 | 67 | 32 | Mayor | 99 | |
| | | | | | | | | DNE | Gastrointestinal | 68 |
| | | | | | | | | | Intracraneal | NR |
| | Rivaroxabán | 4309 | 10 mg | | 547 | 67 | 26 | Otros | NR | |
| | | | | | | | | | Mayor | 91 |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | 59 |
| | | | 20 mg | | | | Intracraneal | NR | | |
| | | | | | | | | NR | | |

Cuadro 2. Uso de apixabán contra rivaroxabán para prevención de enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con fibrilación auricular

| Autores (año) | Intervención/comparador | Población | Dosis | Frecuencia (%) | Tiempo de seguimiento | Edad en años | Eventos | Tipo de sangrado | Frecuencia |
|------------------------------------------------|-------------------------|-----------|------------------|----------------|-----------------------|--------------|---------|------------------|------------|
| Alcusky <i>et al.</i> (2020) ²⁹ | Apixabán | 4309 | 10 y 15 mg | DNE | 547 | 67 | 26 | Mayor | 91 |
| | | | Gastrointestinal | | | | | 59 | |
| | | | Intracraneal | | | | | NR | |
| | Rivaroxabán | 2881 | 20 mg | 1449 (50) | 161±93 | 84±23 | 30 | Otros | NR |
| | | | Mayor | | | | | 78 | |
| | | | Gastrointestinal | | | | | NR | |
| | | | | | | | | Intracraneal | NR |
| Deitelzweig <i>et al.</i> (2017) ³⁰ | Apixabán | 6810 | 2.5 y 5 mg | 1362 (20) | 216 | 77±8 | 163 | Mayor | 1117 |
| | | | Gastrointestinal | | | | | NR | |
| | | | Intracraneal | | | | | NR | |
| | Rivaroxabán | 6810 | 10 mg | 2043 (30) | 214 | 77±8 | 225 | Otros | NR |
| | | | Mayor | | | | | 1103 | |
| | | | Gastrointestinal | | | | | NR | |
| | | | | | | | | Intracraneal | NR |
| Rutherford <i>et al.</i> (2020) ³¹ | Apixabán | 8514 | 2.5 y 5 mg | 1984 (23) | 380 | 73±12 | 316 | Mayor | 189 |
| | | | Gastrointestinal | | | | | NR | |
| | | | Intracraneal | | | | | NR | |
| | Rivaroxabán | 8115 | 10 mg | 2077 (24) | 551 | 73±11 | 388 | Otros | NR |
| | | | Mayor | | | | | 313 | |
| | | | Gastrointestinal | | | | | NR | |
| | | | | | | | | Intracraneal | NR |
| | | | | | | | | Intracraneal | NR |

Cuadro 2. Uso de apixabán contra rivaroxabán para prevención de enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con fibrilación auricular

| Autores (año) | Intervención/comparador | Población | Dosis | Frecuencia (%) | Tiempo de seguimiento | Edad en años | Eventos | Tipo de sangrado | Frecuencia |
|----------------------------------------|-------------------------|-----------|------------|----------------|-----------------------|--------------|-----------|------------------|------------|
| Rutherford et al. (2022) ³² | Apixabán | 7631 | 2.5 y 5 mg | 0 | 386 | 67 | 293 | Mayor | 215 |
| | | | 10 mg | 7631 (100) | | | | Gastrointestinal | NR |
| | | | | | | | | Intracraneal | NR |
| | Rivaroxabán | 3630 | 10 y 15 mg | 0 | 578 | 67 | 204 | Otros | NR |
| | | | 20 mg | 3630 (100) | | | | Mayor | 166 |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | NR |
| Villines et al. (2019) ³³ | Apixabán | 4802 | 2.5 y 5 mg | 0 | 488±382 | 70±10 | 17 | Mayor | 58 |
| | | | 10 mg | 4802 (100) | | | | Gastrointestinal | NR |
| | | | | | | | | Intracraneal | NR |
| | Rivaroxabán | 12763 | 10 y 15 mg | 0 | 625±512 | 71±10 | 100 | Otros | NR |
| | | | 20 mg | 12763 (100) | | | | Mayor | 323 |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | NR |
| Bonde et al. (2020) ³⁴ | Apixabán | 1574 | 2.5 y 5 mg | 205 (13) | 730 | 69±20 | 77 | Mayor | 68 |
| | | | 10 mg | | | | | Gastrointestinal | NR |
| | | | | | | | | 1369 (87) | NR |
| | Rivaroxabán | 1574 | 10 y 15 mg | 205 (13) | 730 | 70±20 | 51 | Otros | NR |
| | | | 20 mg | | | | | Mayor | 63 |
| | | | | | | | | Gastrointestinal | NR |
| | | | | | | | 1369 (87) | NR | |
| | | | | | | | | NR | |



Cuadro 2. Uso de apixabán contra rivaroxabán para prevención de enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con fibrilación auricular

| Autores (año) | Intervención/ comparador | Población | Dosis | Frecuencia (%) | Tiempo de seguimiento | Edad en años | Eventos | Tipo de sangrado | Frecuencia | |
|-------------------------------------------------|-----------------------------|-----------|------------|----------------|--------------------------|--------------|---------|---------------------|------------------|----|
| Jurin <i>et al.</i> (2020) ³⁵ | Apixabán | 3676 | 2.5 y 5 mg | 0 | 212 | 72±9 | 121 | Mayor | NR | |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | NR |
| | | | | | | | | | Intracraneal | NR |
| | Rivaroxabán | 3676 | 10 mg | 3676 (100) | 201 | 72±10 | 94 | Otros | NR | |
| | | | | | | | | | Mayor | NR |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | NR |
| | | | 20 mg | 3676 (100) | | | | Intracraneal | NR | |
| | | | | | | | | Otros | NR | |
| Andersson <i>et al.</i> (2018) ³⁶ | Apixabán | 325 | 2.5 y 5 mg | 16 (5) | 314±111 | 75±9 | 5 | Mayor | NR | |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | NR |
| | | | | | | | | | Intracraneal | NR |
| | Rivaroxabán | 548 | 10 mg | 309 (95) | 314±111 | 75±9 | 5 | Otros | NR | |
| | | | | | | | | | Mayor | NR |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | NR |
| | | | 20 mg | 427 (78) | | | | Intracraneal | NR | |
| | | | | | | | | Otros | NR | |
| Kohsaka <i>et al.</i> (2020) ³⁸ | Apixabán | 22757 | 2.5 y 5 mg | DNE | 396±412 | 76±11 | 4757 | Mayor | NR | |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | NR |
| | | | | | | | | | Intracraneal | NR |
| | Rivaroxabán | 17481 | 10 mg | | 415±471 | 76±7 | 3696 | Otros | NR | |
| | | | | | | | | | Mayor | NR |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | NR |
| | | | 20 mg | | | | | Intracraneal | NR | |
| | | | | | | | | Otros | NR | |

Cuadro 2. Uso de apixabán contra rivaroxabán para prevención de enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con fibrilación auricular

| Autores (año) | Intervención/comparador | Población | Dosis | Frecuencia (%) | Tiempo de seguimiento | Edad en años | Eventos | Tipo de sangrado | Frecuencia | |
|-------------------------------------------|-------------------------|-----------|------------|----------------|-----------------------|--------------|---------|------------------|------------------|----|
| Lutsey <i>et al.</i> (2019) ³⁹ | Apixabán | 16234 | 2.5 y 5 mg | 3003 (18) | 484±404 | 70±12 | 98 | Mayor | NR | |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | NR |
| | | | | | | | | | Intracraneal | NR |
| | Rivaroxabán | 16234 | 10 mg | 13231 (81) | 484±404 | 69±11 | 175 | Otros | NR | |
| | | | | | | | | | Mayor | NR |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | NR |
| | | | 20 mg | 11916 (73) | | | | Intracraneal | NR | |
| | | | | | | | | Otros | NR | |
| Lip <i>et al.</i> (2017) ⁴⁰ | Apixabán | 1470 | 2.5 y 5 mg | | 401±255 | 67±19 | 14 | Mayor | NR | |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | NR |
| | | | | | | | | | Intracraneal | NR |
| | Rivaroxabán | 1604 | 10 mg | 1470(100) | 949±584 | 67±19 | 16 | Otros | NR | |
| | | | | | | | | | Mayor | NR |
| | | | | | | | | | Gastrointestinal | NR |
| | | | 20 mg | 1604(100) | | | | Intracraneal | NR | |
| | | | | | | | | Otros | NR | |

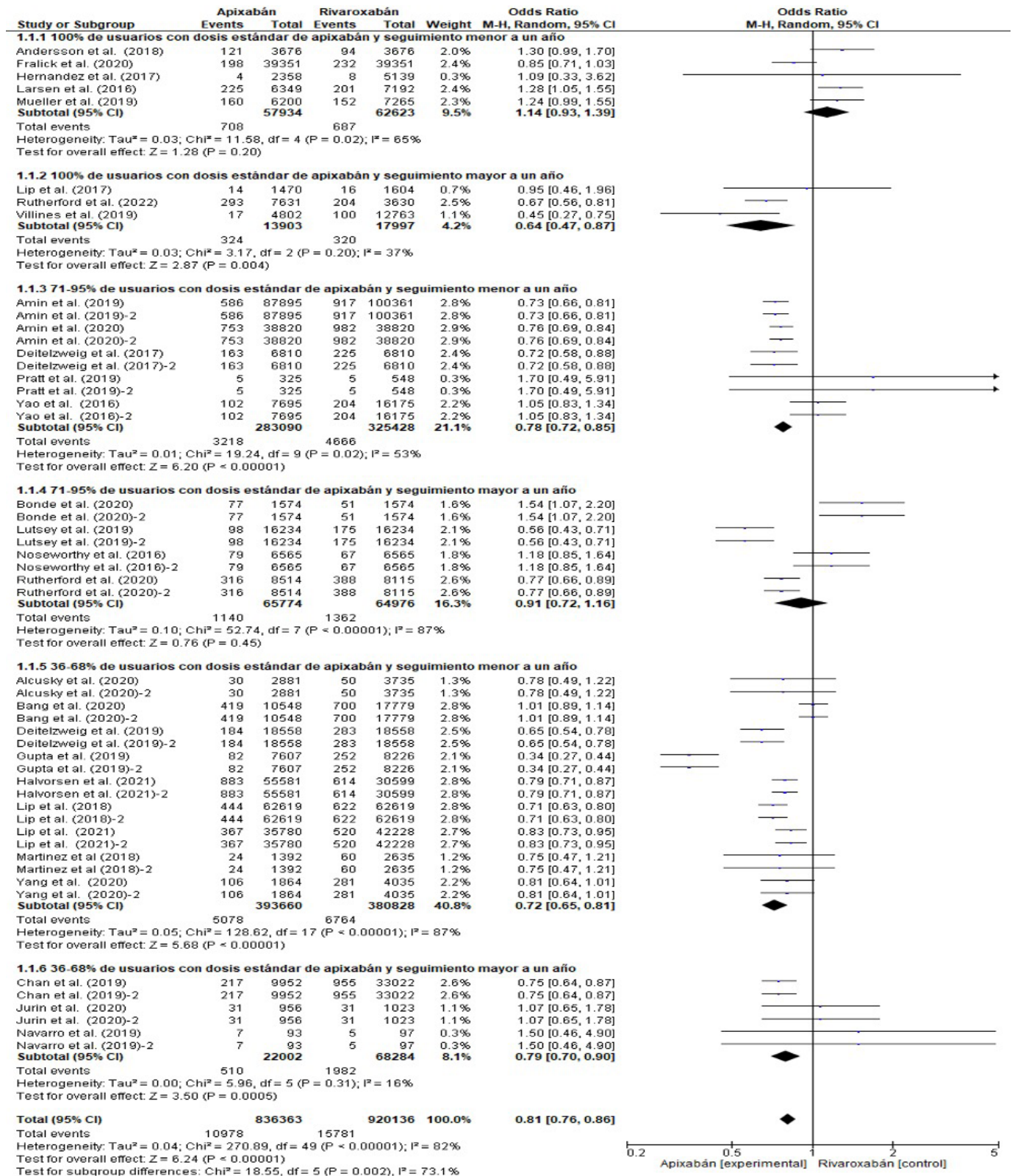
Los datos se reportan como media ± desviación estándar; frecuencia (%)
 DE: Desviación estándar; NR: No reportado; DNE: Diferencia no especificada

Cuadro 3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos, de acuerdo con la escala de Newcastle-Ottawa

| Autor (año) | Selección | | | | Compatibilidad | | Resultado | | | Total |
|------------------------------------------------|-----------|---|---|---|----------------|---|-----------|---|---|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | |
| Pregunta | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | |
| Alcusky <i>et al.</i> (2020) ²⁹ | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Amin <i>et al.</i> (2019) ¹² | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Amin <i>et al.</i> (2020) ¹⁰ | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Andersson <i>et al.</i> (2018) ³⁶ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Bang <i>et al.</i> (2020) ¹⁸ | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Bonde <i>et al.</i> (2020) ³⁴ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Briasoulis <i>et al.</i> (2021) ²⁸ | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Chan <i>et al.</i> (2019) ¹⁴ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Deitelzweig <i>et al.</i> (2017) ³⁰ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Deitelzweig <i>et al.</i> (2019) ¹¹ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Fralick <i>et al.</i> (2020) ²¹ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Gupta <i>et al.</i> (2019) ¹³ | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Halvorsen <i>et al.</i> (2021) ²² | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Hernandez <i>et al.</i> (2017) ²⁰ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Jurin <i>et al.</i> (2020) ²⁵ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Kohsaka <i>et al.</i> (2019) ³⁸ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Larsen <i>et al.</i> (2016) ²⁴ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Lip <i>et al.</i> (2017) ⁴⁰ | 1 | | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 7 |
| Lip <i>et al.</i> (2018) ¹⁶ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Lip <i>et al.</i> (2021) ¹⁷ | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Lutsey <i>et al.</i> (2019) ³⁹ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Martinez <i>et al.</i> (2018) ²³ | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Mueller <i>et al.</i> (2019) ²⁶ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Navarro <i>et al.</i> (2019) ¹⁵ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Noseworthy <i>et al.</i> (2016) ²⁷ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Pratt <i>et al.</i> (2019) ³⁷ | 1 | | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 7 |
| Rutherford <i>et al.</i> (2020) ³¹ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Rutherford <i>et al.</i> (2022) ³² | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Villines <i>et al.</i> (2019) ³³ | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Yang <i>et al.</i> (2020) ²⁵ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Yao <i>et al.</i> (2016) ¹⁹ | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |

1: Representatividad de la cohorte expuesta; 2: Selección de la cohorte no expuesta; 3: Comprobación de la exposición. 4: Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio; 5: Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño del análisis (primario); 6: Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño del análisis (secundario); 7: Evaluación del resultado; 8: ¿El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran los resultados?; 9: Adecuación del seguimiento de cohortes.

Figura 2. Efecto de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con FANV.



Cuadro 4. Análisis de subgrupos para la evaluación de la efectividad de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis para enfermedad vascular cerebral

| Subgrupo | Estudios | Efecto | OR | IC _{95%} | p | I ² | p(I ²) |
|----------------------------------------------------------------------|----------|--------|------|-------------------|---------|----------------|--------------------|
| 100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1a) | 5 | 9.5% | 1.14 | 0.93-1.39 | 0.2 | 65% | 0.02 |
| 100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (>1 año) (2a) | 3 | 4.2% | 0.64 | 0.47-0.87 | 0.004 | 37% | 0.2 |
| 71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1b) | 5 | 21.1% | 0.78 | 0.72-0.85 | 0.00001 | 53% | 0.02 |
| 71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (> 1 año) (2b) | 4 | 16.3% | 0.91 | 0.72-1.16 | 0.45 | 87% | 0.00001 |
| 36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1c) | 9 | 40.8% | 0.72 | 0.65-0.81 | 0.00001 | 87% | 0.00001 |
| 36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (> 1 año) (2c) | 3 | 8.1% | 0.79 | 0.70-0.90 | 0.0005 | 16% | 0.31 |
| Global | 29 | 100% | 0.81 | 0.76-0.86 | 0.00001 | 82% | 0.00001 |

OR: Odds Ratio. IC_{95%}: Intervalo de confianza al 95%. p significancia estadística. I²: Heterogeneidad.

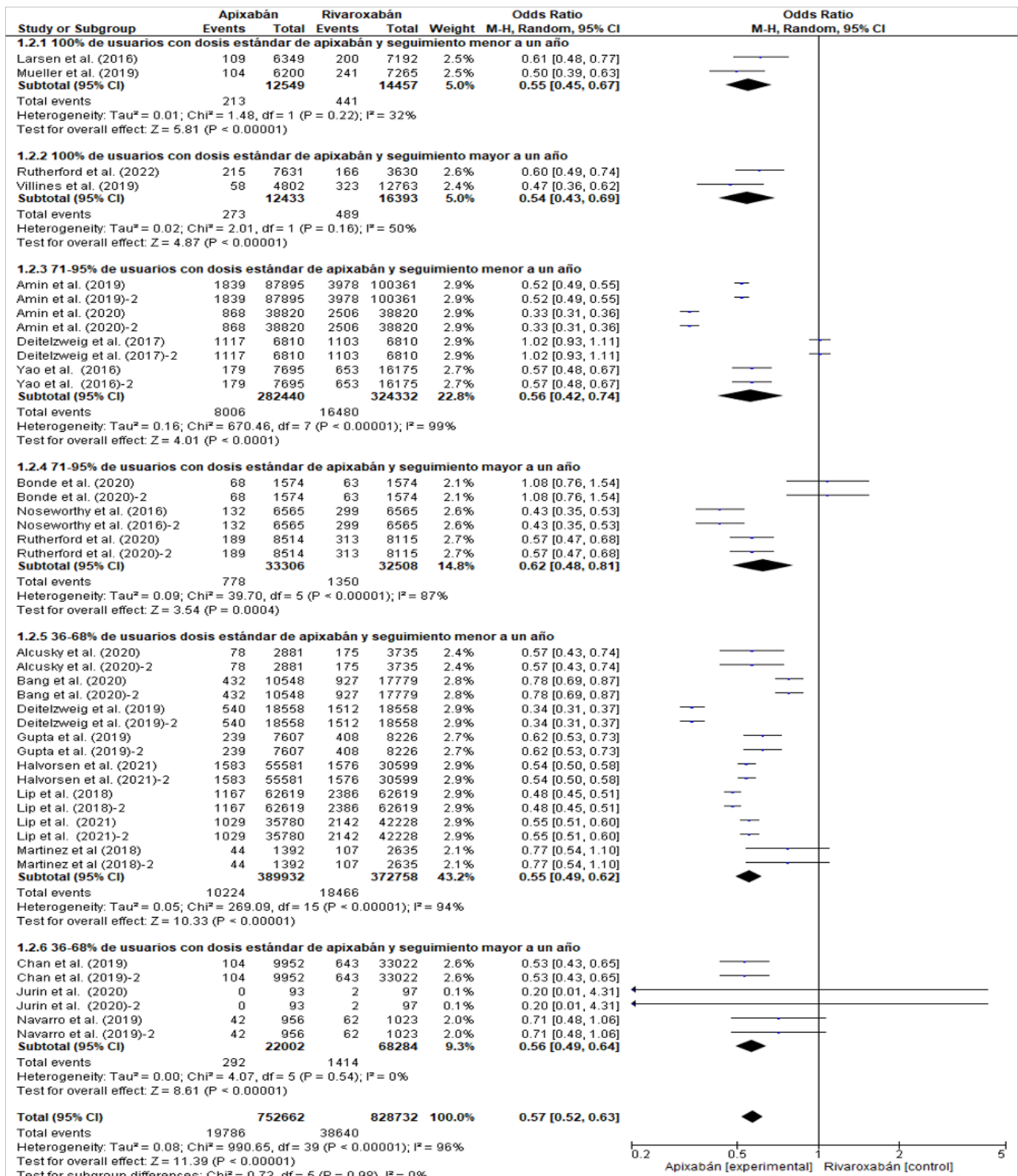
Sangrado mayor

De manera integral se observó que los usuarios de apixabán tienen un menor riesgo de presentar sangrado mayor en comparación con rivaroxabán (OR=0.57; IC_{95%}: 0.52-0.63; p: 0.00001) (Figura 3). En el análisis estratificado se obtuvo un OR=0.55 (IC_{95%}: 0.45-0.67; p: 0.00001) y OR: 0.54 (IC_{95%}: 0.43-0.69; p: 0.00001) para los subgrupos 1a^{24,26} y 2a^{32,33} respectivamente. Para los subgrupos 1b y 2b se obtuvieron OR=0.56 (IC_{95%}: 0.42-0.74; p: 0.00001)^{10,12,19,30} y OR= 0.62 (IC_{95%}: 0.48-0.81; p: 0.0004),^{27,31,34} y para los grupos 1c y 2c OR=0.55 (IC_{95%}: 0.49-0.62; p: 0.00001)^{11,13,16-18,22,23,25,29} y OR: 0.56 (IC_{95%}: 0.49-0.64; p: 0.00001)^{14,15,35} (Cuadro 5).

Sangrado gastrointestinal

El análisis integral denota que los usuarios de apixabán presentan un menor riesgo de presentar sangrado gastrointestinal comparado con los usuarios de rivaroxabán (OR=0.45; IC_{95%}: 0.40-0.50; p: 0.00001) (Figura 4). En el análisis por subgrupos se observa el mismo resultado que en el análisis global, obteniendo en el subgrupo 1a (OR=0.53; IC_{95%}: 0.43-0.60; p: 0.00001),^{20,21,26} 1b (OR=0.41; IC_{95%}: 0.34-0.50; p: 0.00001),^{21,23,30} 1c (OR=0.45; IC_{95%}: 0.39-0.53; p: 0.00001)^{11,13,16-18,22,23,25} y 2c (OR=0.56; IC_{95%}: 0.49-0.64; p: 0.00001)^{25,26} (Cuadro 5).

Figura 3. Riesgo de sangrado mayor en usuarios de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con FANV





Cuadro 5. Análisis de subgrupos para la evaluación de la seguridad de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis para enfermedad vascular cerebral

| Sangrado mayor | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-------------|-------------------|----------------|----------------|--------------------|
| Subgrupo | Estudios | Efecto | OR | IC _{95%} | P | I ² | p(I ²) |
| 100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1a) | 2 | 5% | 0.55 | 0.45-0.67 | 0.00001 | 32% | 0.22 |
| 100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (>1 año) (2a) | 2 | 5% | 0.54 | 0.43-0.69 | 0.00001 | 50% | 0.16 |
| 71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1b) | 4 | 22.8% | 0.56 | 0.42-0.74 | 0.0001 | 99% | 0.00001 |
| 71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (> 1 año) (2b) | 3 | 14.8% | 0.62 | 0.48-0.81 | 0.0004 | 87% | 0.00001 |
| 36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1c) | 8 | 43.2% | 0.55 | 0.49-0.62 | 0.00001 | 94% | 0.00001 |
| 36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (> 1 año) (2c) | 3 | 9.3% | 0.56 | 0.49-0.64 | 0.00001 | 96% | 0.00001 |
| Global | 22 | 100% | 0.57 | 0.52-0.63 | 0.00001 | 96% | 0.00001 |
| Sangrado gastrointestinal | | | | | | | |
| Subgrupo | Estudios | Efecto | OR | IC _{95%} | P | I ² | p(I ²) |
| 100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1a) | 3 | 7.4% | 0.53 | 0.46-0.60 | 0.00001 | 0% | 0.72 |
| 71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1b) | 3 | 23.9% | 0.41 | 0.34-0.50 | 0.00001 | 94% | 0.00001 |
| 36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1c) | 8 | 59.1% | 0.45 | 0.39-0.53 | 0.00001 | 94% | 0.00001 |
| 36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (> 1 año) (2c) | 2 | 9.7% | 0.46 | 0.49-0.64 | 0.00001 | 96% | 0.00001 |
| Global | 16 | 100% | 0.45 | 0.40-0.50 | 0.00001 | 92% | 0.00001 |

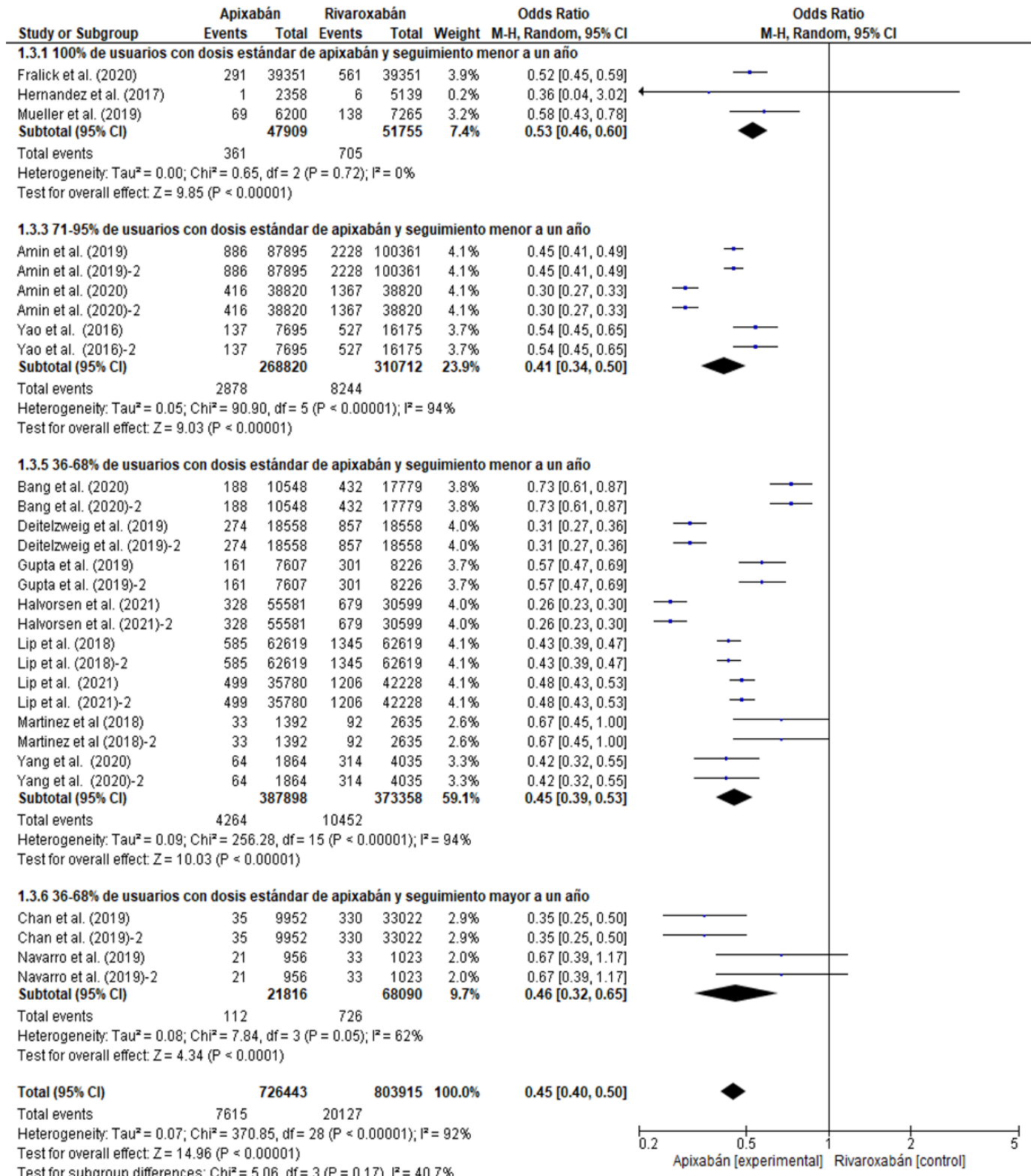
Cuadro 5. Análisis de subgrupos para la evaluación de la seguridad de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis para enfermedad vascular cerebral

| Sangrado intracranial | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-------------|-------------------|----------------|----------------|--------------------|
| Subgrupo | Estudios | Efecto | OR | IC _{95%} | P | I ² | p(I ²) |
| 100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1a) | 3 | 7.3% | 0.91 | 0.72-1.15 | 0.41 | 0% | 0.99 |
| 71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1b) | 3 | 25.8% | 0.56 | 0.46-0.67 | 0.00001 | 73% | 0.003 |
| 36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1c) | 7 | 56.1% | 0.81 | 0.67-0.98 | 0.03 | 88% | 0.00001 |
| 36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (> 1 año) (2c) | 2 | 10.8% | 0.69 | 0.57-0.85 | 0.0003 | 0% | 0.99 |
| Global | 15 | 100% | 0.73 | 0.63-0.84 | 0.00001 | 86% | 0.00001 |

| Sangrado inespecífico | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-------------|-------------------|----------------|----------------|--------------------|
| Subgrupo | Estudios | Efecto | OR | IC _{95%} | P | I ² | p(I ²) |
| 100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1a) | 3 | 10.9 | 0.61 | 0.52-0.72 | 0.00001 | 96% | 0.00001 |
| 71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1b) | 2 | 25.5% | 0.44 | 0.34-0.57 | 0.00001 | 96% | 0.00001 |
| 36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1c) | 5 | 55.5% | 0.50 | 0.44-0.57 | 0.00001 | 85% | 0.00001 |
| 36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (> 1 año) (2c) | 2 | 8.1% | 0.69 | 0.51-0.94 | 0.02 | 0% | 0.79 |
| Global | 12 | 100% | 0.51 | 0.46-0.57 | 0.00001 | 87% | 0.00001 |

OR: Odds Ratio. IC_{95%}: Intervalo de confianza al 95%. p significancia estadística. I²: Heterogeneidad.

Figura 4. Riesgo de sangrado gastrointestinal en usuarios de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con FANV.



Sangrado intracraneal

Con respecto al sangrado intracraneal, el análisis integral revela que al igual que en otros tipos de sangrado, los usuarios medicados con apixabán tienen un menor riesgo en comparación con los medicados con rivaroxabán (OR=0.73; IC_{95%}: 0.63-0.84; p: 0.00001) (Figura 5). El análisis de subgrupos coincide con el resultado global reportando para el 1a (OR=0.91; IC_{95%}: 0.72-1.15; p: 0.41),^{20,21,24} 1b (OR=0.56; IC_{95%}: 0.46-0.67; p:0.00001),^{10,12,19} 1c (OR=0.81; IC_{95%}: 0.67-0.98; p:0.03)^{11,13,16-18,22, 23} y 2c (OR= 0.69; IC_{95%}: 0.57-0.85; p: 0.0003)^{14,15} (Cuadro 5).

Sangrado inespecífico

En el análisis para tipos de sangrado no especificados se observó que los usuarios de apixabán tienen un menor riesgo de padecer sangrados diversos en comparación con los usuarios de rivaroxabán (OR=0.51; IC_{95%}: 0.46-0.57; p:0.00001) (Figura 6). En el análisis de subgrupos se encontró un resultado similar reportando para el 1a (OR=0.61; IC_{95%}: 0.52-0.72; p: 0.00001),^{20,21,24} 1b (OR=0.44; IC_{95%}: 0.34-0.57; p: 0.00001),^{10,12} 1c (OR=0.50; IC_{95%}: 0.44-0.57; p: 0.00001)^{11,13,16,17,25} y 2c (OR=0.69; IC_{95%}: 0.51-0.94; p: 0.02)^{14,15} (Cuadro 5).

DISCUSIÓN

La presente RS-MA comparó 2 de los tratamientos establecidos en las Guías de Práctica Clínica Internacionales para la profilaxis de enfermedad cerebrovascular de tipo isquémico en adultos mayores con FANV, ya que en nuestro país no existe un tratamiento concreto y eficaz. A partir de la síntesis del conocimiento se encontró que los usuarios medicados con apixabán presentan un menor riesgo de presentar EVC-I en pacientes con tiempo de tratamiento mayor a un año; este resultado puede explicarse inicialmente mediante la constante de inhibición K_i , que representa la afinidad que tiene el inhibidor por una enzima, en este caso el fármaco actúa como inhibidor de la proteasa Xa. En el caso de apixabán se cuenta con una $K_i = 0.08$ mM, mientras que la de rivaroxabán es de 0.4 mM, por lo tanto, apixabán presenta una mayor afinidad por el factor Xa, ocasionando que se requiera una menor concentración del fármaco para lograr el efecto terapéutico y alcanzando una concentración máxima más rápidamente en comparación con rivaroxabán. Por otra parte, el aumento en la biodisponibilidad en los adultos mayores tratados con rivaroxabán por efecto de la edad e incluso de los alimentos puede modificar el tiempo en el que se alcanza la concentración máxima del fármaco, ocasionando que se genere

un mayor daño endotelial secundario a la inhibición excesiva del factor Xa, perpetuando la triada de Virchow, aunque de una manera menos intensa que cuando no existe tratamiento.⁴¹⁻⁴⁸

Respecto a la seguridad de los fármacos, de acuerdo con lo observado en algunos estudios, las complicaciones hemorrágicas ocasionadas por el tratamiento por anticoagulantes orales de acción directa, estas fueron más frecuente en los pacientes con niveles de concentración máxima, ocasionado por los cambios en la biodisponibilidad en adultos mayores, generando mayor concentración de rivaroxabán en comparación con apixabán por lo cual se necesita una definición más precisa de su ventana terapéutica óptima.⁴⁵⁻⁴⁷ Desde la perspectiva farmacodinámica algunos estudios describen diversas interacciones entre los factores Xa y IIa con las PAR que se expresan en las células endoteliales, las cuales tienen una respuesta-concentración dependiente cuando es relativamente baja en FXa y trombina, estimulando un efecto citoprotector; mientras que la activación constante de la triada de Virchow, puede producir daño secundario a desensibilización o retroalimentación negativa de los PAR. Además, la pérdida de la capacidad de mantener la integridad por parte de las células endoteliales debido a la senescencia vascular y desregulación metabólica es habitual en adultos mayores, lo que ocasiona la disminución de la protección del endotelio debido al uso de anticoagulantes como apixabán y rivaroxabán, y con ello se incrementa el riesgo de sangrado debido a agresiones específicas como la ruptura de aneurismas a nivel cerebral, por consumo de alimentos irritantes en el tracto gastrointestinal y otras lesiones secundarias a traumatismos en el caso del sangrado mayor y el no especificado.⁴⁹⁻⁵² En este sentido, se observó un menor riesgo de experimentar sangrado mayor, gastrointestinal, intracraneal y otros tipos de sangrado no especificado en individuos tratados con apixabán. Además, mediante el análisis de subgrupos se encontraron resultados similares a los presentados por una RS donde no se encontró diferencia significativa en el desenlace entre el tratamiento con apixabán o rivaroxabán; aunque en dicha revisión el seguimiento fue por un periodo corto (menor a un año),⁵³ coincidiendo con nuestra RS-MA en los resultados reportados en los subgrupos 1a, 1b y 1c. Al evaluar tiempos de seguimiento superiores en subgrupos 2a, 2b, y 2c, con tiempos de seguimiento mayores a un año se obtuvo una mayor claridad acerca de la diferencia entre ambos tratamientos, además de integrar en la formación de subgrupos las diferencias entre el porcentaje los usuarios que necesitaron reducción de la dosis estándar probablemente

Figura 5. Riesgo de sangrado intracranial en usuarios de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con FANV.

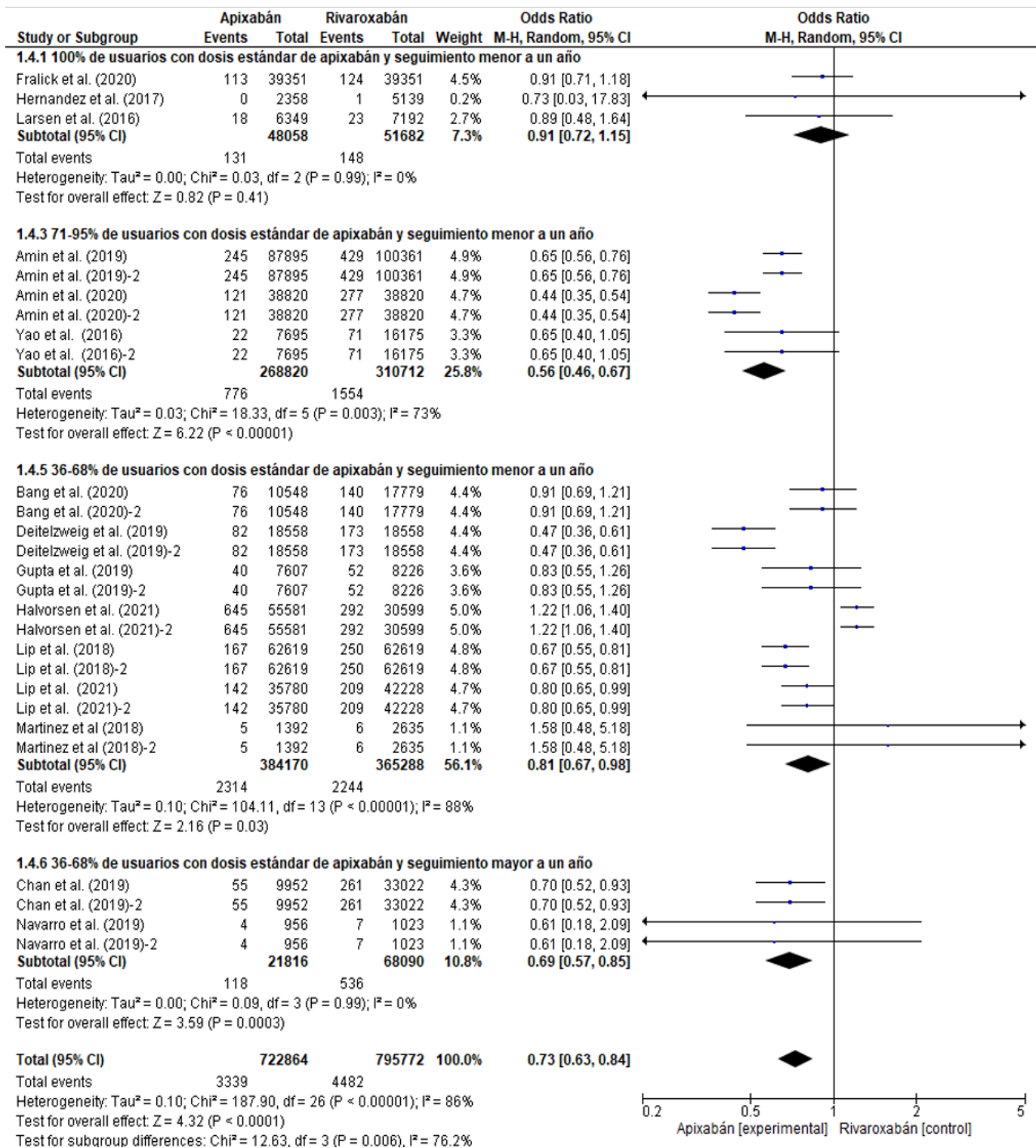
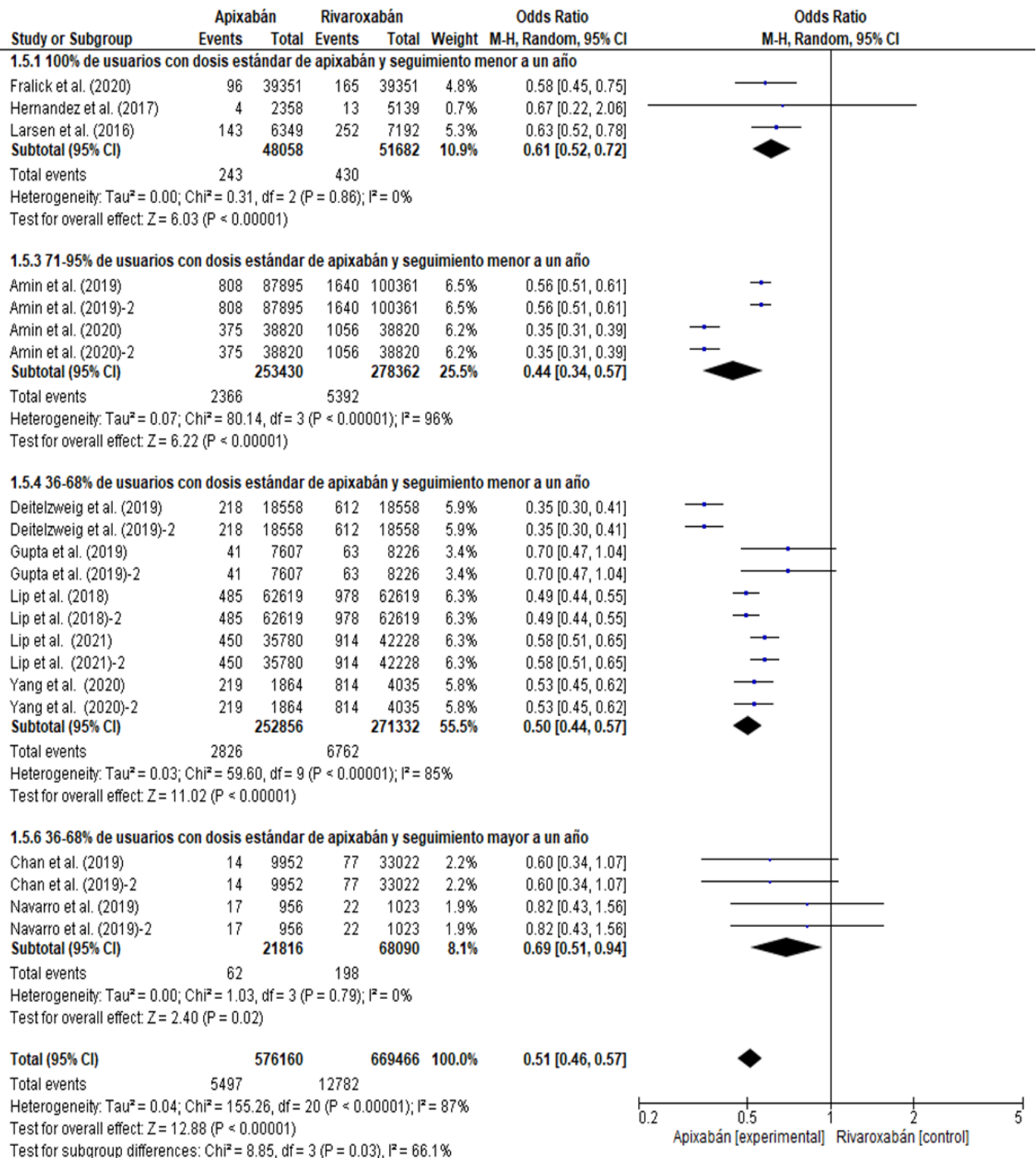


Figura 6. Riesgo de sangrado inespecífico en usuarios de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con FANV.





te debido a enfermedad renal crónica como establece la guía de tratamiento europea,³ enfatizando que no se trata de estudios que prueban diferentes dosis para comparar su efectividad sino de la evolución de los pacientes a través del tiempo de seguimiento.

Por otro lado, la coexistencia de enfermedades crónicas no transmisibles como hipertensión arterial, diabetes mellitus, y enfermedad vascular periférica se relacionan de manera directa con el deterioro de la función cardíaca derivada del estrés oxidativo, daño endotelial y fibrosis que tiene como resultado la modificación de la activación y conducción cardíaca,^{54,55} incrementando el riesgo de trastornos del ritmo cardíaco y generación del flujo turbulento, mayor daño endotelial e hipercoagulabilidad, responsables de la formación de trombos que pueden ocasionar la EVC-I.⁵⁶⁻⁵⁸

Las limitación más importante para esta RS consiste en la alta heterogeneidad presentada en el análisis integral para el desenlace primario y los distintos desenlaces secundarios; adicionalmente, en el análisis de subgrupos se reportó una menor heterogeneidad, sin embargo, en algunos casos se carece de significancia estadística, por lo cual se requiere de un mayor número de estudios para cada subgrupo con el fin de obtener evidencia estadísticamente significativa.

Otra limitación es que la RS-MA no fue posible una comparación respecto a sexo debido a que la información presentada en los artículos no especifica diferencias relativas a esta variable. Esta limitación genera un área de oportunidad para futuras investigaciones, ya que de acuerdo con el instrumento CHA₂DS₂-VASc el sexo femenino tiene un mayor riesgo de sangrado en comparación con el masculino

Implicaciones en la práctica

De acuerdo con los resultados obtenidos, apixabán representa una alternativa de tratamiento con un mejor perfil de seguridad para adultos mayores con FANV, además de ser más accesible, generando la posibilidad de un mayor apego por parte del paciente.

Implicaciones en la investigación

Se requiere profundizar en las variables clinicodemográficas de los pacientes con FANV tales como el sexo, índice de masa corporal, comorbilidades y tratamiento de las condiciones preexistentes, con la finalidad de verificar la validez de los resultados obtenidos en la

presente investigación mediante la comparación del tratamiento entre hombres y mujeres, así como en condiciones especiales como la obesidad, polifarmacia y la posible existencia de cascadas de prescripción.

CONCLUSIONES

Los resultados de la presente RS-MA sugieren el tratamiento con apixabán a dosis estándar es más eficaz para prevenir EVC-I en adultos mayores con FANV en comparación con rivaroxabán durante periodos mayores a un año. Asimismo, el tratamiento con apixabán es más seguro que el tratamiento con rivaroxabán, pues el riesgo de sangrado mayor, gastrointestinal, intracraneal y otros tipos no especificados es menor en comparación con rivaroxabán en adultos mayores con FANV.

AGRADECIMIENTOS

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, Proyecto PAPIME PE210523 y a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RA-ARS) de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, por la asesoría metodológica.

REFERENCIAS

1. Seguel EM. Nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular. *Rev Med Clin Condes*. 2015; 26(2): 223-233. doi: 10.1016/j.rmclc.2015.04.011
2. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, *et al*. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(1):104-132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, *et al*. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol*. 2020; 74(5), 437.e1-437.e116. doi: 10.1016/j.recesp.2020.10.022
4. Izaguirre-Ávila R, Hernández PA, Cortina de la Rosa E. Los nuevos anticoagulantes orales y la fibrilación auricular. *Arch Cardiol Mex*. 2011; 81(3): 163-168.

5. Rodríguez-Reyes H, Laguna-Muñoz CI, Gallegos-de Luna CF, de-Los-Ríos-Ibarra MO, Salas-Pacheco JL, Leyva-Pons JL, *et al.* Fibrilación auricular en población mexicana: Diferencias en presentación, comorbilidades y factores de riesgo entre hombres y mujeres. *Arch Cardiol Mex.* 2022;92(3):349-357. doi: 10.24875/ACM.21000120
6. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clin Pract.* 2010; 115(2):c94-9. doi: 10.1159/000312871.
7. Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas. Materiales de trabajo. Formato NewCastle-Ottawa sesgo para estudios observacionales. UNAM; 2022. Disponible en: <https://www.raars.zaragoza.unam.mx/wp-content/uploads/2022/05/8.-Formato-NewCastle-Ottawa-SESGO-PARA-ESTUDIOS-OBSERVACIONALES.docx>
8. ReviewManager (RevMan). [Programa de computadora] versión 5.4. The Cochrane Collaboration. 2020. Disponible en: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>
9. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) [Programa de computadora] versión 28.0.1 (Prueba). IBM, 2022. Disponible en: <https://www.ibm.com/mx-es/products/spss-statistics>
10. Amin A, Keshishian A, Trocio J, Dina O, Le H, Rosenblatt L, *et al.* A Real-World Observational Study of Hospitalization and Health Care Costs Among Nonvalvular Auricular Fibrillation Patients Prescribed Oral Anticoagulants in the U.S. Medicare Population. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020; 26(5):639-651. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.5.639.
11. Deitelzweig S, Keshishian A, Li X, Kang A, Dhamane AD, Luo X, *et al.* Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Auricular Fibrillation Patients. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67(8):1662-1671. doi: 10.1111/jgs.15956.
12. Amin A, Keshishian A, Dina O, Dhamane A, Nadkarni A, Carda E, *et al.* Comparative clinical outcomes between direct oral anticoagulants and warfarin among elderly patients with non-valvular auricular fibrillation in the CMS medicare population. *J Thromb Thrombolysis.* 2019; 48(2):240-249. doi: 10.1007/s11239-019-01838-5.
13. Gupta K, Trocio J, Keshishian A, Zhang Q, Dina O, Mardekian J, *et al.* Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in treatment naïve non-valvular auricular fibrillation patients in the US Department of defense population. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019; 19(1):142. doi: 10.1186/s12872-019-1116-1.
14. Chan YH, Lee HF, See LC, Tu HT, Chao TF, Yeh YH, *et al.* Effectiveness and Safety of Four Direct Oral Anticoagulants in Asian Patients With Nonvalvular Auricular Fibrillation. *Chest.* 2019; 156(3):529-543. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.108.
15. Navarro-Almenzar B, Cerezo-Manchado JJ, Caro-Martinez C, García-Candel F, Flores-Blanco PJ, Ruiz GE, *et al.* Real-life behaviour of direct oral anticoagulants in a Spanish cohort with non-valvular auricular fibrillation: Refase Registry. *Curr Med Res Opin.* 2019; 35(12):2035-2041. doi: 10.1080/03007995.2019.1647735.
16. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Maserria C, Gupta K, *et al.* Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Auricular Fibrillation Patients. *Stroke.* 2018; 49(12):2933-2944. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020232.
17. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, Dhamane AD, Luo X, Li X, *et al.* Oral anticoagulants for nonvalvular auricular fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study. *J Intern Med.* 2021; 289(1):42-52. doi: 10.1111/joim.13140.
18. Bang OY, On YK, Lee MY, Jang SW, Han S, Han S, *et al.* The risk of stroke/systemic embolism and major bleeding in Asian patients with non-valvular auricular fibrillation treated with non-vitamin K oral anticoagulants compared to warfarin: Results from a real-world data analysis. *PLoS One.* 2020; 15(11):e0242922. doi: 10.1371/journal.pone.0242922.
19. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, *et al.* Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Auricular Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(6):e003725. doi: 10.1161/JAHA.116.003725.
20. Hernandez I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Newly Diagnosed Auricular

Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2017; 120(10):1813-1819. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.07.092.91.

21. Fralick M, Colacci M, Schneeweiss S, Huybrechts KF, Lin KJ, Gagne JJ. Effectiveness and Safety of Apixaban Compared With Rivaroxaban for Patients With Auricular Fibrillation in Routine Practice: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020; 172(7):463-473. doi: 10.7326/M19-2522.

22. Halvorsen S, Johnsen SP, Madsen M, Linder M, Sulo G, Ghanima W, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in auricular fibrillation: a Scandinavian population-based cohort study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022; 8(5):577-587. doi: 10.1093/ehjqcc/qcab048.

23. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Non-valvular Auricular Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(8):e008643. doi: 10.1161/JAHA.118.008643.

24. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with auricular fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2016; 353:i3189. doi: 10.1136/bmj.i3189.

25. Yang L, Brooks MM, Glynn NW, Zhang Y, Saba S, Hernandez I. Real-World Direct Comparison of the Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Medicare Beneficiaries With Auricular Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2020; 126:29-36. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.03.034.

26. Mueller T, Alvarez-Madrado S, Robertson C, Wu O, Bennie M. Comparative safety and effectiveness of direct oral anticoagulants in patients with auricular fibrillation in clinical practice in Scotland. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85(2):422-431. doi: 10.1111/bcp.13814.

27. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND. Direct Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Effectiveness and Safety in Nonvalvular Auricular Fibrillation. *Chest.* 2016; 150(6):1302-1312. doi: 10.1016/j.chest.2016.07.013.

28. Briasoulis A, Mentias A, Mazur A, Alvarez P, Leira EC, Vaughan-Sarrazin MS. Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Obese Patients with Auricular Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021; 35(2):261-272. doi: 10.1007/s10557-020-07126-2.

29. Alcusky M, Tjia J, McManus DD, Hume AL, Fisher M, Lapane KL. Comparative Safety and Effectiveness of Direct-Acting Oral Anticoagulants Versus Warfarin: a National Cohort Study of Nursing Home Residents. *J Gen Intern Med.* 2020; 35(8):2329-2337. doi: 10.1007/s11606-020-05777-3.

30. Deitelzweig S, Luo X, Gupta K, Trocio J, Mardekian J, Curtice T, et al. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular auricular fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(10):1745-1754. doi: 10.1080/03007995.2017.1334638.

31. Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, Söderdahl F, Halvorsen S. Comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in auricular fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020; 6(2):75-85. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz086.

32. Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, Söderdahl F, Halvorsen S. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in elderly patients with auricular fibrillation. *Heart.* 2022; 108(5):345-352. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318753.

33. Villines TC, Ahmad A, Petrini M, Tang W, Evans A, Rush T, et al. Comparative safety and effectiveness of dabigatran vs. rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular auricular fibrillation: a retrospective study from a large healthcare system. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019; 5(2):80-90. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy044.

34. Bonde AN, Martinussen T, Lee CJ, Lip GYH, Staerk L, Bang CN, Bhattacharya J, et al. Rivaroxaban Versus Apixaban for Stroke Prevention in Auricular Fibrillation: An Instrumental Variable Analysis of a Nationwide Cohort. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020; 13(4):e006058. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006058.

35. Jurin I, Lucijanić M, Šakić Z, Hulak-Karлак V, Atić A, Magličić A, *et al.* Patterns of anticoagulation therapy in auricular fibrillation: results from a large real-life single-center registry. *Croat Med J.* 2020; 61(5):440-449. doi: 10.3325/cmj.2020.61.440.
36. Andersson NW, Svanström H, Lund M, Pasternak B, Melbye M. Comparative effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban in patients with non-valvular auricular fibrillation. *Int J Cardiol.* 2018; 268:113-119. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.047.
37. Pratt NL, Ramsay E, Kalisch-Ellett LM, Duszynski K, Shakib S, Kerr M, *et al.* Comparative effectiveness and safety of low-strength and high-strength direct oral anticoagulants compared with warfarin: a sequential cohort study. *BMJ Open.* 2019; 9(5):e026486. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026486.
38. Kohsaka S, Katada J, Saito K, Jenkins A, Li B, Mardikian J, *et al.* Safety and effectiveness of non-vitamin K oral anticoagulants versus warfarin in real-world patients with non-valvular auricular fibrillation: a retrospective analysis of contemporary Japanese administrative claims data. *Open Heart.* 2020; 7(1):e001232. doi: 10.1136/openhrt-2019-001232.
39. Lutsey PL, Norby FL, Zakai NA, MacLehose RF, Chen LY, Shah S, *et al.* Oral anticoagulation therapy and subsequent risk of venous thromboembolism in auricular fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2019; 35(5):837-845. doi: 10.1080/03007995.2018.1541445.
40. Lip GYH, Keshishian A, Kang A, Luo X, Atreja N, Zhang Y, *et al.* Effectiveness and safety of oral anticoagulants in non-valvular auricular fibrillation patients with prior bleeding events: a retrospective analysis of administrative claims databases. *J Thromb Thrombolysis.* 2022; 54(1):33-46. doi: 10.1007/s11239-022-02660-2.
41. Jacomella V, Corti N, Husmann M. Novel anticoagulants in the therapy of peripheral arterial and coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(2):294-300. doi: 10.1016/j.coph.2012.12.005. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23333175.
42. Frost CE, Song Y, Shenker A, Wang J, Barrett YC, Schuster A, *et al.* Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Clin Pharmacokinet.* 2015; 54(6):651-62. doi: 10.1007/s40262-014-0228-0.
43. Kreutz R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. *Curr Clin Pharmacol.* 2014; 9(1):75-83. doi: 10.2174/1574884708666131111204658.
44. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019; 58(10):1265-1279. doi: 10.1007/s40262-019-00775-z.
45. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53(1):1-16. doi: 10.1007/s40262-013-0100-7.
46. Testa S, Legnani C, Antonucci E, Paoletti O, Dellanoce C, Cosmi B, *et al.* Drug levels and bleeding complications in auricular fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2019;17(7):1064-1072. doi: 10.1111/jth.14457.
47. Škorňová I, Samoš M, Bolek T, Kamenišťáková A, Stančíaková L, Galajda P, *et al.* Direct Oral Anticoagulants Plasma Levels in Patients with Auricular Fibrillation at the Time of Bleeding: A Pilot Prospective Study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021; 78(1):e122-e127. doi: 10.1097/FJC.0000000000001038.
48. Reda S, Rudde E, Müller J, Hamedani NS, Oldenburg J, Pötsch B, *et al.* Variation in Plasma Levels of Apixaban and Rivaroxaban in Clinical Routine Treatment of Venous Thromboembolism. *Life (Basel).* 2022; 12(5):705. doi: 10.3390/life12050705.
49. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, *et al.* Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines.* 2021; 9(7):781. doi: 10.3390/biomedicines9070781.
50. Ten CH, Guzik TJ, Eikelboom J, Spronk HMH. Pleiotropic actions of factor Xa inhibition in cardiovascular prevention: mechanistic insights and implications for anti-thrombotic treatment. *Cardiovasc Res.* 2021; 117(9):2030-2044. doi: 10.1093/cvr/cvaa263.

51. Ren D, Giri H, Li J, Rezaie AR. The Cardioprotective Signaling Activity of Activated Protein C in Heart Failure and Ischemic Heart Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(7):1762. doi: 10.3390/ijms20071762.
52. Nguyen TS, Lapidot T, Ruf W. Extravascular coagulation in hematopoietic stem and progenitor cell regulation. *Blood.* 2018;132(2):123-131. doi: 10.1182/blood-2017-12-768986.
53. Li G, Lip GYH, Holbrook A, Chang Y, Larsen TB, Sun X, et al. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* 2019; 34(2):173-190. doi: 10.1007/s10654-018-0415-7.
54. Lin YK, Chen YA, Lee TI, Chen YC, Chen SA, Chen YJ. Aging Modulates the Substrate and Triggers Remodeling in Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2018; 82(5):1237-1244. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0242.
55. Deb B, Ganesan P, Feng R, Narayan SM. Identifying Atrial Fibrillation Mechanisms for Personalized Medicine. *J Clin Med.* 2021;10(23):5679. doi: 10.3390/jcm10235679.
56. Custodio-Chablé SJ, Lezama RA, Reyes-Maldonado E. Platelet activation as a trigger factor for inflammation and atherosclerosis. *Cir Cir.* 2020; 88(2):233-243. doi: 10.24875/CIRU.19000725.
57. Scioli MG, Storti G, D'Amico F, Rodríguez Guzmán R, Centofanti F, et al. Oxidative Stress and New Pathogenic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets. *J Clin Med.* 2020; 9(6):1995. doi: 10.3390/jcm9061995.
58. Arnson Y, Senderey AB, Hoshen M, Reges O, Balicer R, Alnsasra H, et al. Identifying patients with atrial fibrillation with a single CHA2DS2-VASC risk factor who are at higher risk of stroke. *Ir J Med Sci.* 2022; 191(2):705-711. doi: 10.1007/s11845-021-02618-y.13.

Apéndice A: 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. | 1 |
| INTRODUCCIÓN | | | |
| Fundamento | 3 | Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce. | 6 |
| 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). | 7 |
| 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. | 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. | 8 |
| 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. | 7-8 |



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). | 7-8 |
| 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. | 7-8 |
| 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. | 7-8 |
| Medidas de síntesis | 13 | Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias). | 7-8 |
| 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. | 7-8 |
| 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). | 7-8 |
| 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. | No |
| 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. | 9 |

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. | 9-10 |
| 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). | 10 |
| 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. | 11-12 |
| 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). | 11 |
| 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). | 12-14 |
| 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). | 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. | 15 |



Apéndice B. Artículos de texto completo excluidos y motivos de exclusión

| Referencia completa | Motivo de exclusión |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Chao TF, Chiang CE, Liao JN, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Comparing the Effectiveness and Safety of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Warfarin in Elderly Asian Patients With Auricular Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. <i>Chest</i>. 2020; 157(5):1266-1277. doi: 10.1016/j.chest.2019.11.025.</p> | <p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p> |
| <p>2. Collings SL, Vannier-Moreau V, Johnson ME, Stynes G, Lefèvre C, Maguire A, <i>et al.</i> Initiation and continuation of oral anticoagulant prescriptions for stroke prevention in non-valvular auricular fibrillation: A cohort study in primary care in France. <i>Arch Cardiovasc Dis</i>. 2018; 111(5):370-379. doi: 10.1016/j.acvd.2017.10.003.</p> | <p>Se trata de un estudio de adherencia al tratamiento</p> |
| <p>3. Dawwas GK, Dietrich E, Cuker A, Barnes GD, Leonard CE, Lewis JD. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Valvular Auricular Fibrillation: A Population-Based Cohort Study. <i>Ann Intern Med</i>. 2021; 174(7):910-919. doi: 10.7326/M20-6194.</p> | <p>No se encuentra dirección de correo para contactar al autor y el artículo no está disponible</p> |
| <p>4. Durand M, Schnitzer ME, Pang M, Carney G, Eltonsy S, Filion KB, <i>et al.</i> Canadian Network for Observational Drug Effect Studies Investigators. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in nonvalvular auricular fibrillation: a Canadian multicentre observational cohort study. <i>CMAJ Open</i>. 2020; 8(4):E877-E886. doi: 10.9778/cmajo.20200055.</p> | <p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p> |
| <p>5. Ellis MH, Dotan SG, Hammerman A, Battat E, Derazne E, Avnery O. Appropriateness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose in patients with auricular fibrillation in Israel: A population-based study. <i>Thromb Res</i>. 2018; 169:140-142. doi: 10.1016/j.thromres.2018.07.024.</p> | <p>Se trata de un estudio descriptivo acerca del uso de antocoagulantes no dependientes de vitamina K</p> |
| <p>6. Forslund T, Komen JJ, Andersen M, Wettermark B, von Euler M, Mantel-Teeuwisse AK, <i>et al.</i> Improved Stroke Prevention in Auricular Fibrillation After the Introduction of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. <i>Stroke</i>. 2018; 49(9):2122-2128. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021990.</p> | <p>Reporta el efecto de los DOAC en diferentes periodos de tiempo pero no diferencia apixabán de rivaroxabán</p> |
| <p>7. Hess PL, Gosch KL, Jani SM, Varosy PD, Bradley SM, Maddox TM, <i>et al.</i> Use of oral anticoagulants in patients with valvular auricular fibrillation: findings from the NCDR PINNACLE Registry. <i>Am Heart J</i>. 2021; 240:58-62. doi: 10.1016/j.ahj.2021.04.017.</p> | <p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p> |

Apéndice B. Artículos de texto completo excluidos y motivos de exclusión

| Referencia completa | Motivo de exclusión |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8. Hjemdahl P, Braunschweig F, Holmström M, Johnsson H, von Euler M, Wallén H, et al. Förbättrad strokeprevention vid förmaksflimmer med NOAK - Erfarenheter från Stockholms Län [Improved stroke prevention in auricular fibrillation: the Stockholm experience of the introduction of NOACs]. <i>Lakartidningen</i> . 2018; 115:FAH6. | Artículo en sueco |
| 9. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Changes in Oral Anticoagulation Therapy over One Year in 51,000 Auricular Fibrillation Patients at Risk for Stroke: A Practice-Derived Study. <i>Thromb Haemost</i> . 2019; 119(6):882-893. doi: 10.1055/s-0039-1683428. | Se trata de un artículo de cambio de tratamiento |
| 10. Huybrechts KF, Gopalakrishnan C, Bartels DB, Zint K, Gurusamy VK, Landon J, et al. Safety and Effectiveness of Dabigatran and Other Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients With Auricular Fibrillation. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2020; 107(6):1405-1419. doi: 10.1002/cpt.1753. | No corresponde a la edad de la población en estudio |
| 11. Kido K, Ngorsuraches S. Comparing the Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants With Warfarin in the Morbidly Obese Population With Auricular Fibrillation. <i>Ann Pharmacother</i> . 2019; 53(2):165-170. doi: 10.1177/1060028018796604. | Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán |
| 12. Kim HM, Choi EK, Park CS, Cha MJ, Lee SY, Kwon JM, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in octogenarian patients with non-valvular auricular fibrillation. <i>PLoS One</i> . 2019; 14(3):e0211766. doi: 10.1371/journal.pone.0211766. | Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán |
| 13. Liu X, Huang M, Ye C, Zeng J, Zeng C, Ma J. The role of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with auricular fibrillation: A PRISMA-compliant article. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2020; 99(27):e21025. doi: 10.1097/MD.00000000000021025. | Es una revisión sistemática |
| 14. Park S, Je NK. Factors Influencing the Selection of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Non-Valvular Auricular Fibrillation. <i>J Cardiovasc Pharmacol Ther</i> . 2021; 26(6):656-664. doi: 10.1177/10742484211049919. | Reporta características clínico-demográficas y número de usuarios pero no casos de enfermedad vascular cerebral |
| 15. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GY. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in auricular fibrillation: indirect comparison analysis. <i>BMJ</i> . 2012; 345:e7097. doi: 10.1136/bmj.e7097. | Compara DOAC contra warfarina pero no realiza comparaciones entre fármacos no dependientes de la vitamina K |



Apéndice B. Artículos de texto completo excluidos y motivos de exclusión

| Referencia completa | Motivo de exclusión |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>16. Rillig A, Lin T, Plesman J, Heeger CH, Lemes C, Metzner A, et al. Apixaban, Rivaroxaban, and Dabigatran in Patients Undergoing Auricular Fibrillation Ablation. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2016; 27(2):147-53. doi: 10.1111/jce.12856.</p> | <p>Describe tratamiento posterior a la ablación pero no los compara entre si</p> |
| <p>17. Rodríguez-Pérez L, Capilla-Lozano F, Gallego-Fuentes R, Buitrago F. Nuevos anticoagulantes en la población con fibrilación auricular en un centro de salud urbano [New oral anticoagulants in patients with auricular fibrillation in a urban health center]. <i>Med Clin (Barc).</i> 2016; 146(6):280-1. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2015.06.016.</p> | <p>No compara efectividad de los fármacos ante la enfermedad vascular cerebral</p> |
| <p>18. Testa L, Agnifili M, Latini RA, Mattioli R, Lanotte S, De Marco F, et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in auricular fibrillation. <i>QJM.</i> 2012; 105(10):949-57. doi: 10.1093/qjmed/hcs114.</p> | <p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p> |
| <p>19. Oertel LB, Fogerty AE. Use of direct oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with nonvalvular auricular fibrillation. <i>J Am Assoc Nurse Pract.</i> 2017;29(9):551-561. doi: 10.1002/2327-6924.12494.</p> | <p>No compara efectividad de los fármacos ante la enfermedad vascular cerebral</p> |
| <p>20. Sun Z, Liu Y, Zhang Y, Guo X, Xu Y. Differences in safety and efficacy of oral anticoagulants in patients with non-valvular auricular fibrillation: A Bayesian analysis. <i>Int J Clin Pract.</i> 2019; 73(4):e13308. doi: 10.1111/ijcp.13308.</p> | <p>Es una revisión sistemática</p> |
| <p>21. Schäfer A, Flierl U, Berliner D, Bauersachs J. Anticoagulants for Stroke Prevention in Auricular Fibrillation in Elderly Patients. <i>Cardiovasc Drugs Ther.</i> 2020; 34(4):555-568. doi: 10.1007/s10557-020-06981-3.</p> | <p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p> |
| <p>22. Enomoto A, Mano Y, Kawano Y, Nishikawa T, Aoyama T, Sasaki Y, et al. Comparison of the Safety and Effectiveness of Four Direct Oral Anticoagulants in Japanese Patients with Nonvalvular Auricular Fibrillation Using Real-World Data. <i>Biol Pharm Bull.</i> 2021; 44(9):1294-1302. doi: 10.1248/bpb.b21-00230.</p> | <p>No corresponde a la edad de la población en estudio</p> |
| <p>23. Akgün AN, Karaçağlar E, Bal UA, Özin MB. Comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and well-controlled warfarin in octogenarians with non-valvular auricular fibrillation: Real-world data from a single tertiary center. <i>Anatol J Cardiol.</i> 2021; 25(7):462-467. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2021.25058.</p> | <p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p> |

Apéndice B. Artículos de texto completo excluidos y motivos de exclusión

| Referencia completa | Motivo de exclusión |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>24. Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C, Nabauer M. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Comparison to Phenprocoumon: Data from 61,000 Patients with Auricular Fibrillation. <i>Thromb Haemost.</i> 2018; 118(3):526-538. doi: 10.1160/TH17-10-0733.</p> | <p>Se trata de un artículo de cambio de tratamiento</p> |
| <p>25. Hoie, EB; O'Brien, KK; Neighbors, K; Castillo, SL; Begley, KJ. Direct Oral Anticoagulants for the Prevention of Stroke in Non-valvular Auricular Fibrillation. 2017. Retirado de la plataforma de búsqueda</p> | <p>El artículo no se encuentra en ninguna revista ni cuenta con DOI</p> |
| <p>26. Holbrook A, Morrow R, Lee AYY, Foster G, Pullenyegum E. Comparative effectiveness and safety of oral anticoagulants for auricular fibrillation: A retrospective cohort study. <i>J Popul Ther Clin Pharmacol.</i> 2020; 27(2):e28-e44. doi: 10.15586/jptcp.v27i2.662.</p> | <p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p> |
| <p>27. Li HJ, Lin SY, Lin FJ, Hung CS, Wang CC. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with auricular fibrillation and valvular heart disease. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2021; 37(4):535-542. doi: 10.1080/03007995.2021.1885365.</p> | <p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p> |
| <p>28. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular auricular fibrillation patients in "real-world" clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. <i>Thromb Haemost.</i> 2017; 117(6):1072-1082. doi: 10.1160/TH17-01-0068.</p> | <p>Define los eventos totales de apixabán, sin embargo, no define los eventos específicos para rivaroxabán</p> |
| <p>29. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Larsen TB. Effectiveness and Safety of Standard-Dose Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Warfarin Among Patients With Auricular Fibrillation With a Single Stroke Risk Factor: A Nationwide Cohort Study. <i>JAMA Cardiol.</i> 2017; 2(8):872-881. doi: 10.1001/jamacardio.2017.1883.</p> | <p>No corresponde a la edad de la población en estudio</p> |
| <p>30. Polymeris AA, Zietz A, Schaub F, Meya L, Traenka C, Thilemann S, et al. Once versus twice daily direct oral anticoagulants in patients with recent stroke and auricular fibrillation. <i>Eur Stroke J.</i> 2022; 7(3):221-229. doi: 10.1177/23969873221099477.</p> | <p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p> |



Apéndice B. Artículos de texto completo excluidos y motivos de exclusión

| Referencia completa | Motivo de exclusión |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 31. Tiew WJ, Wong VL, Tan VH, Tan YC, Lee EM. A Real-world Experience of the Safety and Efficacy of Non-vitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Non-valvular Auricular Fibrillation-A Single-centre Retrospective Cohort Study in Singapore. <i>Ann Acad Med Singap.</i> 2020; 49(11):838-847. doi: 10.47102/annals-acadmedsg.2020184. | No corresponde a la edad de la población en estudio |
| 32. Xian Y, Xu H, O'Brien EC, Shah S, Thomas L, Pencina MJ, <i>et al.</i> Clinical Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Older Patients With Auricular Fibrillation and Ischemic Stroke: Findings From the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study. <i>JAMA Neurol.</i> 2019; 76(10):1192-1202. doi: 10.1001/jama-neurol.2019.2099. | Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán |
| 33. Lip GYH, Keshishian A, Kang A, Luo X, Atreja N, Zhang Y, <i>et al.</i> Effectiveness and safety of oral anticoagulants in non-valvular auricular fibrillation patients with prior bleeding events: a retrospective analysis of administrative claims databases. <i>J Thromb Thrombolysis.</i> 2022; 54(1):33-46. doi: 10.1007/s11239-022-02660-2. | Duplica la información contenida en otro artículo del mismo autor |



Revisión

Enfermedad de células falciformes y sistema CRISPR/Cas como herramienta terapéutica. Una revisión narrativa

*Sickle cell disease and CRISPR/Cas as a therapeutic tool. A narrative review*Ingrid Chantal Márquez-Vega,¹ Javier Eden Mata-Rosas² y Beatriz Hernández-Monjaraz^{3*}¹ Pasante de Servicio Social de la Carrera Cirujano Dentista, FES Zaragoza, UNAM.² Médico Interno de Pregrado de la Carrera Médico Cirujano, FES Zaragoza, UNAM.³ Profesora de la carrera Cirujano Dentista, FES Zaragoza, UNAM.

RESUMEN

Introducción. La enfermedad de células falciformes (ECF) consiste en un grupo de trastornos de índole hereditario que afectan a la hemoglobina de los eritrocitos. La mutación en un gen afecta la molécula de la hemoglobina y causa que los eritrocitos se deformen y tengan aspecto de media luna, causando que sean poco flexibles y lleguen a obstruir los vasos sanguíneos. Las personas con esta enfermedad pueden sufrir dolor crónico, problemas pulmonares, infecciones o renopatías. Existen diferentes alternativas paliativas de tratamiento, pero recientemente se ha propuesto el uso del sistema CRISPR-Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats que significa "Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas Regularmente Interespaciadas y CRISPR-associated que significa "Genes asociados a CRISPR) como una alternativa. **Objetivo.** Describir como CRISPR-Cas puede ser una alternativa al tratamiento de la ECF. **Desarrollo.** El sistema CRISPR/Cas ha revolucionado el tratamiento, permitiendo modificar células troncales hematopoyéticas para reactivar la producción de hemoglobina fetal. Esto ha llevado al desarrollo de terapias como Exa-cel, aprobada por la FDA, que utiliza CRISPR/Cas9 para tratar β -talasemia y la enfermedad de células falciformes grave, mejorando la independencia de transfusiones y reduciendo complicaciones. **Conclusión.** El uso de CRISPR/Cas para tratar la ECF que se manifiesta entre los pacientes afectados por un cambio en la funcionalidad de la hemoglobina, es un excelente ejemplo de cómo la innovación en la edición genética cambiará por completo la forma en que se enfocan los trastornos hereditarios.

Palabras clave: Hemoglobinopatías, drepanocitosis, β -hemoglobinopatías, endonucleasas guiadas por ARN, Ingeniería del Genoma.

ABSTRACT

Introduction. Sickle cell disease (SCD) consists of a group of inherited disorders that affect the hemoglobin of red blood cells. The mutation in a gene affects the hemoglobin molecule and causes red blood cells to become deformed and crescent-shaped, causing them to be inflexible and obstruct blood vessels. People with this disease may suffer from chronic pain, lung problems, infections, or kidney disease. There are different palliative treatment alternatives, but recently the use of the CRISPR-Cas system (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) has been proposed as an alternative. **Aim.** To describe how CRISPR-Cas can be an alternative to the treatment of SCD. **Development.** The CRISPR/Cas system has revolutionized treatment, allowing hematopoietic stem cells to be modified to reactivate the production of fetal hemoglobin. This has led to the development of therapies such as FDA-approved Exa-cel, which uses CRISPR/Cas9 to treat β -thalassemia and severe sickle cell disease, improving transfusion independence and reducing complications. **Conclusion.** The use of CRISPR/Cas to treat SCD that manifests among patients affected by a change in hemoglobin functionality is an excellent example of how innovation in gene editing will completely change the way inherited disorders are approached.

Keywords: Hemoglobinopathies, sickle cell disease, β -hemoglobinopathies, RNA-guided endonucleases, Genome Engineering.

Correspondencia: Beatriz Hernández-Monjaraz

E.mail: beatrizhmonjaraz@comunidad.unam.mx

Artículo recibido: 23 de septiembre de 2024

Artículo aceptado: 7 de diciembre de 2024

Márquez-Vega IC, Mata-Rosas JE y Hernández-Monjaraz B. Enfermedad de células falciformes y sistema CRISPR/Cas como herramienta terapéutica. Una revisión narrativa. CyRS. 2024; 6(2): 85-95. <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2024.6.2.5>



INTRODUCCIÓN

La hemoglobina es una proteína con múltiples funciones, entre las que destacan el metabolismo del óxido nítrico, la regulación del pH y el mantenimiento del equilibrio redox. Sin embargo, su función principal es el transporte de oxígeno hacia los tejidos mediante su capacidad de unirse de manera reversible a las moléculas de oxígeno en los pulmones y liberarlas en los tejidos periféricos según sus necesidades metabólicas. La hemoglobina adulta (HbA) está compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas: dos subunidades α y dos subunidades β , organizadas en dos dímeros α/β . Entre estas, las subunidades β desempeñan un papel crucial como principal transportador de oxígeno.¹

Las enfermedades que afectan la estructura, función o producción de la hemoglobina se conocen como hemoglobinopatías. Estas son trastornos genéticos de origen monogénico, es decir, causados por mutaciones en un solo gen, que alteran la expresión o el funcionamiento normal de la hemoglobina. Las hemoglobinopatías son de las enfermedades hereditarias más comunes, ya que afectan al 7% de la población mundial.² Se estima que más de 300,000 recién nacidos al año presentan alguna hemoglobinopatía, de estos el 17% padecen talasemia y el 83% enfermedad de células falciformes (ECF).³ Ambas enfermedades comparten la característica de que la subunidad β de la hemoglobina está alterada lo que le confiere el nombre a este tipo de enfermedades como β -hemoglobinopatías y donde el gen que se ve afectado es el que codifica la β -globina (HBB).^{2,3} En este manuscrito nos enfocaremos a la ECF.

ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

La ECF, también conocida como drepanocitosis, es hereditaria y se caracteriza por una patogenia asociada a la polimerización de la hemoglobina falciforme (HbS). Esta condición es causada por la sustitución de un ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena de β -globina. La HbS, debido a su baja solubilidad y constante polimerización, provoca hemólisis, drepanocitosis y vaso oclusión, lo que eventualmente puede desencadenar daño multiorgánico.⁴

Algo importante a considerar es que solo la HbS desoxigenada es capaz de polimerizarse, es decir, se ve favorecida en ciertas condiciones, como una presión parcial de oxígeno (PaO_2) baja o la afinidad reducida de

la hemoglobina al oxígeno. Razón por la cual la formación de polímeros HbS se da principalmente en las vénulas poscapilares el sitio de mayor actividad, así como tejidos que retienen eritrocitos a una baja PaO_2 como la médula renal y el bazo.⁵

La HbS desoxigenada deforma los eritrocitos, dándoles su característica forma falciforme. Esta alteración tiene repercusión en las propiedades físicas de los eritrocitos, reduciendo su elasticidad y promoviendo la pérdida de cationes y agua, lo que perpetua la deshidratación celular que favorece que continúe la polimerización de HbS.⁶ Además de ello estos polímeros interrumpen el flujo sanguíneo tanto en la microvasculatura como en los grandes vasos, contribuyendo en la vasooclusión y daño tisular en órganos como el bazo, riñones y cerebro.⁴

Otro efecto de la HbS es la exposición de la fosfatidilserina en la superficie de los eritrocitos, promoviendo la interacción con leucocitos, plaquetas y células endoteliales.⁷ Esta interacción activa la cascada de coagulación condicionando un estado proinflamatorio y bloqueando el flujo sanguíneo, generando crisis vaso oclusivas que provocan dolor agudo, inflamación e isquemia, cuando dichas crisis son crónicas contribuyen a la pérdida progresiva de la función de órganos diana.⁶

La vida útil de los eritrocitos se reduce aproximadamente 30 días, causando anemia hemolítica.⁸ La hemólisis está asociada con complicaciones como hipertensión pulmonar, priapismo, úlceras en piernas, proteinuria y accidentes cerebrovasculares.⁹ Además, este proceso libera hemoglobina libre y hemo en el plasma que además de activar el sistema inmune innato, eliminan óxido nítrico, reduciendo su efecto vasodilatador lo que promueve la vasoconstricción, formación de trombos e inflamación.¹⁰ Cuando esta última se vuelve crónica aumenta la adhesión de leucocitos y plaquetas, lo que prolonga la hipoxia y exacerba las crisis de vasooclusión.⁹

TRATAMIENTOS CONTRA LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

Actualmente, existen múltiples tratamientos enfocados a prevenir las complicaciones de la ECF y a tratar sus síntomas (Cuadro 1).

La detección temprana de la ECF es crucial para prevenir complicaciones, secuelas como el deterioro cognitivo y en general para mejorar la calidad de vida de

los pacientes.¹¹ Se recomienda implementar protocolos obligatorios de tamizaje en recién nacidos y niños menores de tres meses, ya que un diagnóstico oportuno permite iniciar medidas preventivas como la educación de los familiares para comprender la enfermedad y sus cuidados esenciales.¹² La vacunación contra el neumococo es vital debido a la susceptibilidad aumentada a infecciones graves en estos pacientes; las vacunas conjugadas han mostrado ser más eficaces en reducir el riesgo en todas las edades.¹³

El manejo del dolor, especialmente durante las crisis vaso oclusivas, incluye hidratación adecuada y analgesia multimodal, que puede combinar analgésicos no opioides y opioides como la morfina, ajustados a la intensidad del dolor.¹⁴ La hidroxiurea, como tratamiento de primera línea, reduce las crisis vaso oclusivas y la necesidad de transfusiones, mejorando significativamente la morbilidad.¹⁵

Adicionalmente, la glutamina ayuda a prevenir el estrés metabólico y las crisis dolorosas.¹⁶ Mientras que las transfusiones periódicas y el trasplante de células madre alogénicas son opciones terapéuticas avanzadas que pueden mitigar las complicaciones o incluso curar la enfermedad en casos seleccionados, sin embargo, este tiene la desventaja de que depende de la disponibilidad de un donante compatible con antígeno leucocitario humano (HLA) y posteriormente la administración de fármacos inmunosupresores, con el fin de evitar complicaciones asociadas al trasplante.¹⁷

Por otra parte, se ha demostrado que la hemoglobina fetal (HbF) puede modular la ECF, ya que no puede incorporarse al polímero de HbS, lo que reduce la concentración media de HbS corpuscular.¹⁸ En este sentido, la HbF es una forma de hemoglobina que predomina durante la vida intrauterina. Después del nacimiento, su producción disminuye de manera gradual y es reemplazada por la HbA. Está compuesta por dos subunidades α y dos subunidades γ , organizadas en dímeros $\alpha\gamma$, lo que la diferencia estructuralmente de la HbA, que se organiza en dímeros $\alpha\beta$.¹⁸

CRISPR/CAS UN TRATAMIENTO NOVEDOSO CONTRA LA ECF

Entre los tratamientos emergentes para la ECF se encuentra el uso de la terapia génica, en específico el uso del sistema CRISPR/Cas (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/associated Proteins*). La

"CRISPR-associated" es la "proteína asociada a CRISPR."¹⁹ Esta es una poderosa herramienta de edición genética que ha sido resultado del trabajo de numerosos grupos de científicos alrededor del planeta.²⁰⁻²⁸

Este sistema génico está presente de forma natural tanto en bacterias y arqueas donde funciona como un mecanismo de inmunidad adaptativa que les permite defenderse de virus y otros elementos genéticos invasores al "recordar" y desactivar material genético extraño.²⁹ Al igual que la inmunidad adaptativa en los mamíferos, este sistema tiene especificidad, diversidad y memoria. Utiliza secuencias de ARN (ARNcr) para identificar el ADN invasor y se adapta de manera sencilla, logrando una especificidad sin necesidad de múltiples etapas de selección (como en los mamíferos). La diversidad se basa en la adquisición de secuencias de ADN invasor que se heredan tras la división bacteriana, ofreciendo a la descendencia una memoria inmunológica.³⁰

Desde su descubrimiento en 2005 el CRISPR-Cas ha sido objeto de interés en la investigación biomédica por su capacidad para editar genes, abriendo oportunidades revolucionarias en genética, biotecnología y medicina.²³

Los sistemas CRISPR pueden clasificarse en dos clases principales según la actividad de las proteínas efectoras que los componen.³¹ Los sistemas de clase 1 están formados por complejos multiproteicos en los que cada proteína cumple una función específica dentro del proceso. Estos sistemas se caracterizan por la formación de un complejo unido al crRNA conocido como "complejo asociado a CRISPR de defensa antiviral" o *Cascade*.³² Este complejo tiene la función de reconocer secuencias de ADN invasoras y reclutar una nucleasa Cas para realizar el corte correspondiente.³¹

Por otro lado, los sistemas CRISPR de clase 2 operan mediante una única proteína multidominio que se asocia con una secuencia de ARN para formar un ARN guía (gRNA). El gRNA consta de dos componentes esenciales: el crRNA, que proporciona especificidad y selectividad hacia el ADN diana, y una región de ARN no codificante que facilita la unión del gRNA a la proteína efectora Cas.³³ Este proceso induce cambios estructurales en la proteína efectora, lo que lleva a la formación de un complejo ribonucleoproteico de vigilancia encargado de escanear los ácidos nucleicos y seleccionar secuencias complementarias al crRNA para su posterior degradación.³¹



Cuadro 1. Estudios sobre terapias para disminuir las secuelas de la enfermedad de células falciformes

| Autor (año) | Objetivo | Características de la población | Tipo de tratamiento | Hallazgos |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gluckman <i>et al.</i> (2017) ⁴⁰ | Evaluar el efecto del TACTH en pacientes con ECF. | N=1000 pacientes (niños n = 846 y adultos n = 154) con ECF que se sometieron a un TACTH antes del 2013 a nivel mundial. | TACTH donado por hermano con HLA idéntico, las células troncales se obtuvieron de la médula ósea o sangre periférica. | La supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 5 años fue de 95% en pacientes menores de 16 años, del 80% en mayores de 16; también encontraron un 10% de muerte después de los 5 años por complicaciones relacionadas con el trasplante y el riesgo potencial de EICH, lo que confirma que la edad es un factor pronóstico significativo tanto para la supervivencia global como para la supervivencia libre de enfermedad. |
| Meerpohl <i>et al.</i> (2014) ⁴¹ | Evaluar la efectividad y la seguridad del deferasirox oral en pacientes con ECF y sobrecarga de hierro secundaria. | N= 415 pacientes con ECF tratados con quelantes de hierro. | Administración de deferasirox y la deferoxamina como terapia de quelación de hierro. | La derivación temprana para el trasplante puede disminuir riesgos de una EICH aguda más alta y aumenta la probabilidad de la supervivencia a largo plazo. La eliminación de hierro fue mejor con deferoxamina, sin embargo, se observaron mayores efectos adversos con este tratamiento. Mientras que inocuidad del deferasirox es aceptable, reduce la concentración de hierro del hígado y presenta menos efectos adversos. |
| Howard <i>et al.</i> (2021) ⁴² | Evaluar la eficacia y seguridad y los cambios en las concentraciones de hemoglobina y hemólisis tras el consumo de voxelotor a las 72 semanas. | N= 449 pacientes de 12 a 65 años con ECF. | Administración de voxelotor 1,500 mg (n = 90), al grupo de voxelotor 900 mg (n = 92) o al grupo placebo (n = 92). | El consumo de 1,500mg de Voxelotor produjo mejoras rápidas y duraderas en las concentraciones de hemoglobina mantenidas durante 72 semanas y reduce la morbilidad de la anemia hemolítica como consecuencia de la ECF y crisis vasooclusivas . |

Cuadro 1. Estudios sobre terapias para disminuir las secuelas de la enfermedad de células falciformes

| Autor (año) | Objetivo | Características de la población | Tipo de tratamiento | Hallazgos |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alonso <i>et al.</i> (2019) ⁴⁴ | Conocer los resultados del alo-TPH en pacientes pediátricos con ECF realizados en unidades de trasplante hematopoyético pediátrico incluidas dentro del Grupo Español de Trasplante de Médula Ósea en Niños (GETMON). | N=65 pacientes pediátricos con ECF de GETMON. | alo-TPH en 6 unidades GETMON entre noviembre de 1989 y diciembre de 2014. | La supervivencia libre de eventos 3 años ~ postrasplante fue del 79% y la supervivencia global del 85% en pacientes con ECF. Los resultados serie son comparables a los resultados de otros estudios internacionales y ofrecen un punto de partida para continuar intentando mejorar la evolución de estos pacientes. |
| Kanter <i>et al.</i> (2024) ⁴⁵ | Evaluar la farmacocinética, la farmacodinamia (inhibición de la P-selectina), la seguridad y la eficacia de crizanlizumab, con o sin hidroxiurea/hidroxycarbamida, en pacientes con ECF. | N=57 pacientes con ECF de entre 16 y 70 años, con más de 1 CVO en el último año. | Administración de infusión intravenosa de crizanlizumab 5,0 (n=45) o 7,5 (n=12) mg/kg cada 4 semanas. | Se encontró una inhibición de la P-Selectina en ambas dosis, hubo una reducción de las visitas a la atención médica por CVO siendo mayor con la dosis de 7.5mg/kg, en ambas dosis hubo efectos adversos. El perfil de seguridad del fármaco es tolerable. El crizanlizumab es una opción de tratamiento útil para los pacientes con ECF que han experimentado COV. |
| Dampier <i>et al.</i> (2023) ⁴⁶ | Evaluar la eficacia del rivipansel para mejorar el flujo sanguíneo en CVO midiendo el tiempo hasta la preparación para el alta hospitalaria. | N=345 pacientes con ECF hospitalizados por CVO que requerían tratamiento con analgésicos opioides intravenosos de 6 años en adelante. | Administración de dosis intravenosas de rivipansel, n = 173; placebo, n = 172 después de la primera dosis de opioide IV | La E-selectina disminuyó un 61 % y el tratamiento con rivipansel fue bien tolerado, sin embargo no mostró una mejoría en comparación con placebo en el tiempo medio hasta la preparación para el alta, de tiempo hasta el alta y tiempo hasta la interrupción de los opioides intravenosos. El uso de rivipansel en etapas tempranas de la CVO pareció acortar la duración de la hospitalización |



Cuadro 1. Estudios sobre terapias para disminuir las secuelas de la enfermedad de células falciformes

| Autor (año) | Objetivo | Características de la población | Tipo de tratamiento | Hallazgos |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ataga <i>et al.</i> (2017) ⁴⁷ | Determinar la eficacia y seguridad del crizanlizumab en las CVO evaluando la tasa anual de crisis de dolor relacionadas con ECF y los tiempos hasta la primera y segunda crisis. | N=198 pacientes con ECF de 16- 65 años con 2-10 CVO en el último año, con o sin tratamiento de hidroxiurea. | Administración de crizanlizumab en dosis baja (2,5mg/kg) crizanlizumab en dosis alta (5,0 mg/kg) o placebo, administrados por vía intravenosa por 52 semanas. | El inhibidor de la P-selectina crizanlizumab redujo la tasa de CVO anual en un 32,1 % en dosis altas entre los pacientes que recibieron hidroxiurea y un 50,0 % más baja entre los pacientes que no recibieron hidroxiurea. Además, los tiempos hasta la primera y la segunda crisis fue de dos a tres veces más larga en los pacientes que recibieron dosis altas de crizanlizumab, y se encontró una baja incidencia de efectos adversos. |
| Rankine-Mullings <i>et al.</i> (2022) ⁴⁸ | Determinar si el uso de hidroxiurea en personas con ECF altera el patrón de los eventos agudos: dolor; previene, retrasa o revierte la disfunción de los órganos; altera la mortalidad y la calidad de vida; o se asocia con efectos adversos. | N= 1104 adultos y niños con ECF. | Tratamiento con hidroxiurea en cualquier presentación y dosis, en comparación con placebo o tratamiento estándar (sin placebo) durante períodos de un mes o más. | La hidroxiurea podría ser efectiva para reducir la frecuencia de los episodios de dolor, para prevenir los eventos neurológicos potencialmente mortales. Sin embargo, todavía no hay evidencia suficiente sobre los efectos beneficiosos de la hidroxiurea a largo plazo. Los efectos adversos no están bien reportados. |
| Onalo <i>et al.</i> (2022) ⁴⁹ | Evaluar el impacto de la suplementación con l -arginina en la hemodinámica cardiopulmonar en niños hospitalizados con CVO y STA. | N=66 pacientes de 5 a 17 años con ECF hospitalizados por CVO y/o ACS, que manifiesten dolor severo. | Administración de l -arginina oral (n=35) o placebo (n=31) El fármaco o placebo se disolvió en jugo de uva roja y se administraron 300 mg/kg/d durante 5 días o hasta el alta. | Se encontró que la suplementación oral con arginina se asoció con una disminución 18,4% mayor en la VRT que el placebo. Se sugieren beneficios de la terapia con arginina para adultos y niños con ECF que experimentan un VRT elevado. La l -arginina puede desempeñar un papel importante en la mejora de la hemodinámica cardiopulmonar en pacientes con ECF durante la CVO y STA. |

TACTH: trasplante alogénico de células troncales hematopoyéticas; ECF: enfermedad de células falciformes; HLA: antígenos leucocitarios humanos; EICH: enfermedad injerto contra huésped; CVO: crisis vasooclusiva; alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; VRT: Velocidad de regurgitación tricúspide; STA: síndrome torácico agudo.

Asimismo, los sistemas *CRISPR/Cas* se subclasifican en diferentes tipos, numerados del I al VI, según la proteína *Cas* efectora involucrada. Los tipos I, III y IV corresponden a los sistemas de clase 1, ya que operan mediante complejos multiproteicos, con proteínas *Cas* como *Cas3* en el tipo I y *Cas10* en el tipo III. Por su parte, los tipos II, V y VI son característicos de los sistemas de clase 2, que funcionan a través de una sola proteína efectora (*Cas9*, *Cas12* y *Cas13*, respectivamente).³⁴

MECANISMO DE ACCIÓN DE CRISPR/CAS EN BACTERIAS

Su mecanismo se divide en tres etapas: (i) adaptación, (ii) expresión y maduración, (iii) interferencia (Figura 1). Durante la adaptación, las proteínas *Cas* identifican el ADN extraño y capturan una secuencia específica llamada "espaciador,"³⁵ este puede ser del ADN de un patógeno, como el de un virus o un plásmido.³⁶ Después reconoce un motivo adyacente al protoespaciador (PAM) y agrega nucleótidos cercanos a este PAM como un nuevo espaciador integrado en la matriz *CRISPR*, creando la memoria inmunológica.³⁷ En la etapa de ex-

presión y maduración, la matriz se transcribe y procesa en fragmentos pequeños de ARN, conocidos como ARNcr, los cuales se combinan con proteínas *Cas* para formar el complejo activo *CRISPR/Cas*.³⁵ En la etapa de interferencia, *Cas-crRNA* reconoce y se une a secuencias invasoras degradando el ácido nucleico extraño. Esto permite que en una segunda infección *CRISPR/Cas* reconoce secuencias complementarias en el material genético invasor y si el ARNcr detecta una coincidencia con una secuencia patógena, los dominios de la enzima *Cas* cortan ambas hebras del ADN del patógeno destruyendo así el material invasor y protegiendo a la célula.³⁶

USO DE CRISPR/CAS EN HEMOGLOBINOPATÍAS

El sistema *CRISPR/Cas* ha abierto el panorama en la atención de distintas patologías en base a la edición genética, esto dado la posibilidad modificar genes específicos de manera precisa, lo que permitirá explorar su aplicación como herramienta terapéutica. Uno de los avances más destacados que emplean el sistema *CRISPR/Cas* es el tratamiento de enfermedades hematólogicas como las β -hemoglobinopatías, cuyo blanco



Figura 1. Mecanismo de acción de CRISPR/Cas. Este se divide en tres etapas: la adaptación, la expresión/maduración y la interferencia. Una vez que se lleva a cabo, esto permite que la bacteria sea resistente a una segunda infección, ya que podrá encontrar de forma eficiente la secuencia invasora y así destruirla



terapéutico es la HbF puesto que la γ -globina puede reemplazar a la β -globina, por lo que la terapia está orientada a activar la producción de HbF mediante la modificación de células troncales hematopoyéticas lo que permite mejorar la función eritrocitaria.³⁷

Se ha demostrado que la edición de células troncales hematopoyéticas autólogas “*ex vivo*”, seguida de su trasplante resulta exitoso en pacientes con hemoglobinopatías, evitando así riesgos inmunológicos de rechazo al injerto.²⁸ Incluso este proceso llevó a la aprobación de Exa-cel siendo la primer terapia basada en CRISPR/Cas9 por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento de la β -talasemia y la ECF grave, este emplea células troncales hematopoyéticas autólogas electroporadas “*ex vivo*” mediante el sistema CRISPR/Cas9 con el fin de alterar el potenciador específico de eritroides de BCL11a logrando activar la producción de HbF y teniendo resultados positivos en términos de independencia de transfusiones y disminución de eventos vasooclusivos.³⁸ Esta activación también se podría conseguir mediante la interrupción de regiones inhibitoras en los genes HGB1/2 o bien la modificación directa en sitios específicos de dichos genes, dado que γ -globina está codificada en dichos genes.³⁷

En el caso de la ECF, la HbF puede atenuar la fisiopatología de esta patología y moderar su curso clínico. Esto se debe a que prolonga el tiempo necesario para que la HbS se polimerice, permitiendo que los eritrocitos falciformes logren pasar de la microcirculación a las venas mayores. Una vez en los pulmones, tras la reoxigenación, el polímero de HbS se desintegra, reduciendo la concentración de esta hemoglobina en la circulación y disminuyendo los efectos nocivos asociados a su polimerización.³⁹

RIESGOS DEL TRATAMIENTO CON CRISPR/CAS

El sistema CRISPR/Cas9 se utiliza ampliamente en modelos terapéuticos debido a su diseño sencillo y su alta eficiencia.¹⁶ Sin embargo, también es importante considerar los riesgos de seguridad asociados. Por ejemplo, podría desencadenarse una respuesta inmune adaptativa contra la endonucleasa Cas9, especialmente en individuos que ya presentan anticuerpos preexistentes contra esta proteína. Este riesgo es particularmente elevado cuando se trabaja en células “*in vivo*”. En contraste, al realizar la edición genética “*ex vivo*”, este problema puede evitarse mediante la exposición transitoria al Cas9, eliminando la endonucleasa antes de realizar el trasplante.³⁹

Otro riesgo asociado al uso de CRISPR/Cas9 es la posibilidad de que las rupturas de doble cadena que induce provoquen reordenamientos cromosómicos, como deleciones, inversiones y translocaciones. Este fenómeno ocurre porque las rupturas de doble cadena son reparadas a través de la vía de unión de extremos no homólogos, un mecanismo propenso a errores que puede generar alteraciones en el ADN.³⁸

En este contexto, se ha propuesto el uso de editores de bases como una alternativa más precisa y eficiente para la edición genética. Este enfoque permite corregir mutaciones puntuales sin generar rupturas de doble cadena. Los editores de bases combinan una proteína nickasa Cas9 (*nCas9*) con una desaminasa, lo que posibilita la edición específica de bases en ubicaciones determinadas del genoma sin necesidad de romper ambas hebras de ADN.³⁸

CONCLUSIÓN

El sistema CRISPR/Cas ha revolucionado la biotecnología y la medicina al proporcionar una herramienta para la edición genética. Este sistema ha permitido abordar enfermedades genéticas complejas como la ECF. Los avances logrados con terapias como Exa-cel, aprobada para el tratamiento de esta enfermedad evidencian el potencial de CRISPR/Cas en la medicina. Sin embargo, resulta importante considerar los riesgos de la aplicación de dicha tecnología y las alternativas propuestas como es el uso de editores de base. Por el momento es una herramienta con gran prospecto a futuro pero que aún requiere más investigación.

AGRADECIMIENTOS

El manuscrito fue revisado y editado en el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS) de la FES Zaragoza, UNAM. Agradecemos a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM, por la revisión de estilo.

REFERENCIAS

1. Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Subcell Biochem.* 2020; 94: 345-382. doi: 10.1007/978-3-030-41769-7_14.
2. Weatherall DJ. Hemoglobinopathies worldwide: present and future. *Curr Mol Med.* 2008; 8(7): 592-599. doi: 10.2174/156652408786241375.
3. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization.* 2008; 86: 480-487. doi: 10.2471/blt.06.036673.
4. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *J Hematol Oncol.* 2022; 15(1): 20. doi: 10.1186/s13045-022-01237-z.
5. Kunz JB, Tagliaferri L. Sickle Cell Disease. *Transfus Med Hemother.* 2024; 51(5):332-344. doi: 10.1159/000540149.
6. Kuypers FA. Hemoglobin s polymerization and red cell membrane changes. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014; 28(2): 155-179. doi: 10.1016/j.hoc.2013.12.002.
7. Kuypers FA. Membrane lipid alterations in hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007:68-73. doi: 10.1182/asheducation-2007.1.68.
8. Quinn CT, Smith EP, Arbabi S, Khera PK, Lindsell CJ, Niss O, et al. Biochemical surrogate markers of hemolysis do not correlate with directly measured erythrocyte survival in sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 2016; 91(12): 1195-1201. doi: 10.1002/ajh.24562.
9. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest.* 2017; 127(3): 750-760. doi: 10.1172/JCI89741.
10. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO 3rd, Schechter AN, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med.* 2002; 8(12): 1383-1389. doi: 10.1038/nm1202-799.
11. Alpakra M, Hamed NF, Almakki ZE, Al Bakrah E. The Association Between Sickle Cell Anemia and Cognitive Dysfunction: A Systematic Review. *Cureus.* 2024; 16(9): e69104. doi: 10.7759/cureus.69104.
12. Aguirre M, Medina D, Araujo MV, Campo MA, Castro A, Fernández-Trujillo L, et al. Importancia de la detección temprana de hemoglobinopatías en la población pediátrica en países en desarrollo. *Rev Chil Pediatr.* 2020; 91(4): 568-572. doi:10.32641/rchped.vi91i4.1438.
13. Davies EG, Hirst C, Lottenberg R, Dower N. Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 1: CD003885. doi: 10.1002/14651858.CD003885.pub2.
14. Diallo AB, Seck M, Keita M, Toure SA, Bousso ES, Ngasia B, et al. Management of acute pain in adults with sickle cell disease: the experience of the Clinical Hematology Department of the University of Dakar. *Turk J Med Sci.* 2024; 54(5): 1185-1189. doi: 10.55730/1300-0144.5897.
15. López Rubio M, Argüello Marina M. The Current Role of Hydroxyurea in the Treatment of Sickle Cell Anemia. *J Clin Med.* 2024; 13(21): 6404. doi: 10.3390/jcm13216404.
16. Praget-Bracamontes S, Soto-Rodríguez G. Anemia de células falciformes.: Un nuevo enfoque a través del soporte nutricional. *JBF.* 2021; 2(1): 1-7. doi: 10.32870/jbf.v2i1.23
17. Frati G, Miccio A. Genome Editing for β -Hemoglobinopathies: Advances and Challenges. *J Clin Med.* 2021; 10(3): 482. doi: 10.3390/jcm10030482.
18. Steinberg MH, Sebastiani P. Genetic modifiers of sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2012; 87(8): 795-803. doi: 10.1002/ajh.23232.
19. Barrangou R, Marraffini LA. CRISPR-Cas systems: Prokaryotes upgrade to adaptive immunity. *Mol Cell.* 2014; 54(2): 234-244. doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.011.
20. Mojica FJ, Díez-Villaseñor C, Soria E, Juez G. Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria. *Mol Microbiol.* 2000; 36(1): 244-246. doi: 10.1046/j.1365-2958.2000.01838.x.
21. Haft DH, Selengut J, Mongodin EF, Nelson KE. A guild of 45 CRISPR-associated (Cas) protein families and multiple CRISPR/Cas subtypes exist in prokaryotes.



- tic genomes. PLoS Comput Biol. 2005; 1(6): e60. doi: 10.1371/journal.pcbi.0010060.
22. Mojica FJ, Díez-Villaseñor C, García-Martínez J, Soria E. Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. J Mol Evol. 2005; 60(2):174-182. doi: 10.1007/s00239-004-0046-3.
23. Bolotin A, Quinkis B, Sorokin A, Ehrlich SD. Clustered regularly interspaced short palindrome repeats (CRISPRs) have spacers of extrachromosomal origin. Microbiology (Reading). 2005; 151(Pt 8): 2551-2561. doi: 10.1099/mic.0.28048-0.
24. Haft DH, Selengut J, Mongodin EF, Nelson KE. A guild of 45 CRISPR-associated (Cas) protein families and multiple CRISPR/Cas subtypes exist in prokaryotic genomes. PLoS Comput Biol. 2005; 1(6): e60. doi: 10.1371/journal.pcbi.0010060.
25. Marraffini LA, Sontheimer EJ. CRISPR interference limits horizontal gene transfer in staphylococci by targeting DNA. Science. 2008; 322(5909): 1843-1845. doi: 10.1126/science.1165771.
26. Brouns SJ, Jore MM, Lundgren M, Westra ER, Slijkhuis RJ, Snijders AP, *et al.* Small CRISPR RNAs guide antiviral defense in prokaryotes. Science. 2008 Aug 15;321(5891):960-964. doi: 10.1126/science.1159689.
27. Garneau JE, Dupuis MÈ, Villion M, Romero DA, Barrangou R, Boyaval P, *et al.* The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA. Nature. 2010;468(7320):67-71. doi: 10.1038/nature09523.
28. Deltcheva E, Chylinski K, Sharma CM, Gonzales K, Chao Y, *et al.* CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III. Nature. 2011; 471(7340): 602-607. doi: 10.1038/nature09886.
29. Burstein D, Harrington LB, Strutt SC, Probst AJ, Anantharaman K, Thomas BC, *et al.* New CRISPR-Cas systems from uncultivated microbes. Nature. 2017; 542(7640): 237-241. doi: 10.1038/nature21059.
30. Barrangou R, Marraffini LA. CRISPR-Cas systems: Prokaryotes upgrade to adaptive immunity. Mol Cell. 2014; 54(2): 234-244. doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.011.
31. Makarova KS, Wolf YI, Iranzo J, Shmakov SA, Alkhnbashi OS, Brouns SJJ, *et al.* Evolutionary classification of CRISPR-Cas systems: a burst of class 2 and derived variants. Nat Rev Microbiol. 2020; 18(2): 67-83. doi: 10.1038/s41579-019-0299-x.
32. Nishimasu H, Nureki O. Structures and mechanisms of CRISPR RNA-guided effector nucleases. Curr Opin Struct Biol. 2017; 43: 68-78. doi: 10.1016/j.sbi.2016.11.013.
33. van Dongen JE, Berendsen JTW, Steenbergen RDM, Wolthuis RMF, Eijkel JCT, Segerink LI. Point-of-care CRISPR/Cas nucleic acid detection: Recent advances, challenges and opportunities. Biosens Bioelectron. 2020; 166: 112445. doi: 10.1016/j.bios.2020.112445.
34. Koonin EV, Makarova KS. Origins and evolution of CRISPR-Cas systems. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2019; 374(1772): 20180087. doi: 10.1098/rstb.2018.0087.
35. Amitai G, Sorek R. CRISPR-Cas adaptation: insights into the mechanism of action. Nat Rev Microbiol. 2016; 14(2): 67-76. doi: 10.1038/nrmicro.2015.14.
36. Lammoglia-Cobo MF, Lozano-Reyes R, García-Sandoval CD, Avilez-Bahena CM, Trejo-Reveles V, Muñoz-Soto RB, *et al.* La revolución en ingeniería genética: sistema CRISPR/Cas. Investigación en Discapacidad. 2016; 5(2): 116-128.
37. Wang W, Zhang L, Wang X, Zeng Y. The advances in CRISPR technology and 3D genome. Semin Cell Dev Biol. 2019; 90: 54-61. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.07.009.
38. Laurent M, Geoffroy M, Pavani G, Guiraud S. CRISPR-Based Gene Therapies: From Preclinical to Clinical Treatments. Cells. 2024; 13(10): 800. doi: 10.3390/cells13100800.
39. Steinberg MH. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. Blood. 2020; 136(21): 2392-2400. doi: 10.1182/blood.2020007645.
40. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, *et al.* Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2017; 129(11): 1548-1556. doi: 10.1182/blood-2016-10-745711.

41. Meerpohl JJ, Schell LK, Rücker G, Motschall E, Fleeman N, Niemeyer CM, Bassler D. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5(5):CD007477. doi: 10.1002/14651858.CD007477.pub3.
42. Howard J, Ataga KI, Brown RC, Achebe M, Nduba V, El-Beshlawy A, *et al.* Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021; 8(5): e323-33. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00059-4.
43. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL *et al.* A Phase 3 Trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2018; 379(3): 226-235. doi: 10.1056/NEJMoa1715971.
44. Alonso L, González-Vicent M, Belendez C, Badell I, Sastre A, Rodríguez-Villa A, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with thalassemia and sickle cell disease: An experience of the Spanish Working Group for Bone Marrow Transplantation in Children (GETMON). *Med Clin (Barc).* 2019; 152(4): 135-140. doi: 10.1016/j.medcli.2018.05.013.
45. Kanter J, Mennito S, Nair SM, Manwani D, Kutlar A, Shah N, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and efficacy of crizanlizumab in patients with sickle cell disease: final results from the phase II SOLACE-adults study. *Ther Adv Hematol.* 2024; 15: 20406207241292508. doi: 10.1177/20406207241292508.
46. Dampier CD, Telen MJ, Wun T, Brown RC, Desai P, El Rassi F, *et al.* A randomized clinical trial of the efficacy and safety of rivipansel for sickle cell vaso-occlusive crisis. *Blood.* 2023; 141(2): 168-179. doi: 10.1182/blood.2022015797.
47. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrich J, *et al.* Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2017; 376(5): 429-439. doi: 10.1056/NEJMoa1611770.
48. Rankine-Mullings AE, Nevitt SJ. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 9: CD002202. doi: 10.1002/14651858.CD002202.pub3.
49. Onalo R, Cilliers A, Cooper P, Morris CR. Arginine Therapy and Cardiopulmonary Hemodynamics in Hospitalized Children with Sickle Cell Anemia: A Prospective, Double-blinded, Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 206(1): 70-80. doi: 10.1164/rccm.202108-1930OC.



Revisión

Efecto del factor de transferencia, como coadyuvante, sobre la sobrevida en pacientes con cáncer. Una revisión sistemática

*Effect of transfer factor, as an adjuvant, on survival in cancer patients.
A systematic review*

Misael Isaac Narváez-Murillo¹ y Jesús Aguilar-Castro^{2*}

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

² Profesor de Asignatura de la FES Zaragoza, UNAM.

RESUMEN

Antecedentes. Actualmente, no se dispone de un tratamiento que alivie todos los síntomas del cáncer, por lo que se utilizan aditivos o coadyuvantes junto el tratamiento para mejorar su eficacia. Una de las propuestas más recientes es el factor de transferencia (FT), aunque no se cuenta con suficiente evidencia de su efecto. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto del FT, como coadyuvante, sobre la sobrevida de pacientes con cáncer a través de una revisión sistemática. **Método.** Se llevó a cabo una búsqueda de artículos en las plataforma *PubMed*, *Web of Science*, *Lilacs*, *Scopus*, *SciELO* y *TesiUNAM* hasta el 24 de junio de 2022, para realizar una revisión sistemática acorde con los criterios PRISMA, considerando como variable de desenlace la sobrevida de pacientes con FT en comparación con controles. Se analizó el porcentaje de supervivencia con respecto al tiempo. **Resultados.** Se analizaron 4 estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad, sumando una muestra total de n=194 participantes, quienes recibieron FT y n=228 fueron controles. Se encontró que el factor de transferencia no afecta significativamente la sobrevida, en comparación al control. **Conclusión.** Los resultados sugieren que el factor de transferencia no favorece la sobrevida de los pacientes con cáncer.

Palabras clave. Cáncer, factor de transferencia, dializable leucocitario, sangre periférica, estadio, porcentaje de supervivencia.

ABSTRACT

Background. There is currently no treatment that alleviates all cancer symptoms. Therefore, additives or adjuvants are used together with the treatment to improve its effectiveness. One of the most recent proposals is transfer factor (TF), although its effect is not sufficiently proven. **Aim.** To present a synthesis of knowledge on the effect of TF as an adjuvant on the survival of cancer patients through a systematic review. **Method.** A search for articles was carried out on the *PubMed*, *Web of Science*, *Lilacs*, *Scopus*, *SciELO* and *TesiUNAM* platforms until June 24, 2022, to carry out a systematic review in accordance with the PRISMA criteria, considering as the outcome variable the survival of patients with TF compared to controls. The survival percentage was analyzed with respect to time. **Results.** Four studies that met the eligibility criteria were analyzed, totaling a sample of n=194 participants, who received FT and n=228 were controls. It was found that the transfer factor does not significantly affect survival, compared to control. **Conclusion.** The results suggest that the transfer factor does not favor the survival of patients with cancer.

Keywords: Cancer, transfer factor, dialyzable leucocyte, peripheral blood, stage, survival percentage.

Correspondencia: Jesús Aguilar Castro

E.mail: profgenclin@gmail.com

Artículo recibido: 20 de marzo de 2024

Artículo aceptado: 12 de octubre de 2024

Narváez-Murillo MI y Aguilar-Castro J. Efecto del factor de transferencia, como coadyuvante, sobre la sobrevida en pacientes con cáncer. Una revisión sistemática. *CyRS*. 2024; 6(2): 98-108. <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2024.6.2.6>

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden propagarse a otras partes del cuerpo. En México, para el año 2024; las tasas de defunciones por tumores malignos en pacientes menores a 30 años no superan 9 fallecimientos por cada 100,000 habitantes, mientras que, en población de 30 a 59 años, el número de defunciones por tumores malignos fue de 15.36 para los varones; y fallecieron 22.78 mujeres por cada 100,000 habitantes.¹⁻³

Existen dos clases de tumores de acuerdo con el daño: benignos y malignos. Los tumores benignos se caracterizan por mostrar un grado de proliferación limitado y poca vascularización; permanecen localizados en su sitio de aparición y están rodeados de una cápsula de tejido fibroso. En cambio, los tumores malignos, muestran alto grado de crecimiento, alta capacidad infiltrante, alta vascularización y no suelen estar encapsulados; por lo mismo pueden invadir otras partes del tejido. Se ha descrito que las modificaciones que pueden presentar las células cancerosas incluyen cambios en su forma, tamaño, apariencia y alteraciones en la distribución de la cromatina; lo que afecta la forma y/o número de los cromosomas.^{4,5}

El tratamiento contra el cáncer puede dividirse en tratamientos locales o sistémicos.^{6,7} Los tratamientos locales, como la cirugía, la radioterapia, tratamiento con hipertermia o la terapia fotodinámica solo tratan una región focalizada afectada por el tumor.⁸ Las terapias sistémicas, como la quimioterapia, la inmunoterapia o la terapia hormonal; se administran por vía intravenosa y se divide en tres fases: (i) la fase de inducción, en donde se busca eliminar el mayor número de células malignas; (ii) fase de consolidación, en la que se aplica una dosis de tratamiento más baja para mantener el número de células malignas al mínimo y; (iii) fase de mantenimiento en la que se busca una terapia menos tóxica y con efectos secundarios menores por lo que la medicación se suele administrar por vía oral. El objetivo de las dos últimas fases es eliminar las células madre cancerígenas que hayan quedado después de la fase de inducción.⁹

Los tratamientos sistémicos suelen venir acompañados de coadyuvantes que potencien los efectos del tratamiento o aminoren la sintomatología causada por el tra-

tamiento.⁶⁻¹⁰ Uno de los coadyuvantes de uso reciente es el factor de transferencia (FT), que consiste en mensajeros peptídicos producidos por linfocitos T activados, como parte de la inmunidad celular. El FT es complejo y contiene más de 200 moléculas con pesos moleculares de 1 a 20kD,¹¹ consta de mensajeros péptidos polares hidrofílicos que transmiten información sobre la presencia de amenaza al sistema inmunitario, ya sea externa o interna.^{4,5,12,13}

El FT, como coadyuvante en el tratamiento contra el cáncer, se demostró que incrementa la citotoxicidad de las células *Natural Killer* (NK), aumenta la concentración del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y disminuye el daño al material genético en pacientes con cáncer avanzado.¹³⁻¹⁷ En modelos animales de cáncer de próstata se demostró que la administración del FT incrementó la diferenciación de células hematopoyéticas en subclases CD56⁺, CD16⁺, CD11c⁺, NK- así como la producción células capaces de producir INF γ , TNF- α e IL-6. Además, favorecer la producción de linfocitos T $\gamma\delta$.¹⁸

Para evaluar objetivamente el uso del factor de transferencia se realizaron revisiones en relación con los efectos que tiene. Sánchez-González *et al.* (2011), señalaron que el FT promete ser un coadyuvante prometedor contra el cáncer.⁵ En contraste, Macias y Guaní-Guerra (2020), reportaron que el uso del FT como coadyuvante en el tratamiento se cáncer no presenta resultados concluyentes respecto a la mayor sobrevivida,⁴ por lo que, considerando las inconsistencias en los estudios para conocer la eficacia del uso del FT como coadyuvante, se realizó esta revisión sistemática, con el propósito de presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto del FT como coadyuvante en la sobrevivida de pacientes con cáncer.

MATERIALES Y MÉTODOS

La revisión sistemática y el metaanálisis se realizaron siguiendo los lineamientos metodológicos establecidos en la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Anexo 1).

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La pregunta de investigación se formuló con el acrónimo PICO: Población = Adultos con cáncer con edad entre 20 a 70 años, I = Factor de transferencia como coadyuvante del tratamiento contra el cáncer, C = Tratamiento contra el cáncer sin factor de transferencia O =



sobrevida del paciente. Con base en esta estrategia se identificaron palabras clave para realizar la búsqueda de artículos. La búsqueda se realizó en PubMed, Lilacs, Scopus, Scielo y TesiUNAM con la estrategia de búsqueda "(Cancer) AND (Transfer factor) AND (chemotherapy) AND (remission)" y en *Web of Science* con la estrategia de búsqueda "(Cancer) AND (*dialyzable leukocyte extract*) AND (adjuvant)". La búsqueda se realizó hasta el 24 de junio del 2022, sin restricción de fecha de publicación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión de los artículos fueron los siguientes: a) ensayos clínicos aleatorizados doble ciego; b) que los sujetos de los estudios padecieran cáncer de cualquier clasificación; c) estudios en los que se use del FT obtenido de sangre periférica de donadores sanos como coadyuvante en el tratamiento contra el cáncer; d) estudios en los que se reporte la sobrevida y el promedio del porcentaje de supervivencia; f) estudios escritos en idioma inglés o español.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: a) estudios donde solo se evaluó la respuesta celular por medio de la intradermorreacción; b) estudios en los que el FT fuese de un origen distinto al ser humano; c) estudios en los que sólo se evalúe la mejora con elementos distintos a la sobrevida (por ejemplo, respuesta a las infecciones).

EXTRACCIÓN DE DATOS

Los títulos y resúmenes que cumplían con los criterios de inclusión fueron seleccionados por dos revisores (MN-M y JA-C), una vez seleccionados los artículos se realizó la revisión de texto completo para evaluar su inclusión dentro de la revisión sistemática y metaanálisis. Una vez que se realizó la selección de estudios, los datos fueron extraídos por los revisores. La extracción de datos para la revisión sistemática incluyó el primer apellido del autor principal, el año de publicación, diseño del estudio, población en estudio. Para el grupo experimental se registró tipo de cáncer clasificado por estadio, dosis y forma de administración del FT. Cómo resultado se registró el porcentaje de sobrevida con respecto del tiempo.

DETERMINACIÓN DEL RIESGO DE SESGO Y CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Para el análisis de sesgo se utilizó la herramienta de la Colaboración Cochrane RoB2, para el análisis de sesgo se tomaron en cuenta siete parámetros; generación

de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos de resultados incompletos, informes selectivos y otro tipo de sesgos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para estimar el efecto del uso de FT, como coadyuvante del tratamiento en pacientes con cáncer, se tomó como parámetro de mejora el porcentaje de sobrevida. Se usaron únicamente estudios aleatorizados de 2 años de seguimiento. La heterogeneidad se calculó con la prueba I^2 cuyo criterio para determinar la existencia de heterogeneidad significativa fue si $I^2 > 50$. El manejo de los datos extraídos se realizó con el *software RevMan 5.4.1*.

RESULTADOS

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

El número total de artículos encontrados en las bases de datos fue de 59, no se encontraron registros adicionales en TesiUNAM. Después de eliminar los registros duplicados, el número fue de 57, posteriormente se procedió a la selección de artículos revisando el título y el resumen de los cuales el número de registros obtenidos fue de 22, de los cuales se llevó a cabo la revisión de texto completo, se eliminaron 18 artículos, por lo que cuatro artículos cumplieron los criterios de elegibilidad para realizar la revisión sistemática y metaanálisis (Figura 1). Respecto a la calidad metodológica de los ensayos incluidos, en general tienen un sesgo bajo (Figura 2).

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Se seleccionaron 4 estudios para una síntesis cualitativa. Todos fueron ensayos clínicos aleatorizados cegados; el número total de sujetos incluidos para los cuatro estudios fue de $n=194$ en el grupo experimental y $n=228$ en el grupo de control; el intervalo de edad considerado en los pacientes fue de 20 a 70 años. En todos los estudios se evaluó el efecto de la administración del factor de transferencia a diferentes pacientes con distintos grados de avance del cáncer y aunque en todos se evaluó la sobrevida de los pacientes. En el estudio de Miller *et al.* (1988), fueron incluidos pacientes con melanoma,¹⁹ mientras que, los estudios de Fujisawa *et al.* (1984),²⁰ Whyte *et al.* (1992)²¹ y Prasad *et al.* (1996),²² llevaron a cabo su ensayo clínico en pacientes con cáncer en aparato respiratorio; Fujisawa *et al.* (1984), estudiaron el efecto en pacientes con adenocarcinoma y carcinoma epidermal pulmonar,²⁰ asimismo, Whyte *et al.* (1992),

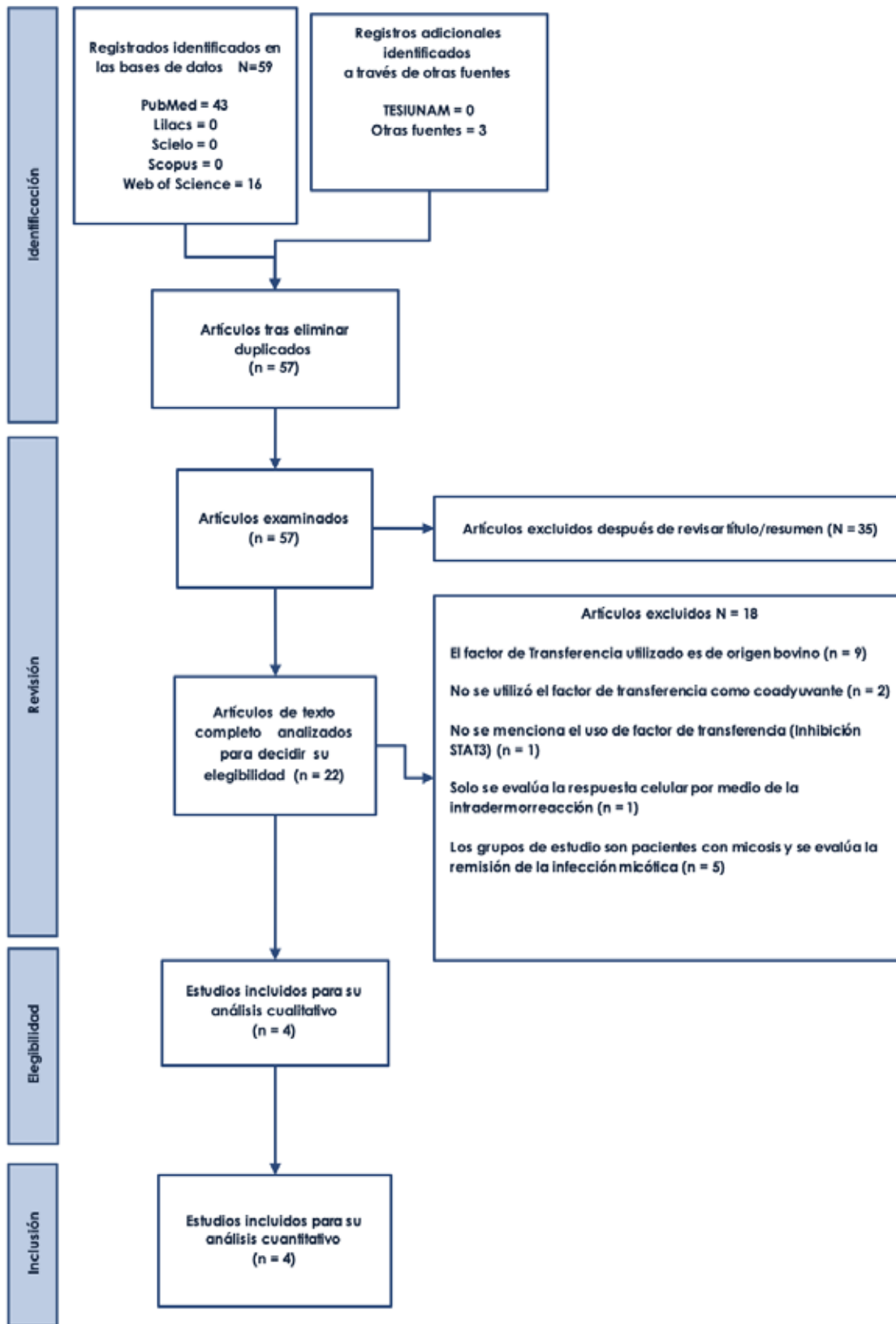
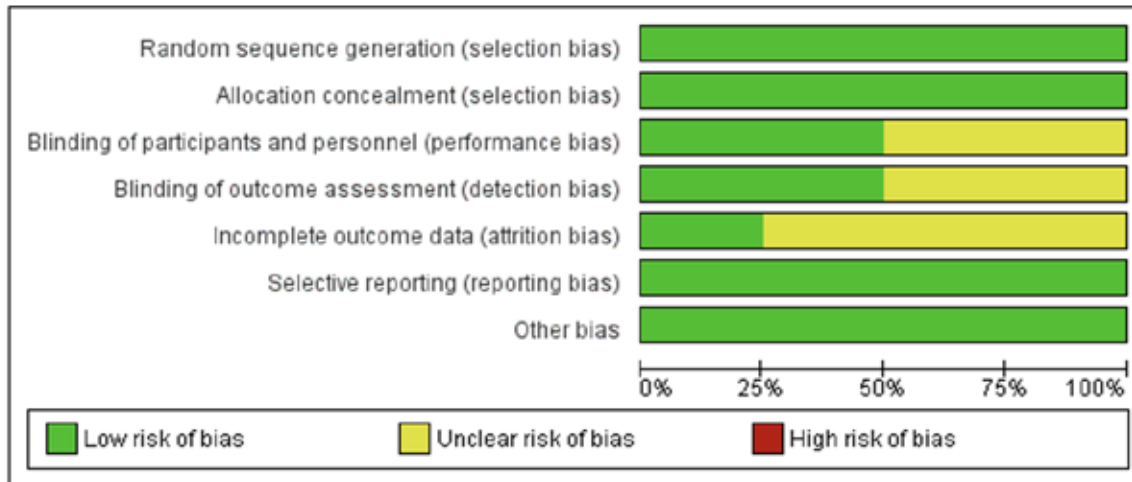


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios.



| | 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 |
|---------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| Fujisawa 1984 | + | + | + | + | + | + | + |
| Miller 1988 | + | + | + | + | ? | + | + |
| Prasad 1996 | + | + | ? | ? | ? | + | + |
| Whyte 1992 | + | + | ? | ? | ? | + | + |

Figura 2. Determinación del riesgo de sesgo y calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos. En verde se representa un riesgo de sesgo bajo, en amarillo se representa el riesgo de sesgo moderado y en rojo riesgo de sesgo alto. Ninguno de los estudios tiene un sesgo alto.

analizaron el efecto en pacientes con carcinoma broncogénico,²¹ y Prasad *et al.* (10096), evaluaron el efecto en pacientes con carcinoma nasofaríngeo.²² En los cuatro estudios seleccionados el tratamiento principal fue local por medio de la cirugía para remoción del tumor principal. El tiempo de seguimiento a los participantes fue de 1 a 10 años. La dosis de FT utilizadas en los estudios fue de 1mL por vía intramuscular equivalente a 5×10^8 linfocitos (Cuadro 1).

RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

En el estudio de Miller *et al.* (1988), adicionalmente al análisis de la sobrevida, analizaron el tiempo que demoró en llegar a la etapa 3 del melanoma y tiempo en ocurrir la primera recurrencia. Con relación a la sobrevida no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con factor de transferencia y el grupo control, sin embargo, demostró que los pacientes tratados con factor de transferencia presentaron un tiempo menor para la primera recurrencia del cáncer, así como, menor tiempo en llegar a la etapa 3 del cáncer.¹⁹

El estudio de Fujisawa *et al.* (1984), se evaluó el efecto que tuvo el factor de transferencia de acuerdo con la etapa de avance del cáncer pulmonar que padecía el paciente, además de la sobrevida general. Encontraron que el factor de transferencia incrementó la sobrevida de los pacientes en un 15%, sin embargo, el aumento no fue estadísticamente significativo. De acuerdo con la etapa del cáncer, encontraron que el factor de transferencia incrementó la sobrevida de los pacientes en las etapas 1 y 2, mientras que en las etapas 3 y 4 no tuvo ningún efecto. Adicionalmente, evaluaron los efectos en la resectabilidad del tumor y en la recurrencia del cáncer y encontraron que el factor de transferencia incrementó el tiempo de recurrencia del cáncer, particularmente en las etapas 1 y 2 del cáncer, e incrementó la sobrevida en pacientes con cirugías donde se extrajo completamente el tumor.²⁰

En el ensayo clínico llevado a cabo por de Whyte *et al.* (1992), se evaluó el efecto del factor de transferencia en la sobrevida general, de acuerdo con la etapa del cáncer y diferenciando entre el cáncer de células espumosas y el adenocarcinoma; sin embargo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; aunque si presentan una mejoría en la sobrevida, particularmente el grupo de pacientes que padecían cáncer pulmonar de células espumosas.²¹

Finalmente, en el estudio de Prasad *et al.* (1996), se comparó el efecto de tratar a los pacientes con el cáncer nasofaríngeo con dos diferentes factores de transferencia: uno con actividad específica contra el virus de Epstein-Barr y el otro obtenido de linfocitos de sangre periférica. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con el factor de transferencia, ya sea de linfocitos de sangre periférica o el que responde ante el virus de Epstein-Barr, en comparación con el grupo control, aunque el factor de transferencia que responde al virus de Epstein-Barr incrementó la sobrevida de los pacientes en comparación al factor de transferencia obtenido de linfocitos de sangre periférica.²²

METAANÁLISIS

En los cuatro artículos seleccionados para el metaanálisis se evaluó el número de pacientes fallecidos a 2 años de iniciados los estudios para poder equipararlos objetivamente. Al comparar los grupos, el tratamiento con factor de transferencia a los diversos tipos de cáncer sólidos encontramos que no presentó una diferencia entre el grupo control y el grupo tratado (RR= 0.96, IC_{95%}, 039-237, p = 0.94). En el análisis se observó una heterogeneidad muy elevada en el estudio la comparación fue estadísticamente significativa ($I^2 = 85\%$, p=0.0001) (Figura 3).

DISCUSIÓN

El factor de transferencia es un compuesto que se encuentra naturalmente en los glóbulos blancos y otras células del sistema inmunológico. Es una mezcla de pequeñas moléculas peptídicas y proteínas que desempeñan un papel en la regulación de la respuesta inmune. Funciona como un regulador del sistema inmunológico, "educando" a las células inmunitarias para que respondan de manera más eficiente a infecciones y otras amenazas. Este puede aumentar la actividad de las células inmunitarias, como los linfocitos T y las células *Natural Killer* (NK). Se ha sugerido que por estas características pueden servir como coadyuvante en el tratamiento contra el cáncer.¹²

El objetivo de esta revisión fue presentar una síntesis del conocimiento sobre la eficacia del factor de transferencia para prolongar la sobrevida de los pacientes afectados por distintos tipos de cáncer sólidos. Observamos



Cuadro 1. Características de los estudios de pacientes con cáncer que fueron tratados con FT

| Autor (año) | Diseño de estudio | Población | Tipo de cáncer | | | Dosis | Evaluación del resultado | Resultado | | | | |
|------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------|----------------|--------|-------|
| Whyte et al. (1992) ²¹ | PA | Grupo 1 TF: n=35 Grupo 2 control: 28 | Carcinoma broncogénico | | | 1 mL FT vía intramuscular | Se evaluó el porcentaje de supervivencia a los 2, 5 y 10 años. | Pacientes que sobrevivieron | Grupo1 TF | Grupo2 control | | |
| | | | Estadio | Grupo1 | Grupo2 | | | Total | | | 43.97 | 33.71 |
| | | | I | 17 | 23 | | | Media | | | 64.98 | 45.37 |
| Fujisawa (1983) ²⁰ | PA | Grupo 1 Control: n=75 Grupo 2 TF: 74 | Carcinoma nasofaríngeo. No se menciona estratificación de los grupos de estudio | | | Vía de administración subcutánea, equivalente a 5 x10 ⁸ linfocitos. | Se evaluó el porcentaje de supervivencia se dio seguimiento durante 5 año. | Pacientes que sobrevivieron | Grupo1 control | Grupo3 | | |
| | | | Estadio | Grupo1 | Grupo2 | | | Total | | | 17.86 | |
| | | | I | 26 | 24 | | | Media | | | 8.93 | 24.7 |
| Prasad (1996) ²² | PA | Grupo TB1 n=6 Grupo 2 TBL n = 6 Grupo 3 n= 18 Grupo control | Carcinoma nasofaríngeo. No se menciona estratificación de los grupos de estudio | | | Vía de administración subcutánea, equivalente a 5 x10 ⁶ linfocitos. | Se evalúa supervivencia media en meses, dividida en tres grupos de seguimiento. TB1=Factor de transferencia de sangre periférica TBL = Factor de transferencia con vacuna anti-EVB | Supervivencia en meses | Grupo1 TB1 | Grupo2 TBL | Grupo3 | |
| | | | | 34.0 | 18.6 | | | 24.7 | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| Miller et al. (1988) ¹⁹ | PAD | Grupo 1 TF n =83 Grupo 2 n=85 control | Melanoma maligno | | | Vía de administración subcutánea, equivalente a 5 x10 ⁸ linfocitos, o tres mililitros cada tres semanas | Se evalúa supervivencia por intervalo de tiempo, seguimiento 48 meses | Años | TF n = 85 | control n = 83 | | |
| | | | Estadio | Grupo1 | Grupo2 | | | 1 | 75/85 | 73/83 | | |
| | | | I | 35 | 34 | | | 2 | 53/68 | 64/69 | | |
| | | | II | 50 | 49 | | | 3 | 37/40 | 44/48 | | |
| | | | | | 4 | 14/15 | 16/17 | | | | | |

PA= Prospectivo aleatorizado; PAD= Prospectivo aleatorizado Doble ciego

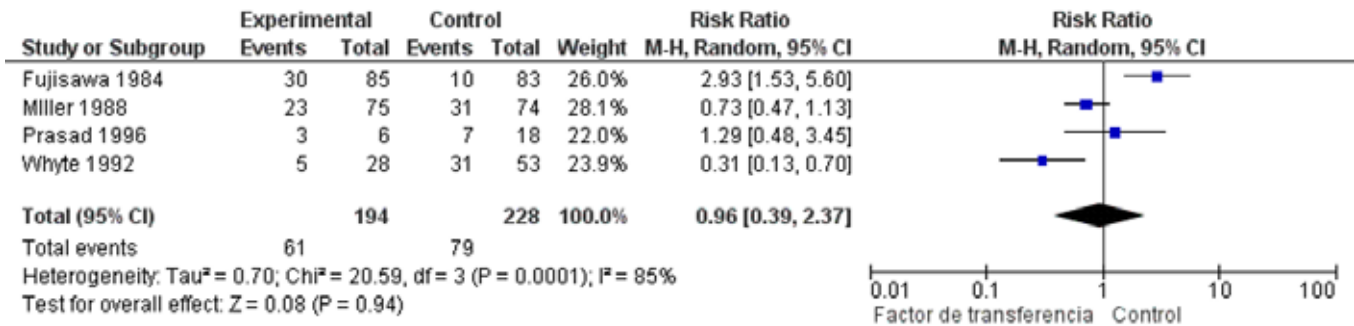


Figura 3. Sobrevida con y sin tratamiento coadyuvante del FT. En la figura se muestra la supervivencia de los participantes con cáncer en estadio I a 2 años de comenzados los estudios

que los resultados de los estudios con seguimiento de 2 años no demuestran diferencias estadísticamente significativas, respecto a la administración del factor de transferencia para incrementar la sobrevida, en los pacientes que fueron sometidos a una resección del tumor y posteriormente tratados para evitar las recurrencias.²⁰⁻²³

Es de llamar la atención este resultado porque teóricamente el factor de transferencia puede aumentar la actividad de los linfocitos T citotóxicos, que son responsables de destruir células cancerosas al reconocer antígenos tumorales en su superficie; además, incrementa la capacidad de las células NK para atacar células tumorales de manera no específica; promueve la liberación de citocinas como interferón gamma (IFN- γ) e interleucina-2 (IL-2), que activan células inmunes y potencian la respuesta antitumoral; lo que podría contrarrestar el microambiente inmunosupresor generado por células tumorales, restaurando la función inmunitaria.²³⁻²⁵ En este sentido, se ha propuesto que el FT en combinación con quimioterapia, inmunoterapia o radioterapia, podría mejorar la eficacia al potenciar la respuesta inmune y ayudar a eliminar células cancerosas residuales.^{4,12,13} Al respecto, los estudios analizados en esta revisión reportan que los pacientes presentaban mejoría, sin embargo, esto no impactó en la sobrevida. Algunas de causas pueden ser la variación en la carga tumoral, el tipo de cáncer y el estado inmunológico del paciente.

LIMITACIONES

Entre las limitaciones más importantes de este trabajo, destacan la escasez de estudios en donde el FT se utilice como coadyuvante en el tratamiento contra el

cáncer. Otra de las limitantes fue el tiempo de la comparación en el metaanálisis, ya que los efectos sobre la sobrevida de los pacientes son más evidentes a 5 o 10 años. Hubo un alto grado de heterogeneidad, los resultados estratificados por estadio del cáncer se presentaron en forma gráfica y se omitieron en todos los estudios la presentación de estos datos en forma numérica por lo que se dificultó hacer un metaanálisis considerando la sobrevida en los distintos estadios del cáncer.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

La evidencia científica no justifica la indicación del FT como coadyuvante terapéutico para incrementar la sobrevida de los pacientes con cáncer.

IMPLICACIONES DE INVESTIGACIÓN

Es necesario llevar a cabo más ensayos clínicos, además de considerar la elaboración de una revisión sistemática de casos clínicos, para identificar el perfil específico de los pacientes en quienes podría tener un mejor efecto.

CONCLUSIONES

El factor de transferencia tiene un potencial teórico para fortalecer la respuesta inmune en pacientes con cáncer, pero la evidencia científica sólida sobre su eficacia es limitada. Nuestros resultados sugieren que el factor de transferencia no tiene efecto sobre la sobrevida de los pacientes con cáncer; sin embargo, falta realizar más estudios para determinar sus efectos sobre el estado inmunológico y fisiológico.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas, Proyecto PAPIME PE210523, y a Rodrigo Emmanuel Grande Piña quien colaboró en la revisión y selección de los artículos.

FINANCIAMIENTO Y CONFLICTO DE INTERÉS

No hubo conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer México: INEGI [Consultado 2024 04/06]. Available from: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2024/EAP_CANCER24.pdf.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16-27.
3. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(5):409-36.
4. Macias AE, Guaní-Guerra E. Transfer Factor: Myths and Facts. *Arch Med Res*. 2020;51(7):613-622.
5. Sánchez-González DJ, Sosa-Luna CA, Vásquez-Moctezuma I. Factores de transferencia en la terapéutica médica. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(6):273-277.
6. Smoller BR. Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. *Mod Pathol*. 2006;19:S34-S40.
7. American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Systems[Consultado 6 de abril de 2024]. Available from:<https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/cancer-staging-systems/>.
8. Terry WD. Symposium on immunotherapy in malignant disease. Foreword. *Med Clin North Am*. 1976;60(3):387-388.
9. Carlberg C, Velleuer E. *Cancer Biology: How Science Works*: Springer International Publishing; 2021.
10. National Cancer Institute. What Is Cancer?. NCI; 2021 [Consultado 4 de junio de 2024]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
11. Lawrence HS. Transfer factor and autoimmune disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;124(1):56-60.
12. Lobuglio AF, Neidhart JA. A review of transfer factor immunotherapy in cancer. *Cancer*. 1974;34(S8):1563-1570.
13. See D, Mason S, Roshan R. Increased tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and natural killer cell (NK) function using an integrative approach in late stage cancers. *Immunol Invest*. 2002;31(2):137-153.
14. LoBuglio AF, Neidhart JA, Hillber RW, Metz EN, Balcerzak SP. The effect of transfer factor therapy on tumor immunity in alveolar soft part sarcoma. *Cell Immunol*. 1973;7(1):159-165.
15. Blume MR, Rosenbaum EH, Cohen RJ, Gershow J, Glassberg AB, Shepley E. Adjuvant immunotherapy of high risk stage I melanoma with transfer factor. *Cancer*. 1981;47(5):882-888.
16. Pizza G, De Vinci C, Cuzzocrea D, Menniti D, Aiello E, Maver P, et al. A preliminary report on the use of transfer factor for treating stage D3 hormone-unresponsive metastatic prostate cancer. *Biotherapy*. 1996;9:123-32.
17. Oettgen H, Old L, Farrow J, Valentine F, Lawrence H, Thomas L. Effects of dialyzable transfer factor in patients with breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974;71(6):2319-2323.
18. Hernández-Esquivel MA, Pérez-Torres A, Romero-Romero L, Reyes-Matute A, Loaiza B, Mellado-Sánchez G, et al. The dialyzable leukocyte extract Transferon™ inhibits tumor growth and brain metastasis in a murine model of prostate cancer. *Biomed Pharmacother*. 2018;101:938-944.

19. Miller LL, Spitler LE, Allen RE, Minor DR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of transfer factor as adjuvant therapy for malignant melanoma. *Cancer*. 1988;61(8):1543-1549.
20. Fujisawa T, Yamaguchi Y, Kimura H, Arita M, Baba M, Shiba M. Adjuvant immunotherapy of primary resected lung cancer with transfer factor. *Cancer*. 1984;54(4):663-669.
21. Whyte RI, Schork MA, Sloan H, Orringer MB, Kirsh MM. Adjuvant treatment using transfer factor for bronchogenic carcinoma: long-term follow-up. *Ann Thorac Surg*. 1992;53(3):391-396.
22. Prasad U, Jalaludin MAb, Rajadurai P, Pizza G, De Vinci C, Viza D, *et al*. Transfer factor with anti-EBV activity as an adjuvant therapy for nasopharyngeal carcinoma: a pilot study. *Biotherapy*. 1996;9:109-115.
23. Kirkpatrick CH. Properties and activities of transfer factor. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;55(6):411-421.
24. Lawrence HS, Borkowsky W. Transfer factor—current status and future prospects. *Biotherapy*. 1996;9(1):1-5.
25. Pape KA, Kearney ER, Khoruts A, Mondino A, Merica R, Chen ZM, *et al*. Use of adoptive transfer of T-cell antigen-receptor-transgenic T cells for the study of T-cell activation in vivo. *Immunol Rev*. 1997;156(1):67-78.



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. | 1-3 |
| INTRODUCCIÓN | | | |
| Fundamento | 3 | Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce. | 4-8 |
| 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). | 9 |
| 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. | 7 |
| 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. | 7-8 |
| 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. | 7-8 |
| 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. | 7-8 |

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). | 7-8 |
| 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. | 7-9 |
| 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. | 7-8 |
| 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. | 10,25 y 26 |
| Medidas de síntesis | 13 | Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias). | 25 y 26 |
| 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. | 11-12 |
| 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). | 25 y 26 |
| 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. | No |
| 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. | 24 |



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. | 7-8, 28 y 29 |
| 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). | 24 y 25 |
| 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. | 25 y 26 |
| Síntesis de resultados | 21 | Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia. | 11 |
| Riesgo de sesgo en todos los estudios | 22 | Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15). | 24 y 25 |
| 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). | 11-15 |
| 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). | 15 |
| 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 |



Revisión

Sensibilidad y especificidad de la prueba rápida QuickVue para Influenza A+B: Una revisión sistemática y meta-análisis

Sensitivity and Specificity of the QuickVue Influenza A+B rapid test: A systematic review and meta-analysis

Leilani Mariel Salvador-Baltazar¹ y Lizett Castrejón-Delgado²

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

² Profesora definitiva de la carrera Química Farmacéutico Biológica, Asesora del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM.

RESUMEN

Introducción: La influenza es una enfermedad respiratoria viral aguda que provoca millones de casos de infección grave anualmente, afectando principalmente a niños y adultos mayores. Métodos de diagnóstico como la RT-PCR y el cultivo viral son confiables, pero costosos y lentos. Las pruebas rápidas, como QuickVue para influenza A+B, son más accesibles, aunque su sensibilidad y especificidad varían según los estudios. El fabricante de la prueba QuickVue para influenza A+B reporta una sensibilidad >80% y una especificidad >97%; sin embargo, la evidencia científica al respecto es poco precisa. **Objetivo:** Presentar una síntesis del conocimiento acerca de la sensibilidad y especificidad de la prueba rápida QuickVue para Influenza A+B, a través de una revisión sistemática y meta-análisis. **Método.** Se llevó a cabo una búsqueda de estudios en PubMed, Web of Science, Scopus, SciELO, LILACS y ScienceDirect, así como, en literatura gris incluyendo Google académico y TESIUNAM, acorde con los lineamientos de PRISMA, se abarcaron publicaciones publicadas hasta el 22 noviembre 2022. Para la estrategia de búsqueda se utilizaron algoritmos que incluyeron las siguientes palabras: "Influenza", "RIDTS", "RIDT", "QuickVue", "specificity", "sensitivity", "Rapid influenza diagnostic tests", "Reverse transcriptase-polymerase chain reaction" y "RT-PCR". Se evaluó la calidad de los estudios con la herramienta QUADAS-2 y se realizó el meta-análisis con el programa RevMan 5.3. **Resultados:** De 217 artículos, 17 cumplieron los criterios. Se determinó una sensibilidad del 89% y especificidad >97%, con heterogeneidad en la sensibilidad (19%-86%). **Conclusión:** QuickVue es altamente específica, pero su sensibilidad depende del tipo de muestra analizada.

Palabras clave: Influenza, QuickVue, RIDT, RIDTS, prueba rápida, RT-PCR, sensibilidad, especificidad.

ABSTRACT

Introduction. Influenza is an acute viral respiratory disease that causes millions of cases of serious infection annually, mainly affecting children and older adults. Diagnostic methods such as RT-PCR and viral culture are reliable, but expensive and time-consuming. Rapid tests, such as QuickVue for influenza A+B, are more accessible, although their sensitivity and specificity vary between studies. The manufacturer of the QuickVue Influenza A+B test reports a sensitivity >80% and specificity >97%; However, the scientific evidence in this regard is not very precise. **Aim.** To present a synthesis of knowledge about the sensitivity and specificity of the QuickVue rapid test for Influenza A+B, through a systematic review and meta-analysis. **Method.** A search for studies was carried out in PubMed, Web of Science, Scopus, SciELO, LILACS and ScienceDirect, as well as in gray literature including Google Scholar and TESIUNAM, in accordance with PRISMA guidelines, covering publications published until November 22, 2022. For the search strategy, algorithms were used that included the following words: "Influenza", "RIDTS", "RIDT", "QuickVue", "specificity", "sensitivity", "Rapid influenza diagnostic tests", "Reverse transcriptase-polymerase chain reaction" and "RT-PCR". The quality of the studies was evaluated with the QUADAS-2 tool and the meta-analysis was performed with the RevMan 5.3 program. **Results.** Of 217 articles, 17 met the criteria. A sensitivity of 89% and specificity >97% was determined, with heterogeneity in sensitivity (19%-86%). **Conclusion.** QuickVue is highly specific, but its sensitivity depends on the type of sample analyzed.

Keywords: Influenza, QuickVue, RIDT, RIDTS, prueba rápida, RT-PCR, sensibilidad, especificidad.

Correspondencia: Lizett Castrejón-Delgado

E.mail: lizettcastrejon@gmail.com

Artículo recibido: 18 de junio de 2024

Artículo aceptado: 2 de diciembre de 2024

Salvador-Baltazar LM y Castrejón-Delgado L. Sensibilidad y especificidad de la prueba rápida QuickVue para Influenza A+B: Una revisión sistemática y meta-análisis. *CyRS*. 2024; 6(2): 109-130. <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2024.6.2.7>



INTRODUCCIÓN

La influenza es una enfermedad respiratoria viral aguda que afecta el tracto respiratorio superior e inferior de todos los grupos de edad.¹ Esta infección es causada por un ARN virus, perteneciente a la familia Orthomyxoviridae, de los géneros *influenzavirus A* e *influenzavirus B*. El tipo A se divide en varios subtipos según la combinación de dos proteínas de superficie: la hemaglutinina (H) de la cual existen 18 subtipos distintos y la neuraminidasa (N) con 11 subtipos diferentes (H1-18 y N1-11), es decir, estos virus se caracterizan por los tipos H y N, como el H1N1 y el H3N3. Los virus del tipo B se clasifican en linajes y cepas, como la influenza B Yamagata y la influenza B Victoria.¹⁻³

Se ha estimado que las epidemias anuales a causa del virus provocan aproximadamente 4 millones de casos de infección grave y alrededor de medio millón de muertes cada año.⁴ La principal carga de morbilidad ocurre en niños y adultos mayores, incrementando los ingresos hospitalarios y muerte, especialmente entre las personas mayores de 65 años. La enfermedad grave o mortalidad generalmente se deben a la neumonía inducida por el virus o a una infección secundaria por bacterias, elevando la tasa de mortalidad en personas con enfermedades pulmonares y comorbilidades como la diabetes.^{1,3}

La transmisión ocurre de persona a persona al estornudar, toser, hablar e incluso respirar, también se da a través del contacto directo con personas infectadas u objetos contaminados y/o por inhalación de aerosoles cargados de partículas virales. Los síntomas típicos aparecen entre 24 a 48 horas después de la infección, e incluyen: tos seca, dolor de garganta, dolor de cabeza, fiebre alta con escalofríos, debilidad generalizada o dolores intensos en músculos y articulaciones, la duración de los síntomas varía de 7 a 10 días, no obstante, más del 50% de las infecciones suelen ser asintomáticas.^{2,4}

El diagnóstico de influenza se realiza frecuentemente con datos clínicos y la probabilidad de infección durante la epidemia estacional, con precisión razonable en adultos jóvenes y de mediana edad previamente sanos, casos que generalmente se recuperan sin tratamiento médico y sin necesidad de pruebas de laboratorio para el diagnóstico. Sin embargo, otros patógenos respiratorios causan síntomas similares por lo que

se requiere un diagnóstico específico para confirmar la infección por influenza.¹ En este sentido, los métodos de laboratorio utilizados como pruebas de referencia para el diagnóstico de la influenza son la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y cultivo viral. También están disponibles las pruebas rápidas como el ensayo molecular y la prueba de antígenos.^{1,4}

Las pruebas rápidas para el diagnóstico de influenza (*RIDTs*, *Rapid Influenza Diagnostic Tests*) detectan antígenos virales de la influenza específicos, generalmente proteínas de la nucleocápside, a partir de aspirados e hisopos nasales y nasofaríngeos, mediante el uso de inmunoensayos de flujo lateral, como los métodos inmunocromatográficos, fluorescentes y quimioluminiscentes.⁵ Estas pruebas constituyen una herramienta importante en el entorno clínico, optimizan el manejo de la infección, son económicas y fáciles de usar, además de dar un resultado rápido para un diagnóstico y tratamiento oportuno, especialmente en situaciones de emergencia de salud pública.^{6,7} Sin embargo, el resultado de las *RIDTs* puede depender de una serie de factores que incluyen el un intervalo entre el inicio de la enfermedad y el muestreo, la calidad y el tipo de muestra, la edad del paciente y la condición epidemiológica, es decir, la prevalencia de la enfermedad, en especial en los periodos pico de circulación de la influenza.^{2,8} Además, se ha reportado que la sensibilidad de estas pruebas rápidas oscila entre el 10% y el 96%, aunque la especificidad supera hasta el 90% en algunas de ellas.^{7,9,10} Debido a dichas inconsistencias, en esta revisión sistemática y meta-análisis se presenta una síntesis del conocimiento sobre la sensibilidad y especificidad de la prueba rápida *QuickVue* para el diagnóstico de influenza A+B.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo los lineamientos internacionales PRISMA-2009 (del inglés, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)¹¹ (Anexo 1). La pregunta de investigación se estableció con base en el acrónimo PPD (P: Población, P: Prueba diagnóstica, D: Desenlace),¹² donde P: pacientes con influenza; P: prueba rápida *QuickVue* para el diagnóstico de influenza A+B; D: sensibilidad y especificidad de la prueba rápida *QuickVue* para el diagnóstico de Influenza A+B.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *SciELO*, *LILACS* y *ScienceDirect*. Asimismo, se llevó a cabo una búsqueda en la literatura gris (Google académico y TESIUNAM). Para cada base de datos se combinaron las siguientes palabras: *QuickVue*, influenza, *RIDT*, *RIDTs*, *rapid influenza diagnostic tests*, *diagnosis*, *RT-PCR*, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*, *sensitivity*, *specificity* (Anexo 2). La búsqueda se realizó entre todos los artículos publicados hasta el 22 noviembre de 2022.

Selección de los estudios

Los títulos y resúmenes identificados a través de la estrategia de búsqueda fueron evaluados de forma independiente por dos revisores (LS-B y DC-N). Una vez seleccionados los títulos y resúmenes, se recuperaron los textos completos de los artículos para identificar los estudios que potencialmente cumplieran con los criterios de elegibilidad. Los desacuerdos fueron discutidos con un tercer revisor (LC-D).

Se consideraron como criterios de inclusión: (a) prueba rápida *QuickVue* para el diagnóstico de influenza como prueba diagnóstica estudiada; (b) pacientes con influenza tipo A o tipo B; (c) todo tipo de muestra respiratoria; (d) cualquier rango de edad; (e) reporte de los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo (VPP, VPN) y; (f) que los resultados de las muestras analizadas por *QuickVue* se comparen contra el estándar de oro (RT-PCR).

Por otra parte, se excluyeron: (a) estudios realizados en animales; (b) estudios en idiomas diferentes al español y al inglés, (c) estudios analíticos experimentales; (d) revisiones sistemáticas, narrativas y meta-análisis y; (e) estudios que no fueron reportados como textos completos (cartas al editor y reportes de caso).

Extracción de datos

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática se examinaron a detalle para extraer los siguientes datos: 1) autores y año de publicación, 2) tipo de estudio, 3) características de la población de estudio, 4) tipo y tamaño de muestra y, 5) resultados de la prueba rápida *QuickVue*: datos de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), así como, verdadero positivo (TP, por sus siglas en inglés

true positive), falso positivo (FP, por sus siglas en inglés *false positive*), verdadero negativo (TN, por sus siglas en inglés *true negative*) y falso negativo (FN, por sus siglas en inglés *false negative*).

Riesgo de sesgo

Para valorar el riesgo de sesgo de cada estudio incluido se utilizó la herramienta QUADAS-2 elaborada por la Colaboración Cochrane, con la que se evalúa la calidad de los estudios de precisión diagnóstica con base en cuatro dominios: selección de pacientes, prueba índice, prueba de referencia y, el flujo de pacientes y tiempo entre la prueba índice y el estándar de referencia. Estos dominios consideran la "calidad" en "riesgo de sesgo" y las "preocupaciones con respecto a la aplicabilidad". La probabilidad de sesgo se juzga como bajo, alto o incierto, para lo cual se incluyen preguntas orientadoras o facilitadoras de las evaluaciones contestadas con "sí", "no", o "incierto". La aplicabilidad también se califica como baja, alta o poco clara, pero no hay preguntas de señalización; en su caso, los revisores evalúan su preocupación acerca de que el objetivo del estudio no coincida con la pregunta de la revisión.¹³

Análisis estadístico

El meta-análisis se llevó a cabo con el programa **Review Manager versión 5.3** (*RevMan* 5.3) en la opción de revisión de precisión de prueba diagnóstica.¹⁴ Para evaluar la eficacia de la prueba rápida *QuickVue* para Influenza A+B, se utilizó un enfoque de efectos aleatorios y se realizó un *forest plot* con los datos TP, FP, FN y TN de cada estudio; el programa calculó la sensibilidad, la especificidad y sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}). El análisis de heterogeneidad se realizó de manera gráfica. Finalmente, para obtener certeza diagnóstica se realizó una curva ROC para conocer el rendimiento de la prueba rápida *QuickVue* comparada con la prueba RT-PCR.

RESULTADOS

De acuerdo con la estrategia de búsqueda se encontraron 217 estudios en las bases de datos. Después de eliminar duplicados se revisaron títulos y resúmenes de 142 estudios, excluyendo 107 registros; de manera que se examinaron 35 artículos de texto completo, de los cuales 18 no cumplieron con los criterios de elegibilidad y se excluyeron (Anexo 3). Finalmente, 17 estudios fueron incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis (Figura 1).

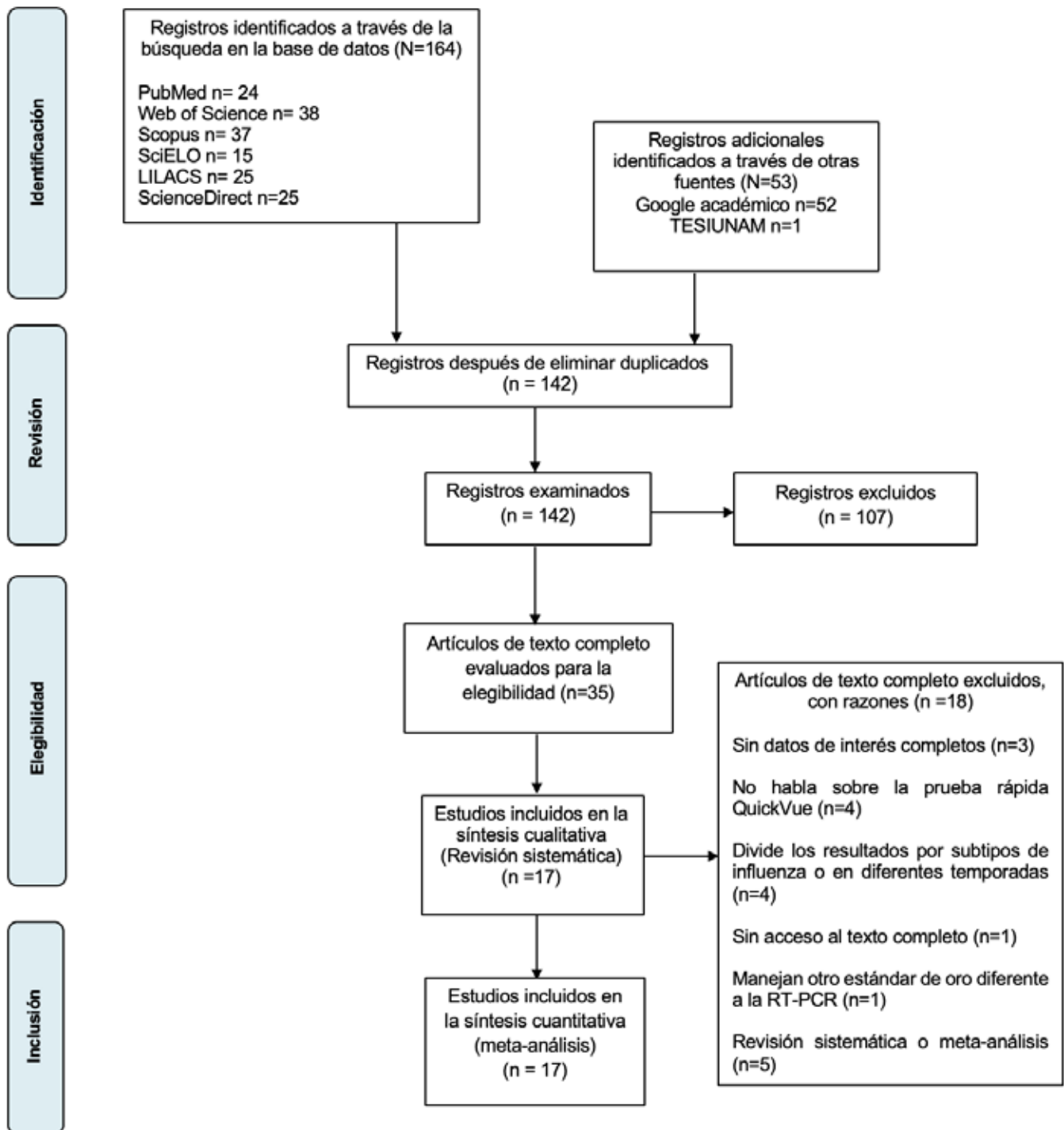


Figura 1. Diagrama de flujo de PRISMA de la selección de estudios

Características de los estudios

Un total de 6,052 muestras fueron analizadas dentro de los 17 estudios observacionales incluidos en esta revisión sistemática, de los cuales, 2 estudios son retrospectivos. Respecto al tipo de muestra, en 10 estudios se recolectaron hisopados nasales y faríngeos o hisopados/aspirados nasofaríngeos, en 6 se tomaron solo hisopados nasales y en 1 se recolectó un hisopado orofaríngeo además del nasal. Asimismo, en un único estudio se agregaron frotis de garganta. La edad de los pacientes se encuentra en un intervalo de cero hasta 98 años. Todos los pacientes presentaron síntomas similares a los de influenza, que incluyen fiebre, tos y/o dolor de garganta, entre otros. Del total de muestras, 2,013 resultaron positivas con el estándar de oro RT-PCR, de las cuales 1,049 fueron positivas cuando se utilizó la prueba rápida *QuickVue* para influenza A+B. A través de los 17 estudios se reportó una sensibilidad variable que oscila entre el 18.9% hasta el 86%, de igual modo, los datos de especificidad se reportaron en el rango de 90% a 100% (Cuadro 1).

Evaluación de riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo en los estudios incluidos es bajo de acuerdo con la herramienta QUADAS-2 (Figura 2). Sin embargo, existe un riesgo incierto e incluso alto, en dos de los cuatro dominios de algunos estudios, que incluyen la selección de pacientes y la prueba en estudio, en este caso, la prueba rápida *QuickVue* para influenza A+B. Lo anterior debido a que las muestras no son aleatorias, más bien, se aplicó la prueba rápida a pacientes con síntomas respiratorios o cuyo resultado de la prueba de referencia estaba confirmado como positivo (Figura 3). Por otra parte, en todos los estudios incluidos el objetivo de éstos coincide con la interrogante de la presente revisión.

Meta-análisis

En el *forest plot* se observa que, en todos los estudios incluidos, la especificidad de la prueba rápida *QuickVue* para influenza A+B es $\geq 90\%$, mientras que los datos de sensibilidad presentan variabilidad, principalmente los derivados de los estudios de Pregliasco *et al.* (2004)¹⁵ y Poehling *et al.* (2002),¹⁶ cuyos intervalos de confianza son más amplios (Figura 4). Por otra parte, en la curva ROC se observa que el estudio que reportó el menor valor de sensibilidad fue el de Uyeki *et al.* (2009),¹⁷ realizado en estudiantes universitarios de 18 a 22 años con una S:19% [IC_{95%}=11-30%] y E:99% [IC_{95%}=97-100%], asimismo, el estudio con el mayor valor de sensibilidad

corresponde a Ruest *et al.* (2003),¹⁸ el cual se llevó a cabo en una población de 1 a 98 años obteniendo una S:86% [IC_{95%}=76-92%] y E:90% [IC_{95%}=84-95%]. Además, se observa el valor de corte que representa el resultado del análisis global con una sensibilidad y especificidad correspondiente al 89% (Figura 5).

DISCUSIÓN

El ensayo PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR) reemplazó al cultivo viral como estándar de oro para el diagnóstico de influenza, al ser un método moderadamente rápido (<80 min), sobre todo, altamente sensible y específico, con un intervalo de detección de 2% a 13% mayor que el cultivo viral. Sin embargo, es una prueba sumamente costosa debido a los equipos tan especializados que se requieren, así como a la habilidad del personal para operarlos.^{4,19}

Por otro lado, las pruebas rápidas de antígenos son sencillas de realizar, de bajo costo y requieren un menor tiempo para completarse (<30 min). Además, los resultados falsos positivos se atribuyen a una menor actividad infecciosa, por lo que en algunos casos pueden ser utilizadas en el punto de atención clínica, como consultorios médicos o en emergencias.^{4,19}

En general, las *RIDTs* tienen una alta especificidad, con una sensibilidad de modesta a altamente variable. Es decir que un resultado positivo de la prueba rápida es poco probable que sea un falso positivo, por lo que el médico con confianza puede diagnosticar la enfermedad y comenzar el tratamiento apropiado; sin embargo, un resultado negativo, tiene una probabilidad razonable de ser un falso negativo.¹⁹ Específicamente las *RIDTs* tienen poca sensibilidad (alrededor del 70% para el tipo A y <30% para el tipo B) en comparación con los ensayos moleculares y el cultivo viral.^{1,4} Al respecto, en una revisión sistemática y meta-análisis realizada por Chartrand *et al.* (2012),¹⁹ se encontró que las *RIDTs* disponibles comercialmente para detectar antígenos virales de la influenza tienen una alta especificidad (98.2% [IC_{95%}, 97.5%-98.7%]) pero una sensibilidad muy pobre (62.3% [IC_{95%}, 57.9%-66.6%]), lo cual concuerda con lo observado en esta revisión sistemática y meta-análisis.

Por otra parte, debido a su escasa sensibilidad, las pruebas rápidas de antígenos pueden no ser adecuadas para tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas en ambientes poco controlados o que no cumplan con

Cuadro 1. Estudios sobre la precisión diagnóstica de la prueba rápida QuickVue para influenza A+B incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis donde se utilizó RT-PCR como estándar de oro.

| Autor (año) | Tipo de estudio | Características de los pacientes | Tipo y número de muestras | Principales resultados | |
|--------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | RT-PCR | QuickVue |
| Koul <i>et al.</i> (2015) ⁷ | Observacional prospectivo | Niños y adultos con enfermedad similar a la influenza | Hisopados nasofaríngeos | 186 positivos 97 influenza A 89 influenza B | 43 positivos 22 influenza A 21 influenza B |
| | | Fiebre >37.2°C, acompañada de tos y/o dolor de garganta | N=600 | 414 negativos | VP= 43 FP= 0 VN= 414 FN= 143 S= 23.1% E= 100% VPP= 100% VPN= 74.3% |
| Pongthapisith <i>et al.</i> (2011) ²³ | Observacional prospectivo | De 6 meses a 15 años | Hisopados nasofaríngeos | 164 positivos | VP= 96 FP= 0 VN= 46 FN= 68 |
| | | Síntomas similares a los de influenza | N=210 | 46 negativos | S= 58.5% E= 100% VPP= 100% VPN= 40.4% |
| Gordon <i>et al.</i> (2010) ²⁴ | Cohorte prospectivo | De 2 a 14 años Con fiebre o antecedentes de fiebre y con tos o dolor de garganta de <5 días de duración | Hisopados nasales y faríngeos N=267 | 92 positivos 175 negativos | 59 positivos VP= 59 FP= 3 VN= 172 FN= 33 S= 64.1% E= 98.3% VPP= 95.2% VPN= 83.7% |

Cuadro 1. Estudios sobre la precisión diagnóstica de la prueba rápida QuickVue para influenza A+B incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis donde se utilizó RT-PCR como estándar de oro.

| Autor (año) | Tipo de estudio | Características de los pacientes | Tipo y número de muestras | Principales resultados | |
|----------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | RT-PCR | QuickVue |
| Velasco <i>et al.</i> (2010) ²⁵ | Cohorte prospectivo | ≥ 6 meses de edad Antecedentes de fiebre dentro de las primeras 72h o fiebre medida ≥ 38°C. Tos o dolor de garganta | Hisopados nasales N = 340 20 excluidos | 226 positivos | VP= 142 FP= 4 VN= 110 FN= 84 S= 63% E= 96% VPP= 97% VPN= 57% |
| Suntarat-tiwong <i>et al.</i> (2010) ²⁶ | Observacional retrospectivo | Entre 1 mes y 15 años Fiebre ≥ 38°C, secreción/ congestión nasal, tos, conjuntivitis, dificultad respiratoria, dolor de garganta, convulsiones. | Hisopados nasales y faríngeos N = 418 | 142 positivos 237 negativos 39 excluidos | VP= 89 FP= 2 VN= 235 FN= 53 S= 62.7% E= 99.2% VPP= 97.8% VPN= 81.6% |
| Gordon <i>et al.</i> (2009) ²⁷ | Cohorte prospectivo | Niños de 2 a 12 años Fiebre, tos y/o dolor de garganta dentro de los cinco días posteriores al inicio de los síntomas | Hisopados nasales y faríngeos N = 1157 | 359 positivos 224 influenza A 135 influenza B | VP= 246 FP= 15 VN= 783 FN= 113 S= 68.5% E= 98.1% VPP= 94.3% VPN= 87.4% |

Cuadro 1. Estudios sobre la precisión diagnóstica de la prueba rápida QuickVue para influenza A+B incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis donde se utilizó RT-PCR como estándar de oro.

| Autor (año) | Tipo de estudio | Características de los pacientes | Tipo y número de muestras | Principales resultados | |
|----------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | RT-PCR | QuickVue |
| Pregliasco et al. (2004) ¹⁵ | Observacional prospectivo | Niños de 0 a 14 años Aguda infección del tracto respiratorio con inicio repentino y fiebre >38°C, acompañada de síntomas sistémicos o respiratorios. | Hisopados nasales N = 339 | 12 positivos | VP= 7 FP= 4 VN= 323 FN= 5 S= 58.3% E= 98.8% VPP= 63.6% VPN= 98.5% |
| Ruest et al. (2003) ¹⁸ | Observacional prospectivo | De 1 día a 98 años Fiebre ≥38°C y tos | Aspirados nasofaríngeos N = 199 | 85 positivos 21 influenza A 64 influenza B | 72 positivos 18 influenza A 54 influenza B VP= 72 FP= 11 VN= 104 FN= 12 S= 86% E= 90% VPP= 87% VPN= 90% |
| Poeppel et al. (2011) ²⁸ | Observacional prospectivo | De 17 a 38 años. Con sospecha clínica de infección por el virus de la influenza | Hisopados orofaríngeos y nasales N= 209 | 119 positivos 90 negativos | VP= 31 FP= 2 VN= 88 FN= 88 S= 26.05% E= 97.78% VPP= 93.94% VPN= 50% |

Cuadro 1. Estudios sobre la precisión diagnóstica de la prueba rápida QuickVue para influenza A+B incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis donde se utilizó RT-PCR como estándar de oro.

| Autor (año) | Tipo de estudio | Características de los pacientes | Tipo y número de muestras | Principales resultados | |
|---------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | RT-PCR | QuickVue |
| Stebbins <i>et al.</i> (2011) ²⁹ | Observacional Prospectivo | Niños de primaria. Con enfermedad similar a la influenza. Fiebre $\geq 37.2^{\circ}\text{C}$, tos y/o dolor de garganta | Hisopados nasales N= 278 | 104 positivos 54 influenza A 50 influenza B | VP= 28 FP= 6 VN= 168 FN= 76 S= 27% E= 97% VPP= 82% VPN= 69% |
| Stripeli <i>et al.</i> (2010) ³⁰ | Transversal | De 6 meses a 14 años. Fiebre axilar $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ y síntomas respiratorios | Aspirados nasofaríngeos e hisopados nasales N= 217 | 40 positivos 177 negativos | VP= 27 FP= 7 VN= 170 FN= 13 S= 67.5% E= 96% VPP= 79% VPN= 93% |
| Uyeki <i>et al.</i> (2009) ¹⁷ | Observacional Prospectivo | SITIO 1 De 18 a 22 años. Tos más, al menos, fiebre o febrilidad, escalofríos o dolores corporales. SITIO 2 De 3 meses a 71 años. Temperatura $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$, tos y/o dolor de garganta. SITIO 3 De 5 a 12 años. Temperatura $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$, tos y/o dolor de garganta. | SITIO 1 Hisopados nasales y frotis de garganta N= 303 SITIO 2 Hisopados nasales N= 67 SITIO 3 Hisopados nasales N= 287 | SITIO 1 74 positivos SITIO 2 31 positivos SITIO 3 105 positivos | SITIO 1 VP= 14 FP= 2 VN= 227 FN= 60 S= 18.9% E= 99.1% VPP= 87.5% VPN= 79.1% SITIO 3 VP= 28 FP= 7 VN= 175 FN= 77 S= 26.7% E= 96.2% VPP= 80% VPN= 69.4% SITIO 2 VP= 10 FP= 1 VN= 35 FN= 21 S= 32.3% E= 97.2% VPP= 90.9% VPN= 62.5% |

Cuadro 1. Estudios sobre la precisión diagnóstica de la prueba rápida QuickVue para influenza A+B incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis donde se utilizó RT-PCR como estándar de oro.

| Autor (año) | Tipo de estudio | Características de los pacientes | Tipo y número de muestras | Principales resultados | |
|---------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | RT-PCR | QuickVue |
| Mehlmann <i>et al.</i> (2007) ³¹ | Observacional prospectivo | De 18 meses a 86 años. Tos, congestión, rinitis y/o sibilancias. | Hisopados nasales y aspirados nasofaríngeos. N= 102 | 61 positivos 41 negativos | VP= 53 FP= 0 VN= 41 FN= 8 S= 85% E= 97% VPP= 98% VPN= 82% |
| Wilhelm <i>et al.</i> (2014) ³² | Observacional Prospectivo | No lo especifica | Hisopados nasofaríngeos N=175 | 55 positivos 120 negativos | VP= 26 FP= 1 VN= 119 FN= 29 S= 47.3% E= 99.2% VPP= 96.3% VPN= 80.4% |
| Castro <i>et al.</i> (2011) ³³ | Observacional retrospectivo | De 7 meses a 68 años. Síntomas de influenza | Hisopados faríngeos y nasales N= 135 | 81 positivos 54 negativos | VP= 51 FP= 3 VN= 51 FN= 30 S= 62.96% E= 94.44% VPP= 94.44% VPN= 62.96% |

Cuadro 1. Estudios sobre la precisión diagnóstica de la prueba rápida QuickVue para influenza A+B incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis donde se utilizó RT-PCR como estándar de oro.

| Autor (año) | Tipo de estudio | Características de los pacientes | Tipo y número de muestras | Principales resultados | |
|---------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | RT-PCR | QuickVue |
| Rashid <i>et al.</i> (2007) ³⁴ | Observacional prospectivo | De 1 a 85 años. Tos, dolor de garganta, rinorrea o fiebre | Hisopados nasales N= 555 | 58 positivos 497 negativos | VP= 13 FP= 5 VN= 492 FN= 45 S= 22% E= 99% VPP= 72% VPN= 92% |
| Poehling <i>et al.</i> (2002) ¹⁶ | Transversal prospectivo | Niños menores de 19 años, hospitalizados con síntomas respiratorios. Niños menores de 3 años, hospitalizados con fiebre. | Hisopados nasales N= 233 | 19 positivos 214 negativos | VP= 14 FP= 4 VN= 210 FN= 5 S= 74% E= 98% VPP= 74% VPN= 98% |

Abreviaturas. VP: verdaderos positivos, FP: falsos positivos, VN: verdaderos negativos, FN: falsos negativos, S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.



Figura 2. Resumen global de la determinación del riesgo de sesgo para los artículos incluidos en la revisión, RevMan (QUADAS-2).

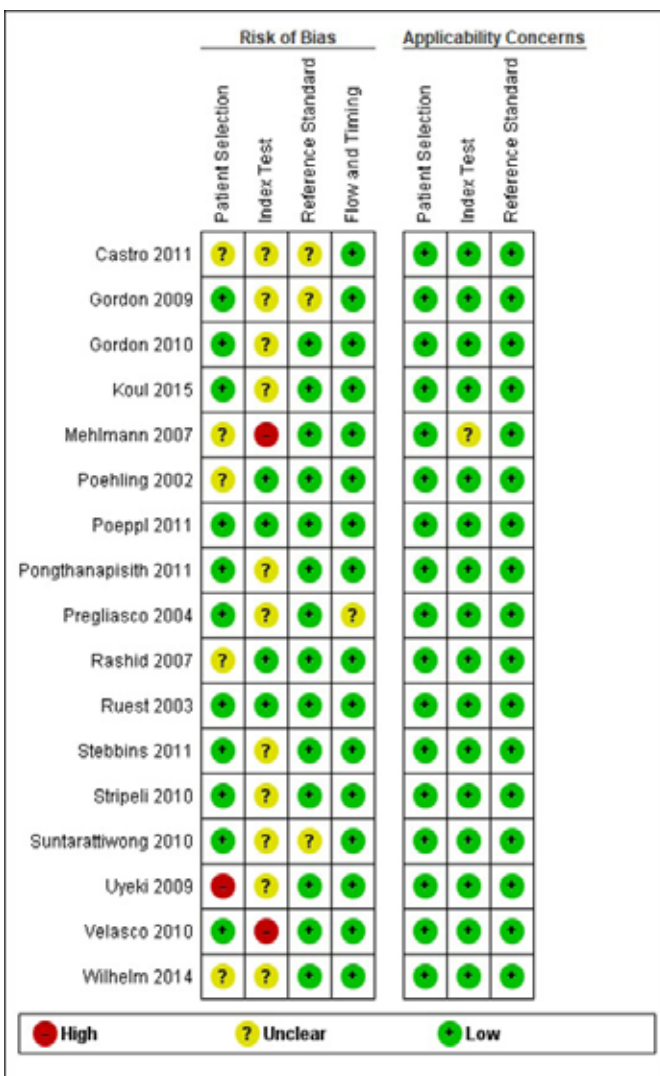
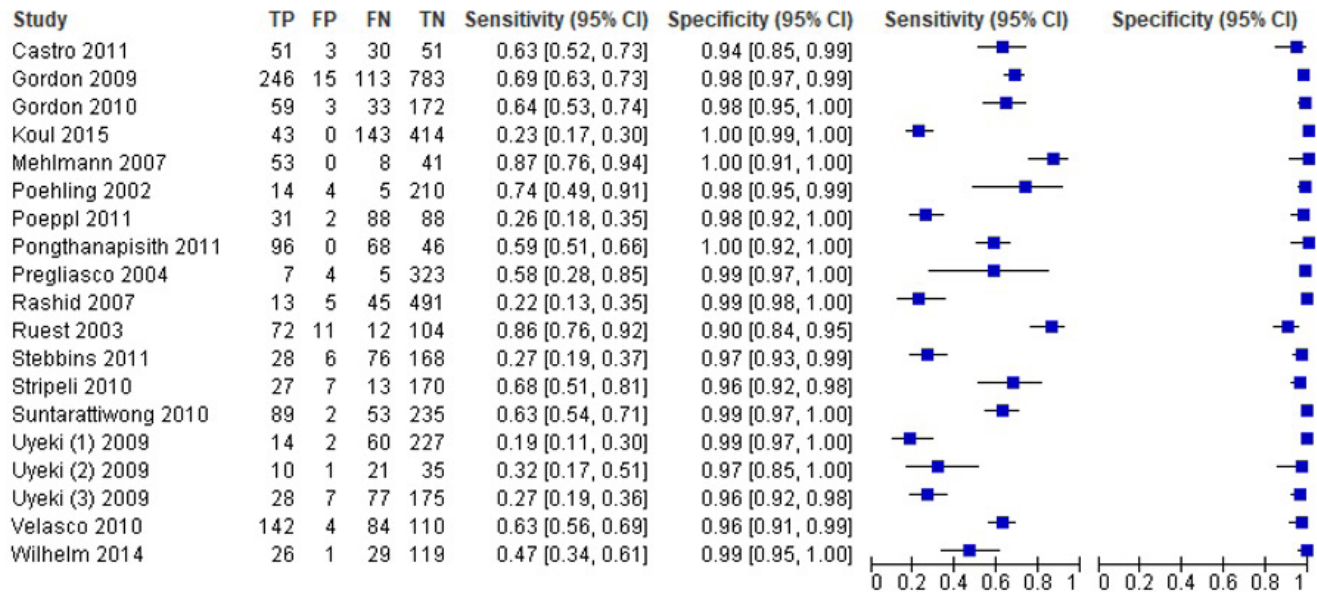


Figura 3. Determinación del riesgo de sesgo y calidad de cada uno de los artículos incluidos en la revisión sistemática. RevMan (QUADAS-2). "+" bajo riesgo, "?" riesgo incierto, "-" riesgo alto.

las condiciones recomendadas por el fabricante.¹⁴ Este último punto fue uno de los que dio pie a la reclasificación de las pruebas rápidas de antígenos como dispositivos de clase I (controles generales) a dispositivos de clase II (controles especiales) por la FDA (*Food and Drug Administration*) que entró en vigor a partir de febrero del 2017, luego de que un comité asesor externara la preocupación de la prescripción inadecuada de antibióticos y antivirales, cuyo uso resultaba crítico para algunos pacientes, aunado al incremento de las hospitalizaciones debido al mal uso de estos dispositivos.²⁰

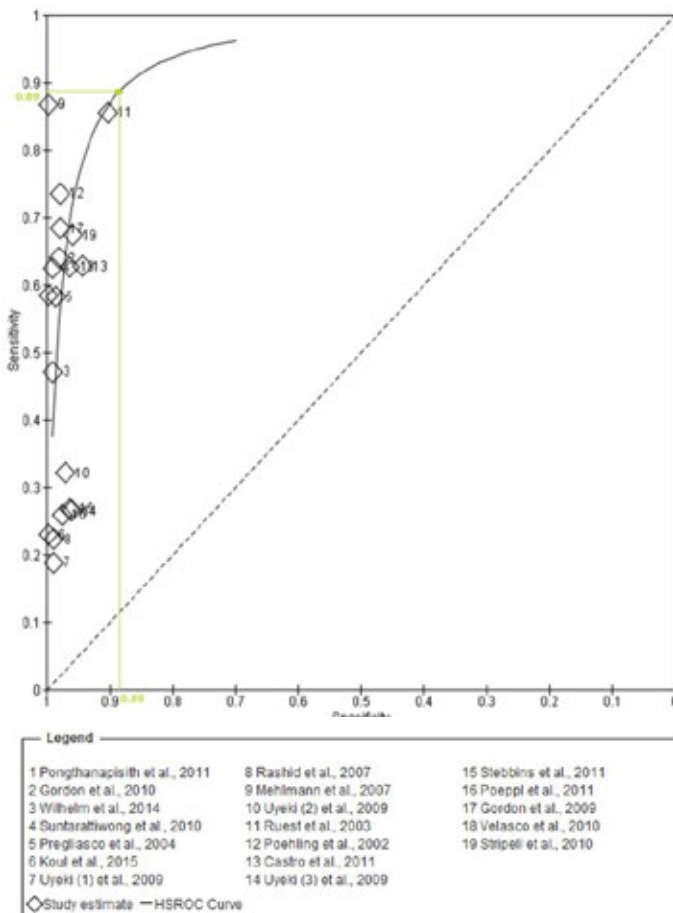
Retomando los hallazgos de la presente revisión, en uno de los estudios incluidos, Uyeki *et al.* (2009),¹⁷ no se utilizó el tipo de muestra recomendada por el fabricante *Quidel®*, sino que se recolectaron frotis de garganta, razón por la cual probablemente obtuvieron una sensibilidad muy baja (S=18.9%) de la prueba rápida *QuickVue* para influenza A+B, que resultó significativamente inferior a la reportada por el fabricante (Influenza A: 81.5%; Influenza B: 80.9%).²¹ En este sentido, de acuerdo con Foo *et al.* (2009),²² quienes llevaron a cabo su estudio en una muestra del tracto respiratorio de buena calidad es particularmente importante para las pruebas rápidas de detección de antígenos, ya que tales pruebas dependen de la presencia de un número adecuado de células epiteliales respiratorias infectadas.

En la presente revisión sistemática con meta-análisis observamos que la prueba rápida *QuickVue* para influenza A+B, y en general, las pruebas rápidas de detección de antígenos, poseen una alta especificidad, reduciendo la probabilidad de obtener falsos positivos al diagnosticar la enfermedad. Sin embargo, una de las limitantes fue que cuatro de los estudios incluidos no reportaron resultados por tipo de influenza A y B por separado, por lo que no fue posible discernir entre ambos



Abreviaturas: TP: verdadero positivo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; TN: verdadero negativo; CI: intervalo de confianza.

Figura 4. Forest Plot de la sensibilidad y especificidad de la prueba rápida QuickVue para influenza A+B de los estudios incluidos en la revisión sistemática.



tipos de influenza para analizar si la variabilidad en la sensibilidad de la prueba rápida QuickVue depende del género del virus ARN.

Implicaciones clínicas

La evidencia científica de la revisión sistemática confirma que la prueba tiene una alta especificidad con una baja sensibilidad, por lo que no podría ser recomendada como una prueba de tamizaje.

Implicaciones de investigación

Es necesario llevar a cabo más estudios clínicos con protocolos estandarizados, para verificar la confiabilidad diagnóstica de la prueba.

CONCLUSIONES

Los hallazgos de esta revisión sistemática y meta-análisis sugieren que la prueba rápida QuickVue para Influenza A+B tiene una alta especificidad; sin embargo, la heterogeneidad en los resultados de sensibilidad sugiere que debería considerarse el tipo de muestra empleada, ya que esto afecta la sensibilidad de la prueba, haciéndola menos confiable respecto a los resultados negativos.

Figura 5. Curva ROC del rendimiento de la prueba rápida QuickVue para influenza A+B. Líneas verdes: intercepción para el cálculo de sensibilidad y especificidad



AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la asesoría metodológica de la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM, así como, al Proyecto PA-PIME PE210523. Del mismo modo, a Deyaneyra Contreras Núñez por haber fungido como segundo revisor de los títulos y resúmenes identificados en las bases de datos.

FINANCIAMIENTO Y CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no haber recibido apoyo financiero para la investigación, tampoco se presenta algún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0002-y.
2. Dharmapalan D. Influenza. *Indian J Pediatr*. 2020; 87(10):828-832. doi: 10.1007/s12098-020-03214-1.
3. Boktor SW, Hafner JW. Influenza [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459363/>
4. Javanian M, Barary M, Ghebrehewet S, Koppolu V, Vasigala V, Ebrahimpour S. A brief review of influenza virus infection. *J Med Virol*. 2021; 93(8):4638-4646. doi: 10.1002/jmv.26990.
5. Morehouse ZP, Chance N, Ryan GL, Proctor CM, Nash RJ. A narrative review of nine commercial point of care influenza tests: an overview of methods, benefits, and drawbacks to rapid influenza diagnostic testing. *J Osteopath Med*. 2022;123(1):39-47. doi: 10.1515/jom-2022-0065.
6. Park JH, Cho H, Moon S, Song JH, Kim JY, Ahn YS. Effect of rapid influenza diagnostic tests on patient management in an emergency department. *Clin Exp Emerg Med*. 2019;6(1):43-48. doi: 10.15441/ceem.17.281
7. Koul PA, Mir H, Bhat MA, Khan UH, Khan MM, Chadha MS, et al. Performance of rapid influenza diagnostic tests (QuickVue) for influenza A and B Infection in India. *Indian J Med Microbiol*. 2015;33 Suppl(Suppl):26-31. doi: 10.4103/0255-0857.148831.
8. Nitsch-Osuch A, Kuchar E, Gołębiak I, Kanecki K, Tarka P, Brydak LB. Rapid Influenza Diagnostic Tests Improve Suitability of Antiviral Treatment in Hospitalized Children. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 968:1-6. doi: 10.1007/5584_2016_181.
9. Chong YM, Tan XH, Hooi PS, Lee LM, Sam IC, Chan YF. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for influenza A and B in the tropics. *J Med Virol*. 2019;91(8):1562-1565. doi: 10.1002/jmv.25495.
10. Cheng XD, Yuan Q, Yue QH, Zheng QB, Ma YY, Yang BC, et al. Evaluation of a new rapid influenza A diagnostic test for detection of pandemic (H1N1) 2009 and seasonal influenza A virus. *J Clin Virol*. 2011;50(2):153-5. doi: 10.1016/j.jcv.2010.10.002.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta analysis: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010; 8(5):336-341. doi: 10.1016/j.ijsu.2010.02.007
12. Fernandez-Chinguel JE, Zafra-Tanaka JH, Goicochea-Lugo S, Peralta CI, Taype-Rondan A. Aspectos básicos sobre la lectura de revisiones sistemáticas y la interpretación de meta-análisis. *Acta Méd Peru*. 2019;36(2):157-69
13. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
14. Cochrane Training. Review Manager (RevMan). London: Cochrane; 2023. Disponible en: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>
15. Pregliasco F, Puzelli S, Mensi C, Anselmi G, Marinello R, Tanzi ML, et al. Influenza virological surveillance in children: the use of the QuickVue rapid diagnostic test. *J Med Virol*. 2004;73(2):269-73. doi: 10.1002/jmv.20086.
16. Poehling KA, Griffin MR, Dittus RS, Tang YW, Holland K, Li H, et al. Bedside diagnosis of influenza virus infections in hospitalized children. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):83-8. doi: 10.1542/peds.110.1.83.
17. Uyeki TM, Prasad R, Vukotich C, Stebbins S, Rinaldo CR, Ferng YH, et al. Low sensitivity of rapid diagnostic test for influenza. *Clin Infect Dis*. 2009;48(9):e89-92. doi: 10.1086/597828.
18. Ruest A, Michaud S, Deslandes S, Frost EH. Comparison of the Directigen flu A+B test, the QuickVue influenza test, and clinical case definition to viral culture and reverse transcription-PCR for rapid diagnosis of influenza virus infection. *J Clin Microbiol*. 2003;41(8):3487-93. doi: 10.1128/JCM.41.8.3487-3493.2003.

19. Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012; 156:500-11. doi:10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00403
20. Microbiology Devices; Reclassification of Influenza Virus Antigen Detection Test Systems Intended for Use Directly With Clinical Specimens, 82 Fed. Reg. 3609 (Jan. 12, 2017) (to be codified at 21 C.F.R. pt. 866). Disponible en: www.federalregister.gov/documents/2017/01/12/2017-00199/microbiology-devices-reclassification-of-influenza-virus-antigen-detection-test-systems-intended-foron30March2017
21. QuidelOrtho Corporation. QuickVue Influenza A+B Test [Internet] California; 2024. Disponible en: <https://www.quidelortho.com/global/en/products/quickvue-rapid-lateral-flow-tests/quickvue-influenza-a-b-test>
22. Foo H, Dwyer DE. Rapid tests for diagnosis of influenza. *Aust Prescr.* 2009; 32(3): 64-7. Disponible en: <https://australianprescriber.tg.org.au/assets/f12daa-2af1f98856-2c30c0cb4cfa-2ff549a2b1186a8eabb3c0a-19c8abb7a0c02dbba6a1a46ad725065b79602.pdf>
23. Pongthanapisith V, Sukasem C, Premchaiporn K, Srichantaratsamee C, Chantratita W. Clinical performance of three rapid diagnostic tests for influenza virus in nasopharyngeal specimens to detect novel swine-origin influenza viruses. *Infection.* 2011;39(2):105-11. doi: 10.1007/s15010-011-0092-x.
24. Gordon A, Videá E, Saborío S, López R, Kuan G, Balmaseda A, et al. Diagnostic accuracy of a rapid influenza test for pandemic influenza A H1N1. *PLoS One.* 2010;5(4):e10364. doi: 10.1371/journal.pone.0010364.
25. Velasco JM, Montesa-Develos ML, Jarman RG, Lopez MN, Gibbons RV, Valderama MT, et al. Evaluation of QuickVue influenza A+B rapid test for detection of pandemic influenza A/H1N1 2009. *J Clin Virol.* 2010;48(2):120-2. doi: 10.1016/j.jcv.2010.03.010.
26. Suntarattiwong P, Jarman RG, Levy J, Baggett HC, Gibbons RV, Chotpitayasunondh T, et al. Clinical performance of a rapid influenza test and comparison of nasal versus throat swabs to detect 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection in Thai children. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(4):366-7. doi: 10.1097/INF.0b013e3181c6f05c.
27. Gordon A, Videá E, Saborio S, López R, Kuan G, Reingold A, et al. Performance of an influenza rapid test in children in a primary healthcare setting in Nicaragua. *PLoS One.* 2009;4(11):e7907. doi: 10.1371/journal.pone.0007907.
28. Poepl W, Herkner H, Burgmann H, Pustelnik T, Mooseder G, Popow-Kraupp T, et al. Performance of the QuickVue Influenza A+B rapid test for pandemic H1N1 (2009) virus infection in adults. *PLoS One.* 2011;6(12):e28089. doi: 10.1371/journal.pone.0028089.
29. Stebbins S, Stark JH, Prasad R, Thompson WW, Mitruka K, Rinaldo C, et al. Sensitivity and specificity of rapid influenza testing of children in a community setting. *Influenza Other Respir Viruses.* 2011;5(2):104-9. doi: 10.1111/j.1750-2659.2010.00171.x.
30. Stripeli F, Sakkou Z, Papadopoulos N, Georgiou V, Gratsia P, Christodoulou I, et al. Performance of rapid influenza testing in hospitalized children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(6):683-8. doi: 10.1007/s10096-010-0914-2.
31. Mehlmann M, Bonner AB, Williams JV, Dankbar DM, Moore CL, Kuchta RD, et al. Comparison of the MChip to viral culture, reverse transcription-PCR, and the QuickVue influenza A+B test for rapid diagnosis of influenza. *J Clin Microbiol.* 2007;45(4):1234-7. doi: 10.1128/JCM.02202-06.
32. Wilhelm J, Yubero J, Fuentes C, Ríos P, Leyton O, Reyes F. Evaluación de la sensibilidad diagnóstica de tres técnicas de laboratorio para la infección por influenza A: inmunocromatografía, IFD e IFD con citocentrifugado versus RPC-TR. *Rev. Chilena infectol.* 2014; 31(6): 690-693. doi: 10.4067/S0716-10182014000600009
33. Castro-Cárdenas LA, Llaca-Díaz JM, Pérez-Chávez F, Gómez-Espinel IA, Flores-Aréchiga A. Estudio comparativo entre una prueba rápida y RT-PCR tiempo real en el diagnóstico de influenza AH1N1 2009. *Salud Publica Mex.* 2011;53(4):329-33. doi: 10.1590/s0036-36342011000400007.
34. Rashid H, Shafi S, Haworth E, El Bashir H, Ali KA, Memish ZA, et al. Value of rapid testing for influenza among Hajj pilgrims. *Travel Med Infect Dis.* 2007;5(5):310-3. doi: 10.1016/j.tmaid.2007.07.006.



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. | 101 |
| 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. | 101 |
| INTRODUCCIÓN | | | |
| Fundamento | 3 | Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce. | 102 |
| 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). | 102 |
| 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 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. | 103 |
| 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. | 103 |
| 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. | 103 y 119 |

Anexo 1. Lista de verificación PRISMA

| Sección/ tema | # | Elemento de lista de comprobación | Reportado en la página # |
|------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| MÉTODOS | | | |
| 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). | 103 |
| 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. | 103 |
| 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. | 102 - 103 |
| 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. | 103 |
| Medidas de síntesis | 13 | Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias). | - |
| 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. | - |
| 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). | 103 |
| 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. | 103-104, 120-122 |



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. | 105 - 111 |
| 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). | 105 y 112 |
| 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. | 105 y 113 |
| Síntesis de resultados | 21 | Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia. | 105 y 113 |
| Riesgo de sesgo en todos los estudios | 22 | Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15). | 105 y 112 |
| 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). | 105 y 112 |
| 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). | 112 |
| Conclusiones | 26 | Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones. | 113 |
| 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. | 114 |

Anexo 2. Estrategias de búsqueda utilizadas.

| Base de dato | Algoritmo de búsqueda | Resultados |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| PubMed | ((Rapid influenza diagnostic tests) AND (QuickVue Influenza test)) AND (RT-PCR) | 24 27/12/2022 |
| Web of science | ((ALL=("Influenza")) AND ALL=("QuickVue" OR "Quidel")) AND ALL=("RT-PCR" OR "Reverse transcriptase polymerase chain reaction" OR "qRT-PCR")) AND ALL=(Sensitivity) AND ALL=(specificity) | 38 15/11/2022 |
| Scopus | (TITLE-ABS-KEY ("Influenza")) AND (("Rapid influenza diagnostic tests")) AND ("QuickVue") AND ("RIDTS" OR "RIDT") AND ("Sensitivity") AND ("Specificity") AND ("Comparison" OR "Evaluation") AND ("RT-PCR" OR "Reverse transcriptase-polymerase chain reaction") | 37 08/11/2022 |
| SciELO | ("Influenza") AND ("diagnosis") AND ("RT-PCR" OR "Reverse transcriptase polymerase chain reaction") | 15 08/11/2022 |
| LILACS | (Rapid influenza diagnostic test) AND (QuickVue) AND (RT-PCR) AND (Reverse transcriptase polymerase chain reaction) | 25 27/12/22 |
| Science Direct | ((Rapid influenza diagnostic tests) AND (QuickVue Influenza test)) AND (RT-PCR) | 25 27/12/22 |
| Google académico | "Quickvue" OR "QuickVue Influenza test") AND ("RIDTs" OR "RIDT") AND ("RT-PCR" AND "Reverse transcriptase-polymerase chain reaction") AND ("Sensitivity") AND ("specificity") AND ("Influenza") | 52 15/11/2022 |
| TESIUNAM | "Pruebas rápidas de influenza" | 1 15/11/2022 |



Anexo 3. Estudios revisados de texto completo excluidos con razones.

| Referencia | Razón de exclusión |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Velasco JM, Valderama MT, Diones PC, Navarro FC, Develos M, Lopez MN, <i>et al.</i> Performance of a rapid diagnostic test for influenza in a tertiary military hospital, Philippines. <i>Mil Med.</i> 2022;187(1–2):197–200. doi: 10.1093/milmed/usab006</p> | <p>Los resultados presentados están divididos en subtipos de Influenza A, no presenta un resultado global.</p> |
| <p>2. Makkoch J, Prachayangprecha S, Poovorawan Y. Evaluation of rapid influenza virus tests in patients with influenza-like illness in Thailand. <i>Clin Lab.</i> 2013;59(5–6):700–1.</p> | <p>No se localizó el artículo</p> |
| <p>3. Rouleau I, Charest H, Douville-Fradet M, Skowronski DM, De Serres G. Field performance of a rapid diagnostic test for influenza in an ambulatory setting. <i>J Clin Microbiol.</i> 2009;47(9):2699–703. doi:10.1128/JCM.00762-09.</p> | <p>Hace una comparación entre diferentes temporadas, rangos de edad y género.</p> |
| <p>4. Poehling KA, Zhu Y, Tang Y-W, Edwards K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. <i>Arch Pediatr Adolesc Med.</i> 2006;160(7):713-8. doi:10.1001/archpedi.160.7.713</p> | <p>Habla del impacto que tiene la prueba rápida para influenza en los puntos de atención, no hace hincapié en su sensibilidad y especificidad.</p> |
| <p>5. McIlwain DR, Chen H, Apkarian M, Affrime M, Bock B, Kim K, <i>et al.</i> Performance of BioFire array or QuickVue influenza A + B test versus a validation qPCR assay for detection of influenza A during a volunteer A/California/2009/H1N1 challenge study. <i>Virology.</i> 2021;18(1). doi:10.1186/s12985-021-01516-0</p> | <p>Faltan los valores de VPP y VPN, además de que es un estudio de desafío que evalúa la eliminación del virus.</p> |
| <p>6. Rath B, Tief F, Obermeier P, Tuerk E, Karsch K, Muehlhans S, <i>et al.</i> Early detection of influenza A and B infection in infants and children using conventional and fluorescence-based rapid testing. <i>J Clin Virol.</i> 2012;55(4):329–33. doi: 10.1016/j.jcv.2012.08.002</p> | <p>Se centra sobre todo en la prueba rápida de antígenos, SOFIA, basada en fluorescencia.</p> |
| <p>7. Tai C-F, Lu C-Y, Shao P-L, Lee P-I, Chang L-Y, Huang L-M. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin pandemic influenza A. <i>J Formos Med Assoc.</i> 2012;111(8):427–30. doi: 10.1016/j.jfma.2011.06.018</p> | <p>El estándar de oro es el cultivo viral.</p> |
| <p>8. Peci A, Winter A-L, King E-C, Blair J, Gubbay JB. Performance of Rapid influenza diagnostic testing in out-break settings. <i>J Clin Microbiol.</i> 2014;52(12):4309–17. doi: 10.1128/jcm.02024-14</p> | <p>No trata sobre la prueba rápida QuickVue.</p> |

Anexo 3. Estudios revisados de texto completo excluidos con razones.

| Referencia | Motivo de exclusión |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9. Hara M, Takao S, Shimazu Y. Use of two rapid influenza diagnostic tests, QuickNavi-Flu and QuickVue Influenza A+B, for rapid detection of pandemic influenza A (H1N1) 2009 viruses in Japanese pediatric outpatients over two consecutive seasons. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2013;75(2):222–4. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.10.004 | Los resultados expuestos se refieren a dos temporadas diferentes, de diferentes años. |
| 10. Lacroix S, Vrignaud B, Avril E, Moreau-Klein A, Coste M, Launay E, <i>et al.</i> Impact of rapid influenza diagnostic test on physician estimation of viral infection probability in paediatric emergency department during epidemic period. <i>J Clin Virol.</i> 2015;72:141–5. doi: 10.1016/j.jcv.2015.08.002 | Faltan datos para el análisis estadístico, además, su enfoque se dirige a las indicaciones médicas que se sugieren para los niños cuando se presentan con síntomas que tienen probabilidad de ser influenza. |
| 11. Avril E, Lacroix S, Vrignaud B, Moreau-Klein A, Coste-Burel M, Launay E, <i>et al.</i> Variability in the diagnostic performance of a bedside rapid diagnostic influenza test over four epidemic seasons in a pediatric emergency department. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2016;85(3):334–7. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.03.015 | Habla de la diferencia en ejecución de la prueba rápida, en distintas temporadas. |
| 12. Nitsch-Osuch A, Woźniak-Kosek A, Brydak L. Accuracy of rapid influenza diagnostic test and immunofluorescence assay compared to real time RT-PCR in children with influenza A(H1N1)pdm09 infection. <i>Postepy Hig Med Dosw.</i> 2012; 66:752–7. doi: 10.5604/17322693.1015040 | Habla de la prueba rápida para influenza BD Directigen EZ Flu A+B |
| 13. Gohar MK. Rapid diagnosis of influenza virus infection in different age groups. <i>Egypt J Med Microbiol.</i> 2012; 21(4):115–26. | No hace referencia a la prueba rápida QuickVue. |
| 14. Lee J, Song J-U, Kim YH. Diagnostic accuracy of the quidel Sofia rapid influenza fluorescent immunoassay in patients with influenza-like illness: A systematic review and meta-analysis. <i>Tuberc Respir Dis (Seoul).</i> 2021;84(3):226–36. doi: 10.4046/trd.2021.0033 | Revisión sistemática y meta-análisis. |
| 15. Koski RR, Klepser ME. A systematic review of rapid diagnostic tests for influenza: considerations for the community pharmacist. <i>J Am Pharm Assoc.</i> 2017;57(1):13–9. doi: 10.1016/j.japh.2016.08.018 | Revisión sistemática |
| 16. Chartrand C, Leeflang MMG, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: A meta-analysis. <i>Ann Intern Med.</i> 2012;156(7):500. doi: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00403 | Meta-análisis |



Anexo 3. Estudios revisados de texto completo excluidos con razones.

| Referencia | Motivo de exclusión |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 17. Chartrand C. Rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis of 127 studies. [Tesis doctoral]. Canada, Montreal: McGill University; 2011. Disponible en: https://www.proquest.com/openview/a15059e46db078dfd2409ff848d17f00/1?pq-origsite=gscholar&cbl=18750 | Meta-análisis |
| 18. Bruning AHL, Leeflang MMG, Vos JMBW, <i>et al.</i> Rapid tests for respiratory viruses: a systematic review and meta-analysis. En: Catching the common cold. Rapid detection and epidemiology of respiratory viruses. [Tesis doctoral]. Academic Medical Center, University of Amsterdam; 2017. p. 25-61. Disponible en: https://www.publicatie-online.nl/files/7914/9181/8872/14436-Bruning_ONL.pdf#page=27 | Revisión sistemática y meta-análisis. |



Metodología

Metodología GRADE para la evaluación de la certeza de la evidencia científica

GRADE methodology for assessment the certainty of scientific evidence

Beatriz Isabel García-Martínez¹

¹ Profesora de la carrera de Química Farmacéutico Biológica, FES Zaragoza, UNAM

INTRODUCCIÓN

En la actualidad las mejores prácticas clínicas se ejercen acorde con el enfoque y metodología de la “medicina basada en evidencia” (MBE); definida como el uso consciente, responsable y explícito de la mejor evidencia científica disponible para la toma de decisiones clínicas.¹ La MBE es especialmente útil en la planificación del tratamiento más apropiado para los pacientes, y para ello es imperativo integrar la experiencia y habilidades clínicas con los resultados derivados de las investigaciones científicas.² En este sentido, existe un gran número de investigaciones científicas dentro del ámbito médico, lo que representa un gran desafío para los profesionales de la salud al momento de elegir la mejor evidencia. Derivado de ello surgieron las revisiones sistemáticas (RS), un tipo de investigación secundaria cuya finalidad es sintetizar de manera transparente y explícita toda o casi toda la evidencia científica disponible respecto a un tema en particular.³

Las RS parten de una pregunta clínica bien estructurada que da origen a una búsqueda exhaustiva, rigurosa y sistematizada para localizar la evidencia, misma que posteriormente es cuidadosamente seleccionada, sintetizada y evaluada para presentar de manera objetiva y neutral los hallazgos.⁴ Dado lo anterior las RS constituyen una herramienta esencial para facilitar el ejercicio de la MBE; no obstante, las RS no siempre representan la mejor evidencia disponible, ya que la información contenida en ellas puede no ser la más confiable.⁵ Esto implica diferenciar la evidencia confiable de la que no lo es, por lo que resalta indispensable contar con herramientas para evaluar y clasificar la evidencia. Ante esta situación, se han creado algunos sistemas como el modelo inglés *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM)*, el escocés *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* o el estadounidense del *American College of Chest Physicians (ACCP)*, que permitían categorizar la evidencia; sin embargo, debido a que fueron creados por consenso y opinión de expertos, presentaban variaciones entre ellos al categorizar una misma evidencia, disminuyendo la confiabilidad de la misma.⁶

Debido a las diferencias entre los sistemas para clasificar la evidencia, en 2004 surgió el Grupo de Trabajo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (<https://www.gradepro.org/>). Este grupo está conformado por un grupo internacional de metodólogos, expertos en elaboración de guías de práctica clínica y de médicos clínicos, quienes han trabajado en la creación del sistema GRADE, una metodolo-

Correspondencia: Beatriz Isabel García-Martínez

E.mail: isabelgm06@gmail.com

Artículo recibido: 7 de noviembre de 2024

Artículo aceptado: 7 de diciembre de 2024

García-Martínez BI. Metodología GRADE para la evaluación de

la certeza de la evidencia científica. *CyRS*. 2024; 6(2): 131-143

<https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2024.6.2.8>



gía rigurosa y transparente para evaluar la certeza de la evidencia (anteriormente llamada calidad de la evidencia), y con ello permitir a los profesionales de la salud elegir la mejor evidencia para la toma de decisiones.⁷ A continuación explicaremos en qué consiste la metodología GRADE.

METODOLOGÍA GRADE PARA EVALUAR LA CERTEZA DE LA EVIDENCIA

La metodología GRADE ofrece un procedimiento transparente y estructurado para “calificar” la evidencia, permitiendo valorar cuál es la mejor y emplearla para la toma de decisiones clínicas; para ello propone objetivar la “certeza” de la evidencia.^{7,8} La Real Academia Española (RAE) define la palabra certeza como el “conocimiento seguro y claro de algo”.⁹ Acorde con esa definición, la certeza de la evidencia es la seguridad o confianza de que la estimación del efecto de una intervención es correcta, es decir, que la certeza de la evidencia proporciona una medida de la confiabilidad de los resultados obtenidos en las investigaciones científicas de intervención en salud.¹⁰ La metodología GRADE está diseñada para RS que evalúan estrategias o intervenciones terapéuticas y guías de práctica clínica; no obstante, se ha considerado un amplio rango de preguntas clínicas, incluyendo diagnóstico, tamizaje y prevención.¹¹

La metodología GRADE, al igual que las RS, inicia con el planteamiento de una pregunta clínica en la que se incluye la población de interés, la intervención, el comparador y todos los desenlaces de importancia. Con los elementos de la pregunta se realiza una búsqueda exhaustiva y sistemática para identificar estudios relevantes, extraer los datos y analizarlos de manera cualitativa y si es posible de manera cuantitativa a través de un meta-análisis para calcular una estimación global del efecto de una intervención. Posteriormente, se califica la certeza (calidad) la evidencia de cada desenlace, quedando a disposición de los profesionales de la salud para facilitar la toma de decisiones clínicas.^{10,11}

CLASIFICACIÓN PROPUESTA POR GRADE PARA LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para calificar la certeza de la evidencia, GRADE sugiere que se identifiquen los desenlaces de interés y se realice una evaluación de certeza por cada des-

enlace, aunque también es posible evaluar la certeza por cada estudio incluido en una RS, sobre todo si para un desenlace en particular sólo existe un estudio que aporte evidencia. GRADE considera cuatro categorías que reflejan el grado de confianza en los resultados, tal como se muestra en el Cuadro 1.¹⁰⁻¹²

Algo que caracteriza a la metodología GRADE es que la evaluación de la certeza de la evidencia se realiza en dos momentos: (i) Se otorga un grado inicial que va acorde con el diseño de los estudios que conforman el cuerpo de la evidencia. Así, a los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se les otorga un grado de certeza “Alta”, en tanto a los estudios observacionales se les otorga un grado de certeza “Baja”; (ii) El grado de certeza inicial en ocasiones se modifica después de evaluar cinco razones (dominios) que posiblemente disminuyan la certeza y tres que pueden aumentarla, llegando así a un grado de certeza final (Figura 1).^{8,10,11}

Los dominios que disminuyen la certeza son:^{8,10}

- Riesgo de sesgo
- Inconsistencia
- Evidencia indirecta
- Imprecisión
- Sesgo de publicación

Estos dominios aportan valores de -1 o -2 a la certeza inicial, dependiendo si el resultado de su análisis se considera “serio” o “muy serio”, respectivamente.

Por su parte, existen tres dominios que, según el impacto que causan en el desenlace, aportan valores de +1 o +2 a la certeza inicial, incrementando la certeza de la evidencia: (i) Gradiente dosis-respuesta; (ii) Gran magnitud de efecto; (iii) Efecto de los potenciales factores de confusión residual.^{8,10}

DOMINIOS QUE DISMINUYEN LA CERTEZA DE LA EVIDENCIA

Riesgo de sesgo

El sesgo es un error sistemático que representa una desviación de la verdad, ya que puede dar lugar a la sobre-estimación o a la sub-estimación de un resultado verdadero, disminuyendo la confiabilidad en el mismo. Debido a que no es posible determinar con exactitud en qué medida uno o más sesgos afectan un resultado, se ha optado por valorar el riesgo de sesgo.¹³ Existen diversas herramientas (Robins-1,

Cuadro 1. Grados de certeza de la evidencia

| Grado | Definición |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alta ⊕⊕⊕⊕ | Estamos muy seguros de que el efecto real se acerca al de la estimación del efecto |
| Moderada ⊕⊕⊕○ | Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente. |
| Baja ⊕⊕○○ | Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. |
| Muy baja ⊕○○○ | Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto. |

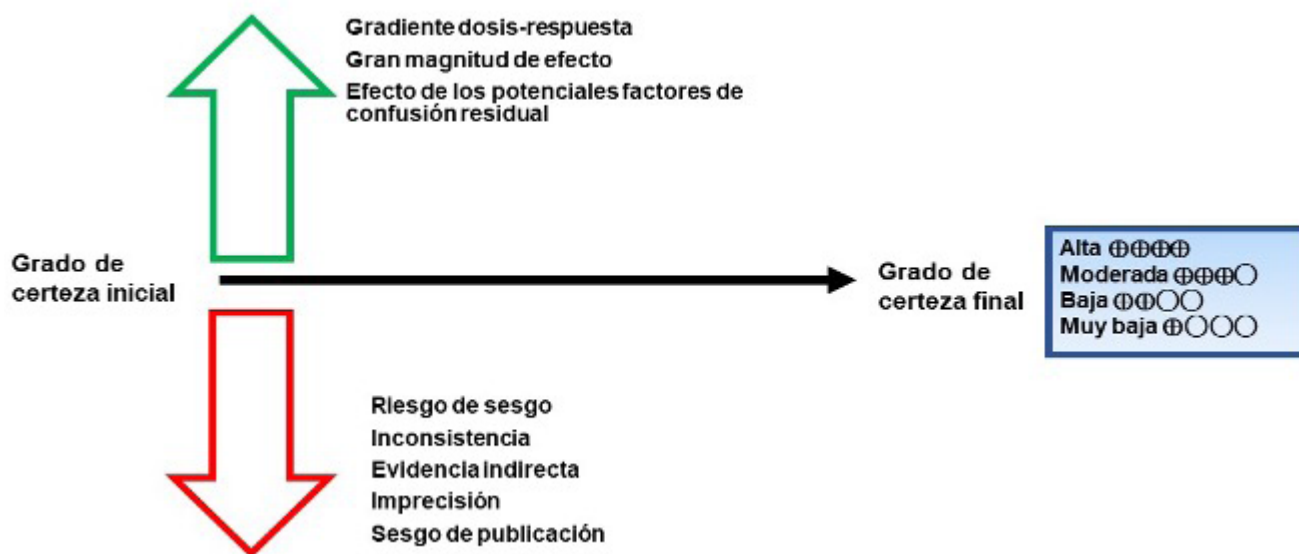


Figura 1. Evaluación de la certeza de la evidencia acorde con la metodología GRADE.

Rob-2, Escala Newcastle-Ottawa, etc.) que se pueden consultar en una publicación previa ([Estrategias para llevar a cabo una revisión.pdf](#)- y), se emplean para valorar el riesgo de sesgo de los estudios que se incluyen en una RS.¹⁴

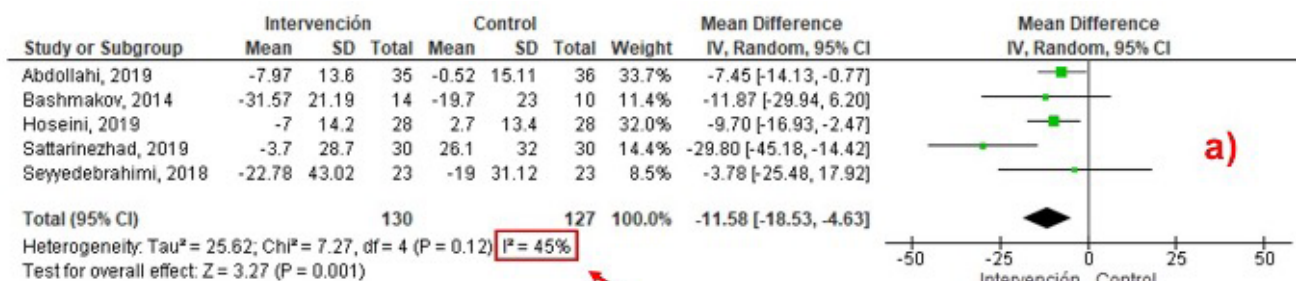
Los resultados obtenidos de la valoración del riesgo de sesgo servirán para identificar las limitaciones en el diseño y ejecución de los estudios, las cuales podrían sesgar el efecto observado; de manera que, a mayor limitaciones menor será la confiabilidad de los resultados del estudio. Para valorar este dominio debemos considerar que si el riesgo de sesgo global para un desenlace o estudio se valora como “bajo” no existen limitaciones que impacten sobre la certeza de la evidencia, por lo que no se debe disminuir la certeza inicial. Por el contrario, si el riesgo de sesgo se valora como “alto” las limitaciones podrían ser “serias” o “muy serias”, disminuyendo la certeza en -1 o -2, según los dominios o ítems de las herramientas para valorar el riesgo de sesgo que hayan sido afectados y que de acuerdo con el juicio del evaluador pudieran sesgar el efecto verdadero. En cuanto al riesgo de sesgo “poco claro o con algunas preocupaciones” será necesario

que se considere si los dominios afectados impactan sobre el desenlace, y de ser así se debe disminuir en -1 la certeza inicial; en caso contrario no hay razón para disminuir la certeza.^{10,11}

Inconsistencia

La palabra inconsistencia hace referencia a la heterogeneidad o diferencias entre los estudios que proporcionan evidencia para un desenlace. Tales diferencias son debidas principalmente a las características de la población de los estudios, ya que los participantes pueden presentar diversidad en cuanto a la edad, estado de salud, proporción de acuerdo al sexo, comorbilidades, ingesta de fármacos, dieta, hábitos, etc. Esto puede propiciar variabilidad en los resultados del efecto de la intervención entre los diferentes estudios que evalúan un mismo desenlace, disminuyendo la confiabilidad del estimado global del efecto.¹⁰

La heterogeneidad es sencilla de detectar cuando el resultado del desenlace se presenta de manera cuantitativa en un meta-análisis (MA), ya que mediante el estadístico I², que forma parte de los resultados del MA (Figura 2), se cuantifica la proporción de la varia-



Inconsistencia (heterogeneidad)

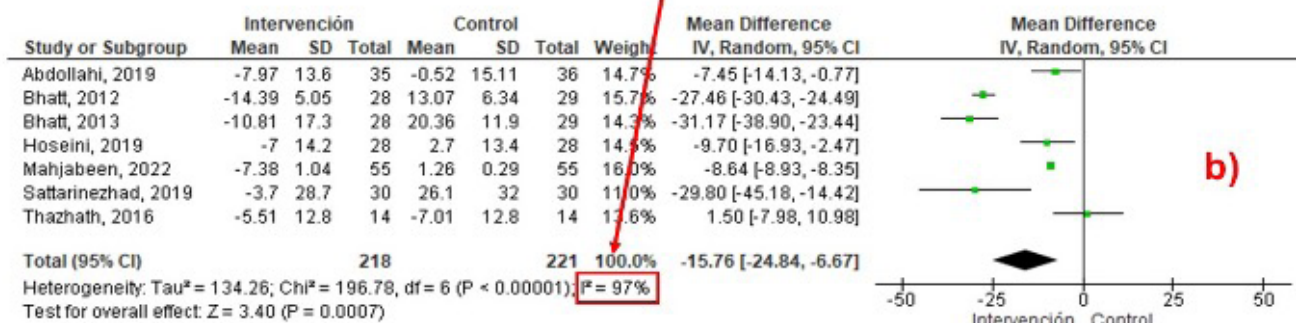


Figura 2. Meta-análisis que muestran los resultados de I² para cuantificar la inconsistencia. a) I²= 45% lo que sugiere disminuir la certeza -1 nivel, b) I²=97% por lo que la certeza disminuye -2 niveles.

ción. En este caso, se debe disminuir en un nivel (-1) la certeza de la evidencia si $I^2 > 40\%$ (heterogeneidad importante), y en 2 niveles (-2) cuando $I^2 > 75\%$ (heterogeneidad muy importante); no obstante, los autores de RS pueden considerar identificar las causas de heterogeneidad y realizar análisis por subgrupos, en cuyo caso podrían tomar la decisión de no disminuir la certeza. En algunas ocasiones, aunque el valor de I^2 denote heterogeneidad considerable, esta no afecta el estimado del efecto global, pues los resultados de los estudios individuales indican un efecto similar a pesar de la variabilidad entre ellos, pero para identificar tal situación se requiere de la experiencia clínica, estadística y metodológica del evaluador.¹¹

Cuando los resultados para un desenlace no se incluyen en un MA, detectar la heterogeneidad se convierte en una tarea un poco más compleja, ya que para determinar si se afecta o no al resultado del efecto global será necesario que los evaluadores analicen de manera crítica las características de la población, de la intervención, así como los métodos de medición y obtención de datos; posteriormente, deberán emitir una decisión respecto a la certeza de manera transparente y justificada.

Evidencia indirecta

Se refiere a la falta de concordancia entre los elementos de la pregunta de investigación (Población; Intervención; Comparador; *Outcome* o desenlace) de los estudios incluidos en una RS y los elementos de la pregunta de la propia RS. La evidencia indirecta se presenta cuando el resultado requerido para responder la pregunta de la RS no es respondido por el estudio, y en su reemplazo se utiliza un resultado distinto pero que indirectamente podría brindar información para responder la pregunta de la RS.¹⁰ Existen cuatro fuentes de evidencia indirecta:

1. Diferencias en la población. Hace referencia a la variabilidad entre las poblaciones humanas, como raza, edad o sexo. Casi todos los estudios incluidos en una RS presentan cierta variabilidad en cuanto a dichas características, principalmente debido a que la mayoría de las veces los estudios son tan escasos que se tienen que incluir pese a las diferencias; en tal caso, se deberá analizar cuidadosamente la evidencia y decidir si a criterio de los evaluadores la certeza se queda sin modificar o si se

disminuye en un nivel (-1). En ocasiones la evidencia que responde la pregunta de la RS no procede de ensayos clínicos sino de estudios en modelos animales y en tal caso, siendo estrictos, la certeza debería disminuir -1 e incluso -2 niveles; sin embargo, cuando no existe la posibilidad de que la evidencia proceda de poblaciones humanas debido al riesgo de la intervención, como cuando se investiga la toxicidad de los fármacos, la certeza no deberá disminuir de grado.¹¹

2. Diferencias en la intervención. Generalmente en las RS las intervenciones entre los diferentes estudios son las mismas, variando solamente las dosis o duración del seguimiento cuando se trata de fármacos, lo que no justifica disminuir el grado de evidencia dado que dichas variaciones se consideran en el dominio de inconsistencia. Solo se deberá disminuir el grado de evidencia si se infieren resultados a partir de intervenciones distintas a las planteadas en la RS.¹¹

3. Diferencias en los desenlaces medidos. Aun cuando antes de elaborar una RS se establecen los desenlaces de interés, cabe la posibilidad de incluir estudios que midan el impacto de la intervención sobre desenlaces relacionados. Por ejemplo, cuando se requiere saber si los pacientes con diabetes tienen nefropatía y en lugar de que los estudios reporten resultados sobre marcadores de daño renal reportan valores de HbA1c e indican que a mayor % de HbA1c mayor será el riesgo de nefropatía. En este caso, aunque se considera que la HbA1c es un buen predictor de nefropatía la evidencia es indirecta y la certeza debería disminuir -1 e incluso -2 niveles, sobre todo si existen estudios que reporten resultados de marcadores de daño renal.¹¹

4. Comparaciones indirectas. Estas ocurren cuando la comparación de interés es de A vs. B, y se encuentran estudios que comparan A vs. C y B vs. C, y a partir de estos se infiere la magnitud del efecto de la comparación A vs. B. En ocasiones se recurre a este tipo de inferencias bajo el supuesto de que si las características de los pacientes y los instrumentos o métodos

de medición son similares la inferencia será válida, esto se conoce como “supuesto de similitud”; no obstante, la evidencia es indirecta y la certeza deberá disminuir -1 nivel.¹¹

Imprecisión

Cuando los estudios incluyen pocos pacientes y escasos eventos, tienen intervalos de confianza amplios alrededor del efecto, lo cual no permite estimar claramente la magnitud de este. Para detectar la imprecisión se sugiere considerar el tamaño de la muestra de los estudios y determinar si es suficiente para observar el efecto buscado, en caso de que los tamaños de muestra sean notablemente inferiores a los necesarios, la certeza debe disminuir -2 niveles. Si la mayoría de los estudios emplean un tamaño de muestra adecuado la certeza podría disminuir -1 nivel o incluso no disminuir si los evaluadores consideran que no se afecta al resultado global.¹¹

Otra manera de detectar si hay imprecisión es a través de los intervalos de confianza (IC), cuando los IC son grandes hay imprecisión, si se considera que la

magnitud del IC es muy grande la certeza se disminuirá -2 niveles, si la magnitud es grande sólo disminuirá -1 nivel. Si el resultado del desenlace se presenta en un MA bastará con observar las líneas horizontales del *forest plot* (Figura 3), que es el gráfico representativo de un MA (consultar publicación previa [Como realizar un meta-análisis.pdf](#) para conocer más acerca de los MA y su interpretación),¹⁵ ya que entre mayor sea la longitud de dichas líneas mayor será la imprecisión y la certeza podría disminuir -1 o -2 niveles, de acuerdo con el juicio del evaluador.¹¹

Sesgo de publicación

Se define como una subestimación o sobreestimación de los efectos, sin importar si son benéficos o implican un riesgo, que surge como resultado de una publicación selectiva de las investigaciones. Esto ocurre cuando existen resultados valiosos para un desenlace que no se publican en las revistas científicas internacionales principalmente porque no reportan hallazgos estadísticamente significativos, es decir, son estudios con resultados negativos sobre las intervenciones y permanecen sin publicar (en tesis o resúmenes de

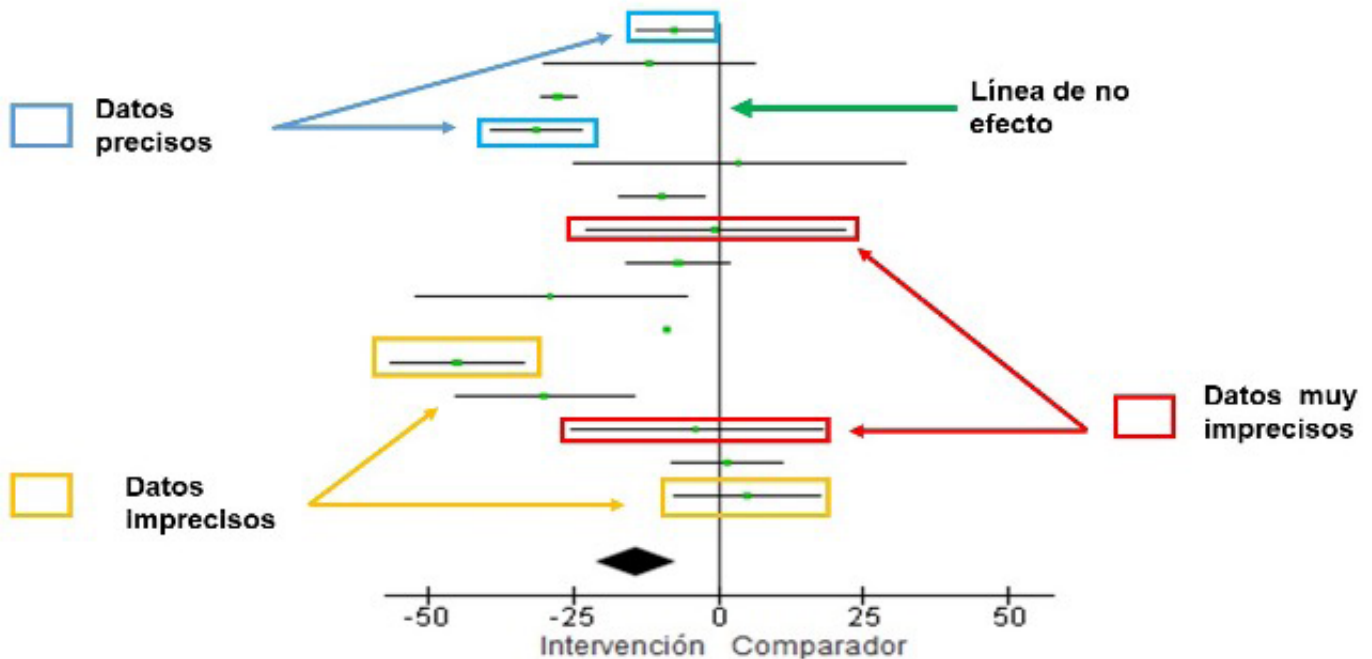


Figura 3. Detección de imprecisión en los resultados de los estudios incluidos analizando gráficamente los IC del forest plot.

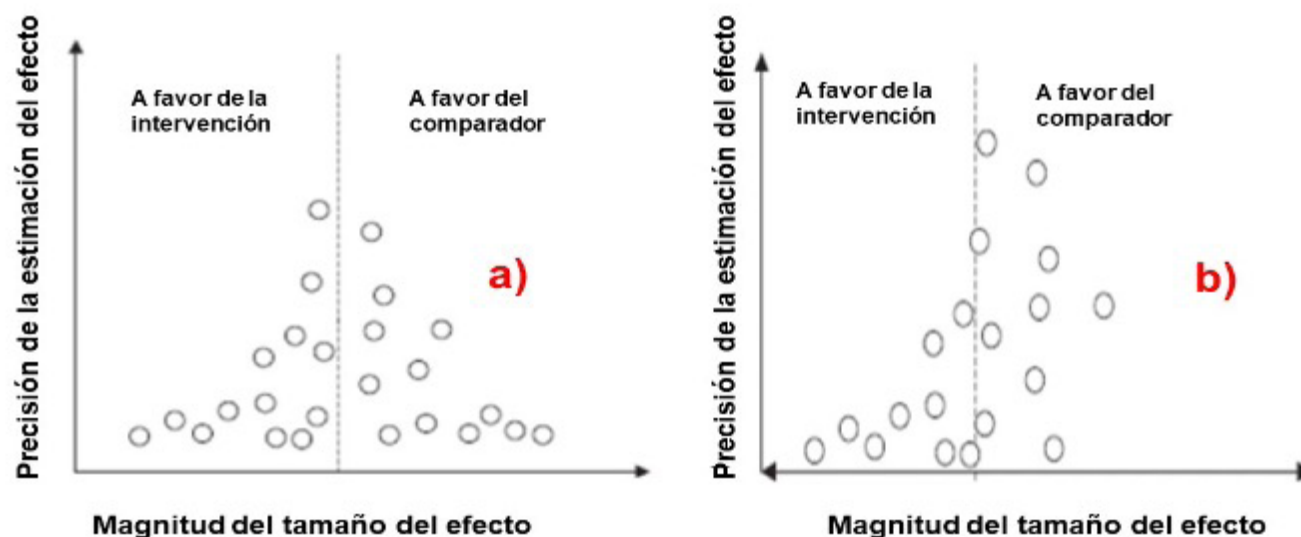


Figura 4. *Funnel plot* para la detección de sesgo de publicación. a) Distribución simétrica, sin sesgo de publicación; b) Distribución asimétrica, sesgo de publicación detectado.

congresos) o son publicados en revistas no indexadas o de circulación limitada. Desafortunadamente la detección de este sesgo es una tarea complicada, ya que las herramientas para ello son limitadas. Al respecto, se puede recurrir a la prueba de Egger, que se basa en una regresión lineal entre la medida del efecto estandarizada y la precisión de los estudios, cuando esta prueba es estadísticamente significativa indica la presencia de sesgo de publicación, haciendo necesario disminuir -1 nivel la certeza de la evidencia.¹⁶

Para detectar el sesgo de publicación también se puede recurrir al gráfico de *funnel plot* que forma parte de las herramientas disponibles de la Colaboración Cochrane (incluida en el programa RevMan) para la realización de RS y MA.¹⁷ Este método es relativamente sencillo de realizar pues una vez que se tiene un gráfico de *funnel plot* sólo se requiere identificar si la distribución de los estudios, representados por círculos, es simétrica; si la distribución no es simétrica es indicativo de sesgo de publicación (Figura 4), por lo que la certeza deberá disminuir -1 nivel.¹¹ No obstante, este método tiene una limitante, ya que solamente se puede realizar el análisis si el desenlace incluye diez estudios o más, de no ser así el resultado es poco confiable.

DOMINIOS QUE INCREMENTAN LA CERTEZA DE LA EVIDENCIA

Gradiente dosis-respuesta

La existencia de un efecto dosis-respuesta aumenta el grado de certeza, ya que es ampliamente reconocido por la comunidad científica que la relación causa-efecto es verdadera y debido a ello la certeza incrementa +1 nivel.¹¹

Gran magnitud de efecto

Cuando los estudios observacionales presentan estimaciones de efecto grandes o muy grandes es posible incrementar la certeza de la evidencia en +1 o +2 dependiendo de la magnitud del efecto, aunque no sólo se debe tomar en cuenta el valor de la magnitud del efecto sino también la precisión, por lo que será indispensable que los IC sean no sean tan amplios. Para identificar cuando es posible incrementar la certeza, GRADE propone que:

- Si $RR > 2$, la certeza incrementa +1 nivel
- Si $RR > 5$, la certeza incrementa +2 niveles

Si el efecto se expresa como OR no siempre se puede aplicar el mismo criterio que para RR, en esos casos lo que se sugiere es convertir OR en RR y evaluar



la magnitud del efecto.¹¹ Si se requiere conocer más sobre cómo realizar la conversión o sobre la estimación e interpretación, se recomienda consultar el artículo previamente publicado en la revista ([Razón de momios y riesgo relativo.pdf](#)).¹⁸

Otras consideraciones para decidir si se incrementa la certeza son:¹¹

- El efecto es rápido
- El efecto es consistente en todos los sujetos de estudio
- La trayectoria previa de la enfermedad se revierte

EFFECTO DE LOS POTENCIALES FACTORES DE CONFUSIÓN RESIDUAL

Existen ciertos casos en los que los potenciales factores de confusión residual de los estudios observacionales interfieren para incrementar o disminuir el efecto esperado. Si los estudios se llevaron a cabo de manera rigurosa se consideran los factores asociados al desenlace de interés, a través de un análisis ajustado. De hecho, la razón por la cual se considera que los estudios observacionales proporcionan evidencia de baja certeza es que algunos factores asociados no

analizados se distribuyen de manera desigual entre los grupos de intervención y comparación, generando cierta “confusión residual” o “sesgo residual”. De manera que cuando el resultado obtenido no se ve afectado por estos factores, es posible aumentar la certeza +1 nivel.¹¹

Certeza final

Al evaluar la certeza de la evidencia siempre se debe iniciar con los dominios que la disminuyen y continuar con los que la aumentan, ya que para que sea válido incrementar la certeza se debe demostrar que no existen razones para disminuirla. Una vez que se ha decidido disminuir, incrementar o dejar la certeza inicial es necesario expresar el resultado de la evaluación como una certeza final que corresponderá a uno de los cuatro grados previamente mencionados (Cuadro 1). Para ello el equipo de trabajo GRADE ha puesto a disposición un programa que facilita la evaluación de la certeza y que además permite presentar la evidencia en forma tabla. El programa está disponible en el siguiente enlace: <https://www.grade.pro/>

Una vez que se accede al enlace debemos ingresar dando “click” en el recuadro morado “log in” (Figura 5a), enseguida parecerá una ventana en la que se

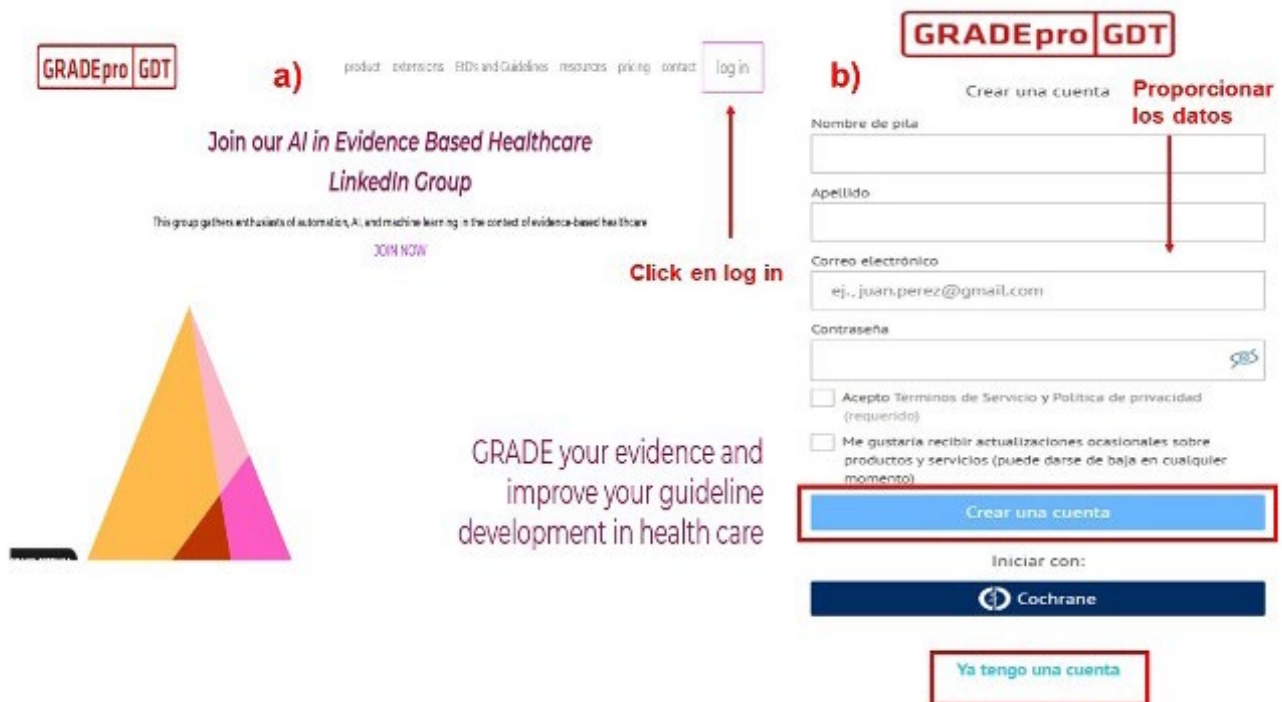


Figura 5. Grade.pro a) Pantalla inicial de grade.pro. b) Creación de cuenta en grade.pro.

puede crear una cuenta, proporcionando datos como nombre, una dirección de correo electrónico y una contraseña, se aceptan términos y condiciones, se da “click” en “crear cuenta”. O se da “click” en “ya tengo una cuenta” si el registro se ha realizado con anterioridad. (Figura 5b). Cuando se crea una cuenta nueva es necesario confirmar el correo electrónico para poder

usar el programa. Para comenzar debemos dar “click” en “proyecto nuevo” y nombrarlo (Figura 6), se sugiere crear un proyecto para cada RS que se realice. En la nueva ventana debemos agregar la pregunta, ya sea de manejo clínico o de diagnóstico (Figura 7a), llenar los datos correspondientes en la plantilla y guardar los cambios (Figura 7b). A continuación, se enlistará la



Figura 6. Crear y nombrar un proyecto.



Figura 7. Configuración de la pregunta.

pregunta y al dar “click” sobre ella se desplegará una tabla que contiene los dominios para evaluar la certeza y un resumen de los resultados, debemos dar “click” en “Agregar desenlace” (Figura 8a), nombrarlo y elegir si se trata de un desenlace dicotómico, continuo o sólo es narrativo, también se debe elegir la opción correspondiente si es agrupado (cuando varios estudios proporcionan evidencia para un desenlace), estudio único, o si

no fue reportado o medido, también se puede agregar información sobre la duración del seguimiento y guardar los cambios (Figura 8b). Para descargar los datos de la evaluación de certeza, sólo se selecciona el recuadro debajo del dato a ingresar (No. de estudios, diseño) o del dominio a evaluar y se elige la opción que corresponda al juicio (Figura 9). Cuando se decide disminuir la certeza el programa nos solicita una explicación

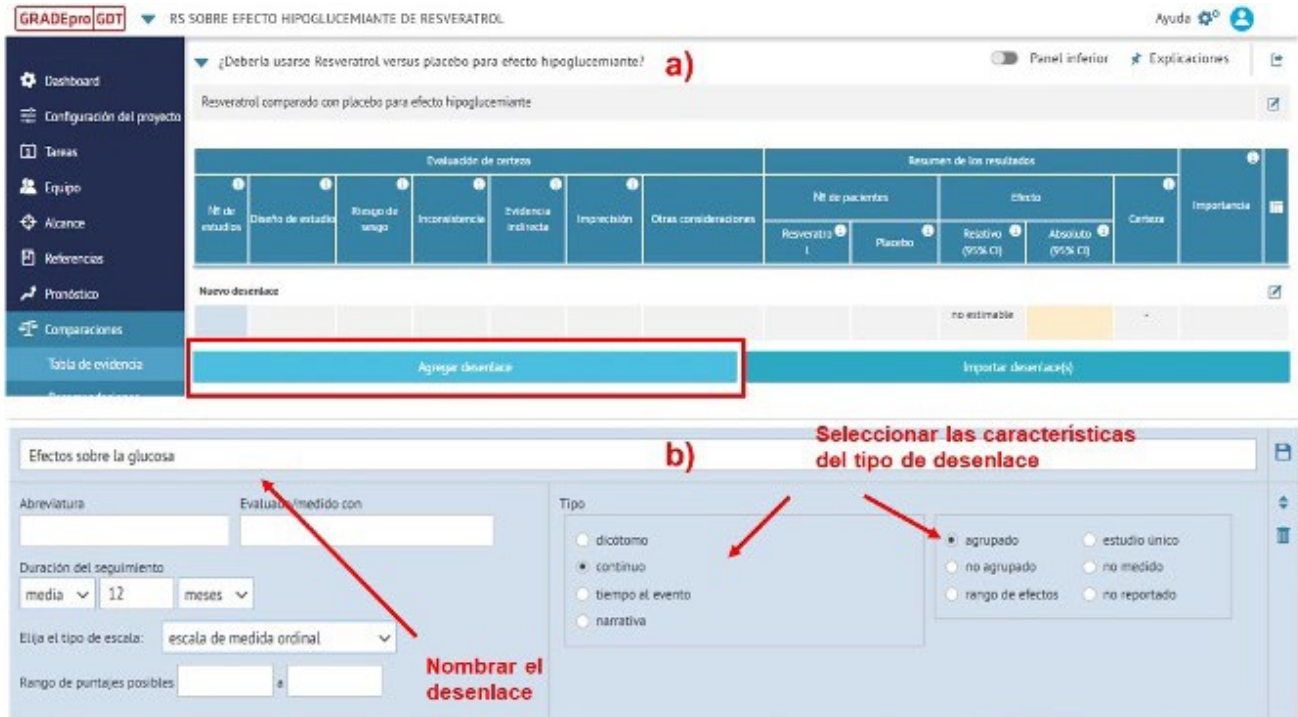


Figura 8. Agregar y configurar el desenlace que se va a evaluar.

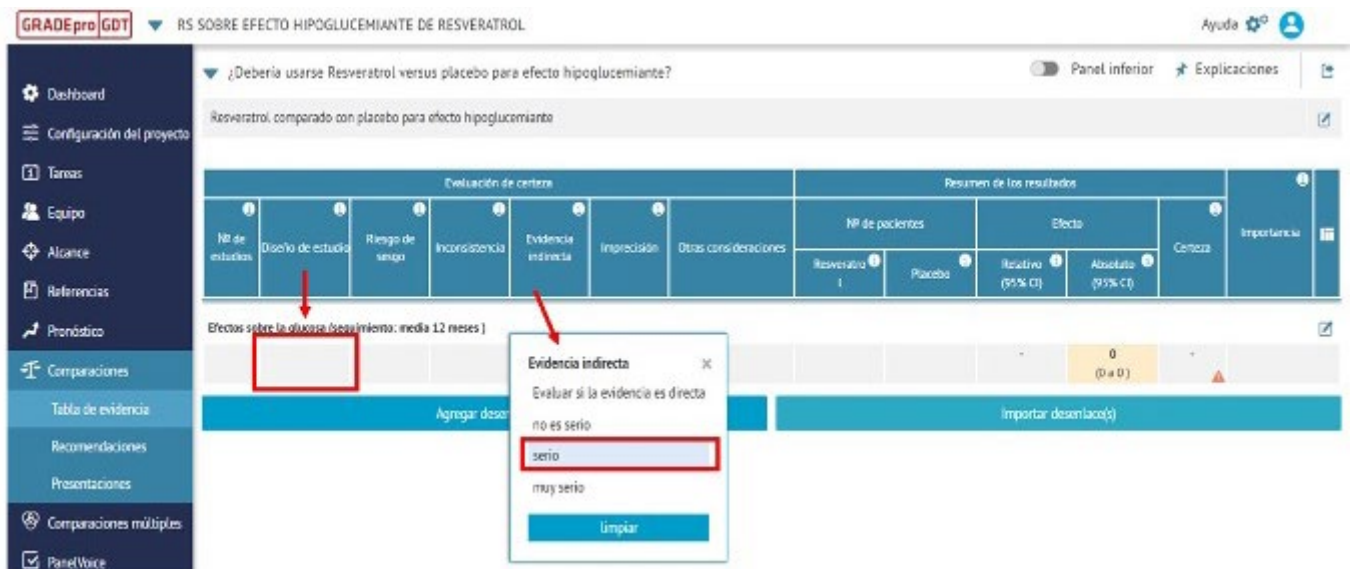


Figura 9. Elegir la opción que corresponda a cada juicio otorgado a los dominios.

para así transparentar el proceso. Dar “click” en “agregar nuevo” (Figura 10 a) e ingresar la justificación, guardar los cambios (Figura 10b). Después evaluar los cinco dominios que disminuyen la certeza en el recuadro “otras consideraciones” se puede evaluar los tres dominios que pueden incrementar la certeza (Figura 11). Al finalizar el proceso es posible exportar la tabla en diferentes formatos (Figura 12).

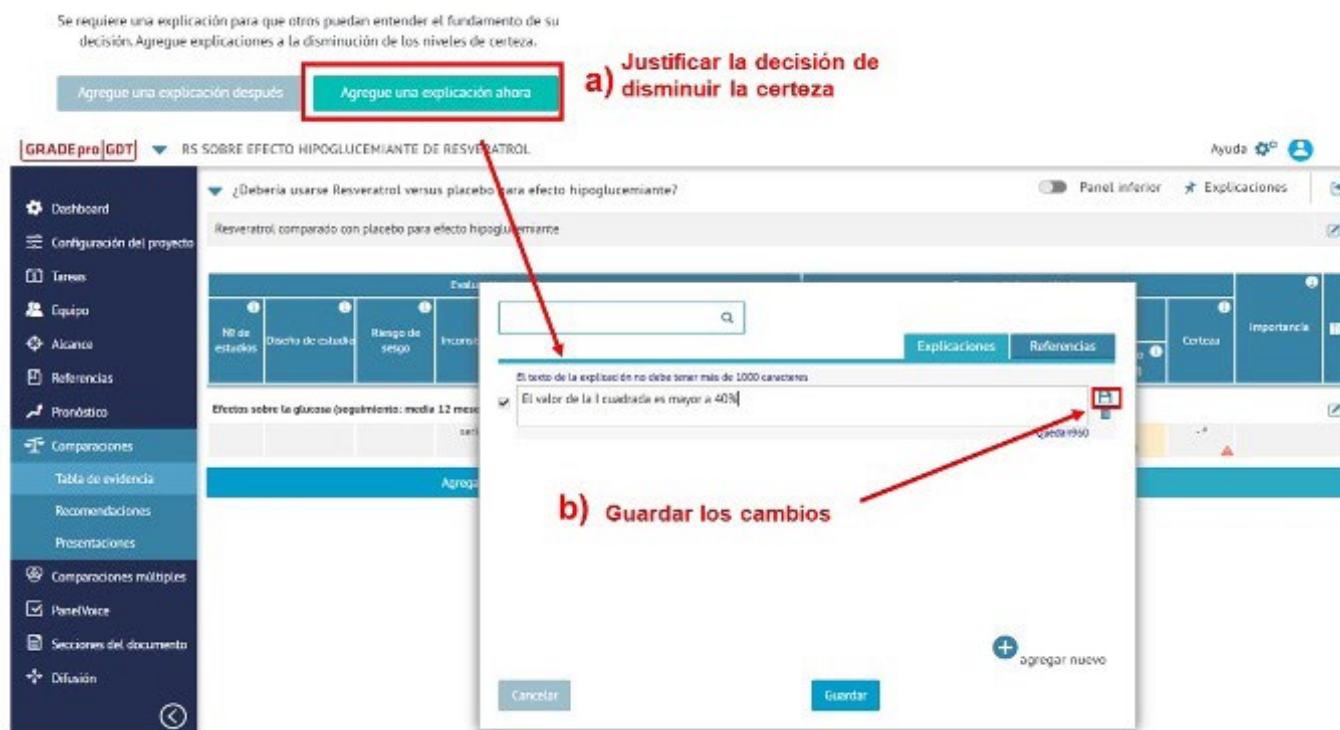


Figura 10. Justificar cuando se decide disminuir la certeza de la evidencia.

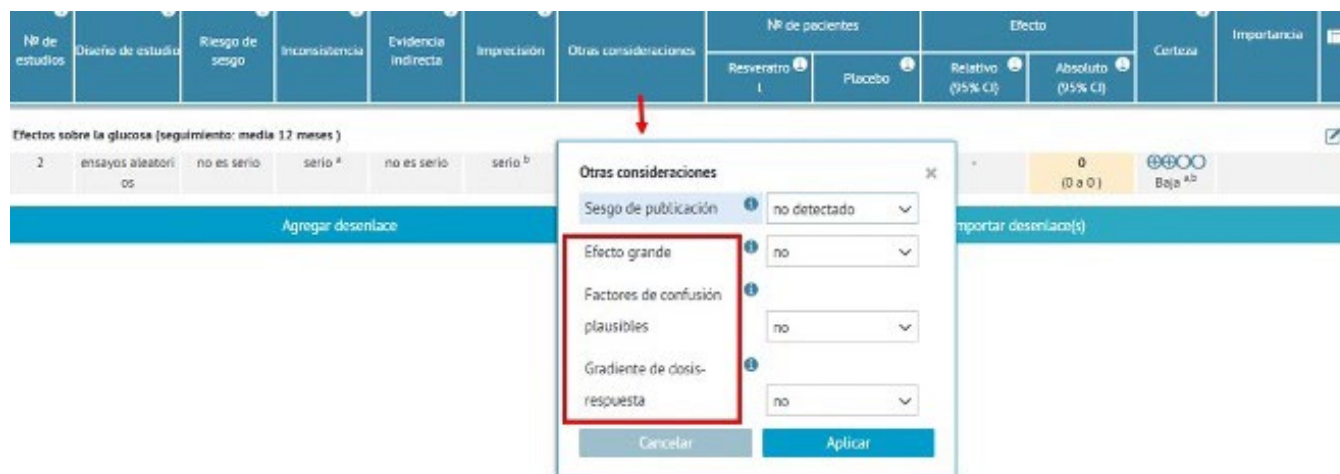


Figura 11. Dominios que incrementan la certeza de la evidencia.

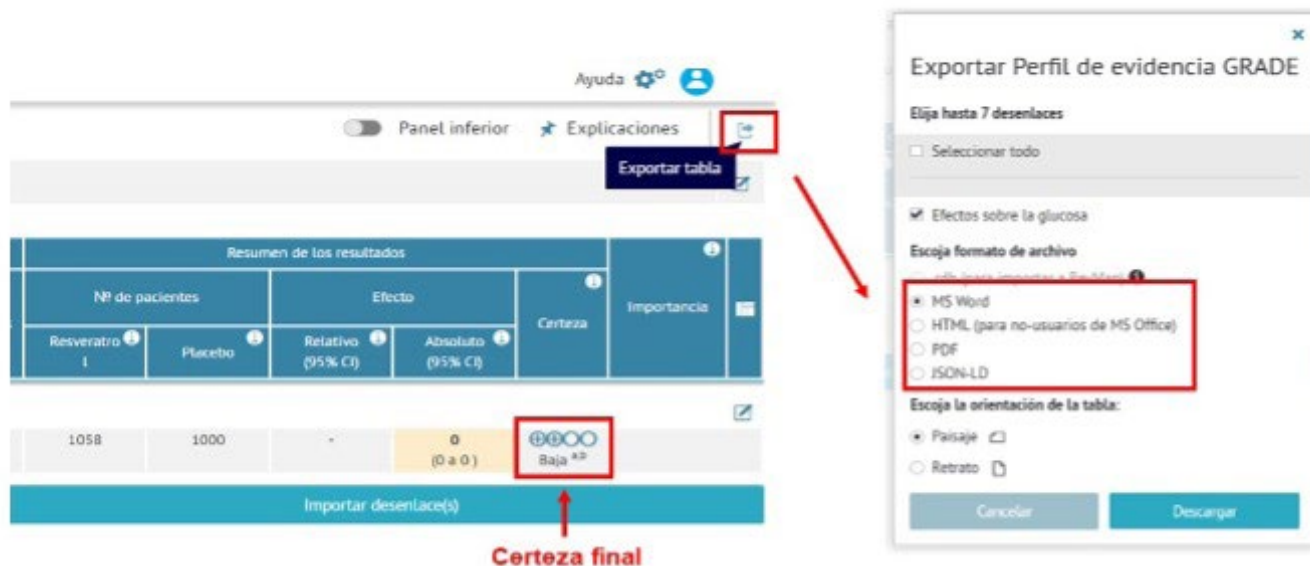


Figura 12. Resultado final de la certeza de la evidencia.

CONCLUSIONES

La metodología GRADE para evaluar la certeza de la evidencia no es rígida, por lo que la certeza para una misma evidencia puede diferir de grado entre una evaluación y otra, ya que depende en gran medida del juicio del evaluador. De hecho, la fortaleza de la metodología GRADE no radica en que la certeza para una evidencia dada obtenga siempre el mismo nivel, sino en la transparencia del proceso. Así, aunque la certeza para un cuerpo de evidencia obtenga un grado distinto en dos ocasiones distintas, ambas serán válidas siempre y cuando se expresen de manera clara y transparente, las razones que justifiquen las decisiones de los evaluadores. Es justamente la transparencia del proceso lo que convierte a la metodología GRADE en un sistema ideal para categorizar la evidencia y proporcionar una medida del grado de confiabilidad, facilitando así la toma de decisiones dentro del ámbito médico.

AGRADECIMIENTOS

Esta publicación 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 PAPIIME PE210523.

REFERENCIAS

- Vega-de Céniga M, Allegue-Allegue N, Bellmunt-Montoya S, López-Espada C, Riera-Vázquez R, Solanich-Valldaura T, Pardo-Pardo J. Medicina basada en la evidencia: Concepto y aplicación. *Angiología*. 2009;61:29-34.
- Junquera LM, Baladrón J, Albertos JM, Olay S. Medicina basada en la evidencia (MBE). Ventajas. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2003;25:265-272.
- Villasís-Keever MA, Rendón-Macías ME, García H, Miranda-Navales MG, Escamilla-Núñez A. La revisión sistemática y el meta-análisis como herramienta de apoyo para la clínica y la investigación. *Rev Alerg Mex*. 2020;67(1):62-72. doi: 10.29262/ram.v67i1.733
- Delgado-Rodríguez M, Sillero-Arenas M. Systematic review and meta-analysis. *Med Intensiva*. 2018;42(7):444-453. doi: 10.1016/j.medin.2017.10.003
- Baird R. Systematic rebiew and meta-analytic techniques. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27;338-344. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2018.10.009
- Liu JP. GRADE methods in traditional medicine. *Integr Med Res*. 2022;11(100836). doi: 10.1016/j.imr.2022.100836

7. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: Metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2015;47(9):48-55. doi: 10.1016/j.aprim.2013.12.013
8. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de recomendación. *Cir Esp*. 2014;92(8):82-88.
9. Real Academia Española: Diccionario de la lengua española, 23.^a ed., [versión 23.7 en línea]. Disponible en: <https://dle.rae.es>> [consultado 29 de noviembre de 2024].
10. Kirmayr M, Quilodrán C, Valente B, Loezar C, Garegnani L, Franco JVA. The GRADE approach. Part 1: how to assess the certainty of the evidence. *Medwave* 2021;21(02):e8109. doi 10.5867/medwave.2021.02.8109
11. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (edición en Español). Orrego PA, Rojas MX (Trans.). 2017. Disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>
12. González-Padilla DA, Dahm P. Evaluating the certainty of evidence in evidence-based medicine. *Eur Urol Focus*. 2023;9:708-710. doi: 10.1016/j.euf.2023.10.014
13. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. London: The Cochrane Collaboration. 2011. Available from: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf
14. Mendoza-Núñez VM, Sánchez-Rodríguez MA, García-Martínez BI, Castrejón-Delgado L. Estrategias para llevar a cabo una revisión sistemática rápida. *CyRS*. 2023;5(2):90–110. doi: 10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2.8
15. García-Martínez BI, Castrejón-Delgado L. ¿Cómo realizar un meta-análisis?. Lineamientos para su elaboración e interpretación. *CyRS*. 2022;4(1):89–108. doi:10.22201/esz.26831422e.2022.4.1.8
16. Molina-Arias M. Aspectos metodológicos del meta-análisis. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2018;20:297-302.
17. The Nordic Cochrane Centre. Review Manager (RevMan). Cochrane Collab [Internet]. 2014;1–10. Available from: <http://community.cochrane.org/tools/reviewproduction-tools/revman-5/about-revman-5>
18. Castrejón-Delgado L. Razón de momios y riesgo relativo para revisiones sistemáticas y meta-análisis. Fundamento, análisis e interpretación. *CyRS*. 2023;5(1): 89-96. doi: 10.22201/fesz.26831422e.2023.5.1.8



Reseña de libros

Caries dental, su control a partir de acciones no invasivas en población infantil

FES Zaragoza, UNAM, México, 2023, 114 p.

ISBN: 978-607-30-7968-6

<https://www.zaragoza.unam.mx/caries-dental-control-poblacion-infantil/>

María del Pilar Adriano Anaya, Tomás Caudillo Joya y Pilar Alejandra Caudillo Adriano

Remedios Guadalupe Valdez-Penagos¹

Profesora de Tiempo Completo de la Carrera de Cirujano Dentista, FES Zaragoza, UNAM

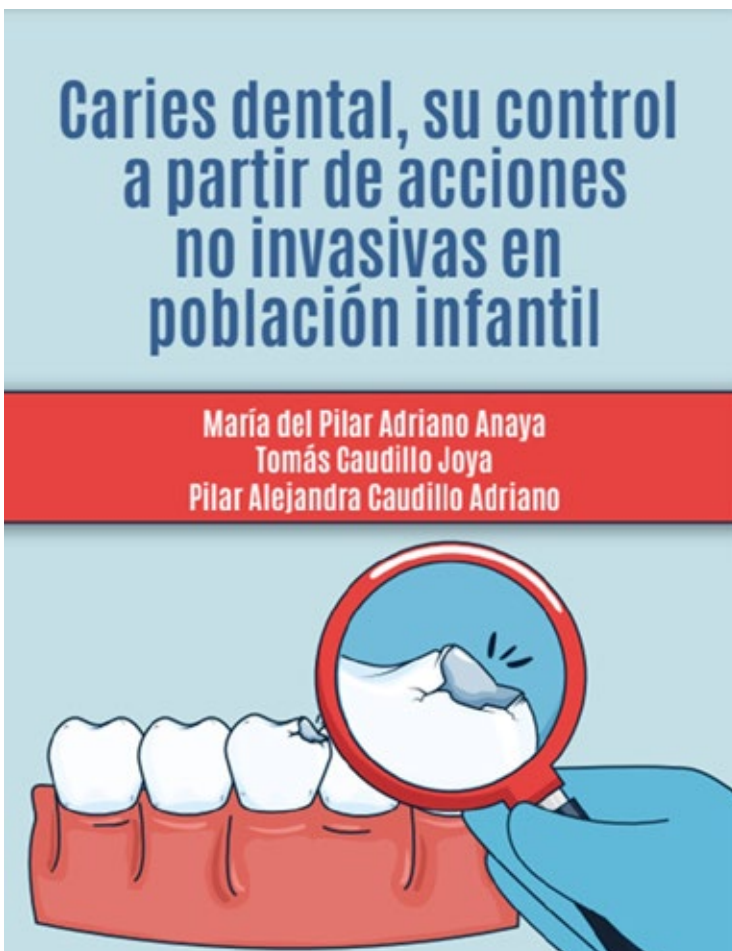


Figura 1. Portada del libro *Caries dental, su control a partir de acciones no invasivas en población infantil*

La profesión estomatológica se encuentra fuertemente ligada a la curación y a la atención individual, sin embargo, a partir de la década de los 80 surge un enfoque clínico que invita al gremio a realizar atención a través de medidas mínimamente invasivas, cuyo objetivo es conservar el tejido sano tanto como sea posible, es por ello, por lo que el título de la presente obra llama la atención al proponer una atención de caries dental a partir de acciones no invasivas fuera de los espacios clínicos tradicionales (Figura 1).

En el libro “Caries dental, su control a partir de acciones no invasivas en población infantil”, los autores presentan los resultados de un diagnóstico epidemiológico realizado en 5947 escolares de 6 a 12 años de edad de la Alcaldía Iztapalapa, con el propósito de identificar los principales problemas bucales en esta población, para reducir su incidencia a través de la implementación de dos programas, uno de protección específica con la aplicación de selladores de fosetas y fisuras en molares y premolares y otro de promoción de la salud. El texto tiene una extensión de 114 páginas organizadas en nueve apartados, cinco de ellos corresponden a los capítulos centrales donde se describe la fundamentación, el contexto, el

Correspondencia: Remedios Guadalupe Valdez-Penagos

Email: remedios.valdez.p@zaragoza.unam.mx

Artículo recibido: 7 de noviembre de 2024

Artículo aceptado: 7 de diciembre de 2024

Valdez-Penagos RG. Caries dental, su control a partir de acciones no invasivas en población infantil. *CyRS*. 2024; 6(2):144-146 <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2024.6.2.9>

material y métodos, los resultados y la intervención. En su conformación cabe destacar los siguientes elementos: el diagnóstico, la programación, la intervención y los resultados obtenidos a partir de los programas de protección específica y de promoción de la salud bucal.

El documento incluye como apoyo visual un mapa, fotografías originales tomadas en los escenarios de intervención con los estudiantes de la Carrera de Cirujano Dentista, esquemas que muestran la técnica de cepillado y cuadros descriptivos del diagnóstico base que se lleva a cabo como actividad comunitaria de formación universitaria e investigación.

En el capítulo 1, se resalta la importancia del surgimiento de la estrategia de Atención Primaria como respuesta para enfrentar el desafío mundial de acceso a la salud, específicamente para atender a la problemática de caries dental y resalta el carácter multideterminado, multidimensional y multirreferencial, tal cual lo describe Morín, al tratarse de un proceso complejo. Así mismo, destaca la importancia de realizar un diagnóstico epidemiológico del proceso salud-enfermedad en estomatología debido a la particularidad de cada contexto social al planear los programas de intervención.

En el capítulo 2, se describe el contexto de la Alcaldía Iztapalapa que es dónde se localiza la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza y se lleva a cabo la intervención que es propósito de los programas de prevención específica y de promoción de salud. En este capítulo se presenta una descripción general de la población, la división territorial, las regiones educativas y el grado de marginación.

En el capítulo 3, se describe la metodología utilizada para el diagnóstico base y la intervención a través de los programas. El diagnóstico base muestra un estudio descriptivo, transversal y observacional de caries dental, con una muestra de 5,947 escolares de 6 a 12 años inscritos en 19 primarias de la Alcaldía Iztapalapa. Las técnicas utilizadas para el diagnóstico fueron: CPOD, Índice de Necesidades de Tratamiento, Índice de Higiene Oral, índice de Fluorosis de Dean e Índice Comunitario de Fluorosis.

La intervención se realizó a través de un estudio longitudinal, con una muestra de 908 escolares inscri-

tos en 10 primarias incluidas en el diagnóstico. Se conformaron dos grupos, uno de control y otro de intervención. La evaluación fue llevada a cabo en el cuarto año de intervención. Las técnicas utilizadas en la intervención fueron: profilaxis dental, aplicación de selladores de foseas y fisuras en molares y premolares, reforzamiento de técnica de cepillado a nivel individual y pláticas de salud bucal grupales. Así mismo, se presenta una propuesta de registro para el seguimiento de la condición dental con base en la toma de fotografías dentales.

En este capítulo se presentan fotografías donde el lector puede observar los escenarios de trabajo en aulas escolares y se describe la manera en la cual se puede organizar el trabajo fuera de los espacios convencionales. Se resalta la importancia de utilizar equipo móvil y simplificado, así como el carácter indispensable de seguir las medidas básicas de higiene establecidas en la normatividad.

En el capítulo 4, se presentan los resultados del diagnóstico base iniciando con el grado de marginación de cada escuela. La caries dental se describe por primaria, edad, sexo, tipo de dentición y región educativa de acuerdo con el promedio CPO-ceo. En este sentido, el libro incluye un cuadro de porcentajes del Índice Significante de Caries Dental, del Índice de Necesidades de Tratamiento y de Higiene Oral.

Los resultados muestran que la caries dental representa un problema de salud importante para los escolares que forman parte de esta intervención. Por otro lado, los resultados de fluorosis dental que se presentan de manera general muestran que esta alteración no representa un problema de salud pública para este grupo de población.

En el capítulo 5, se presenta la intervención en donde se destacan las ventajas de las técnicas utilizadas en los programas de protección específica y de promoción de salud bucal. Este capítulo se complementa con los resultados obtenidos con el seguimiento dental en los cuatro años de intervención. Se muestra que el grupo que no recibió la intervención presentó una incidencia de caries de 3.1, y que el grupo que recibió los programas presentó una incidencia de caries de 0.8 dientes afectados por caries, lo que demuestra la efectividad de las acciones no invasivas en la atención de caries dental.



Entre las causas que los autores identifican como limitantes para mejorar los perfiles de salud en el campo estomatológico, se mencionan las políticas públicas que no favorecen la aplicación de medidas de protección específica y el acceso a auxiliares de higiene bucal básicos como el cepillo dental. Así mismo, algunas limitantes relacionadas con la cultura y la crianza en ambientes con dificultades económicas.

En conclusión, el libro muestra un ejercicio de investigación, formación de profesionistas y producción de servicio no curativo, llevado a cabo en un escenario real, donde se prioriza el control de caries a través de

acciones no invasivas, trabajando en el periodo prepatogénico de la enfermedad y proporcionando una alternativa de acceso al servicio de salud bucal a un grupo vulnerable utilizando tecnología simplificada y técnicas de bajo costo.

Dada la relevancia de reproducir ejercicios que se alejen de la mutilación dental, este material puede ser de interés para cirujanos dentistas y estudiantes de odontología que buscan iniciar con prácticas extramuros, siguiendo una metodología científica.



Historia de Asclepio, símbolo de la medicina

History of Asclepius, Symbol of Medicine

María Elena Tejeda-Rosales¹

¹ Profesora de la Carrera de Q.F.B. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.



Figura 1. Estatua de Esclepio, con la serpiente enredada en un bastón. (Museo Epidauro, Grecia).

INTRODUCCIÓN

Asclepio es el dios griego de la medicina. Su historia e íconos han trascendido las fronteras del tiempo y continúan siendo un referente en el mundo médico contemporáneo. A través de un análisis de la iconografía, el simbolismo y la presencia de Asclepio ha sido adoptado en instituciones médicas. Este trabajo explora cómo su imagen ha perdurado y se ha transformado a lo largo de los siglos. Asimismo, se argumenta que la persistencia de Asclepio se debe a su capacidad para representar valores universales como la curación, la sabiduría y el servicio, valores que siguen siendo fundamentales en la práctica médica.¹

Asclepio

El nombre proviene del griego antiguo Ἀσκληπιός (Asklēpiós), y su transliteración al latín es Aesculapius. La forma "Asclepio" es la más cercana a la pronunciación original y la más utilizada en la literatura especializada. En la mayoría de las fuentes, tanto antiguas como modernas, se encuentra la forma "Asclepio". Esta es la versión que ha sido adoptada por la comunidad académica y es la más reconocida.²

Asclepio fue hijo de *Apolo*, dios griego del sol, de la luz, la música, la medicina y la poesía y *Coronis*, una mortal, según las versiones de la mitología griega.³ *Apolo* se enamoró de *Coronis*, pero ella se casó con *Ischis* otro mortal, *Apolo* quien se sintió traicionado mató a *Ischis*, en esta versión, *Apolo* cegado por los celos al descubrir la infidelidad de *Coronis*, envía a una pitón para que la mate. Sin embargo, cuando se

Correspondencia: María Elena Tejeda-Rosales

E.mail: spawilljean@gmail.com

Artículo recibido: 15 de septiembre de 2024

Artículo aceptado: 15 de noviembre de 2024

Tejeda-Rosales ME. Historia de Asclepio, símbolo de la medicina. *CyRS*. 2024; 6(10):147-152 <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2024.6.2.10>



arrepiente, es demasiado tarde. En algunas versiones, se sugiere que Artemisa, hermana gemela de *Apolo* y diosa de la caza, actúa como instrumento de su venganza, matando a *Coronis* con una flecha envenenada. Los mitos griegos eran transmitidos oralmente y se modificaban con el tiempo, dando lugar a múltiples versiones de la misma historia. Tanto *Apolo* como Artemisa son dioses complejos con múltiples facetas. La elección de uno u otro como asesino de *Coronis* puede reflejar diferentes interpretaciones de sus roles y atributos, la identidad del asesino de *Coronis* es un aspecto del mito que ha sido objeto de diversas interpretaciones a lo largo de la historia. Lo importante es comprender que estas diferentes versiones nos hablan de la riqueza y complejidad de la mitología griega, y de cómo los mitos pueden ser utilizados para explorar temas universales como el amor, los celos, la venganza y la muerte.⁴

El nacimiento y la protección de Asclepio

Antes de morir, *Coronis* dio a luz a un niño, Asclepio, y para salvar al bebé, *Apolo* lo entregó al centauro *Quirón*, un ser mitad hombre mitad caballo, famoso por su sabiduría y conocimientos en medicina. *Quirón* se encargó de criar y educar a Asclepio, enseñándole todo lo que sabía sobre las plantas medicinales, las hierbas curativas y los secretos de la naturaleza.³

Un talento innato

Asclepio se convirtió en un médico tan hábil que podía resucitar a los muertos.³ Esto generó un desequilibrio cósmico, ya que alteraba el orden natural de la vida y la muerte. *Zeus*, rey de los dioses, temiendo que el inframundo se despoblara, decidió acabar con la vida de *Asclepio* con un rayo, y se convirtió en una deidad.⁴

La consagración como dios

A pesar de su trágico final, Asclepio fue divinizado y se convirtió en el dios de la medicina. Los antiguos griegos construyeron numerosos templos en su honor, conocidos como Asclepieiones, donde los enfermos acudían en busca de curación. En estos santuarios, los enfermos dormían en el templo y esperaban tener sueños reveladores que les indicaran el tratamiento adecuado.²

El legado de Asclepio

El mito de *Asclepio* ha dejado una profunda huella en la historia de la medicina. Su figura ha sido venerada

a lo largo de los siglos y su legado perdura hasta nuestros días. Los símbolos que acompañaban a *Asclepio* no eran simples adornos, sino que representaban conceptos profundos sobre la salud, la curación y la vida misma. El símbolo de la Medicina. El símbolo de la medicina consta de una vara larga o caduceo de la que salen pequeñas ramas y una serpiente enrollada alrededor. Ambos atributos de *Asclepio*, la serpiente simboliza la fuerza subterránea sanadora, la vara (heredada de *Apolo*) representa la sabiduría y cada una de las ramas, ramas del saber.⁴

Los símbolos de Asclepio

La simbología asociada a *Asclepio*, el dios griego de la medicina reflejaba profundos conceptos sobre la salud y la vida. La serpiente, enroscada en un bastón, (Figura 1), era su imagen más característica. Este reptil, capaz de regenerarse al mudar de piel, simbolizaba la curación y la sabiduría. Su veneno, utilizado en tratamientos medicinales, reforzaba aún más su conexión con el mundo de la sanación.⁵

Si bien el bastón de *Asclepio* es el símbolo tradicional de la medicina, el caduceo, con sus dos serpientes enroscadas en un bastón alado, es un símbolo distinto asociado a *Hermes*, el mensajero de los dioses en la mitología griega. A pesar de su origen diferente, el caduceo ha sido ampliamente utilizado como representación de la medicina, especialmente en la práctica médica contemporánea.²

La copa, un elemento esencial en la iconografía de *Asclepio*, simbolizaba la fuente primordial de la vida y la curación. Se creía que el agua que fluía de ella poseía propiedades milagrosas, capaces de aliviar el sufrimiento humano y restaurar la salud.²

Los símbolos, como el bastón de *Asclepio*, trascienden las épocas y las culturas. Su presencia en la medicina contemporánea nos conecta con una rica historia y nos recuerda la importancia perenne de la curación y el cuidado de la salud.²

¿Por qué la Confusión?

La influencia de la cultura popular y los medios de comunicación ha contribuido a la confusión. En muchas representaciones, el caduceo se ha asociado erróneamente con la medicina, lo que ha reforzado esta asociación en el imaginario colectivo. A lo largo de la historia, ambos símbolos han evolucionado y se

han influenciado mutuamente. La adopción del caduceo en el ámbito médico podría deberse a su asociación con *Hermes*, considerado un intermediario entre los dioses y los hombres, lo que podría relacionarse con el papel del médico como intermediario entre la salud y la enfermedad. El caduceo se distingue del bastón de *Asclepio* por sus alas, que simbolizan la rapidez y la capacidad de moverse entre los mundos. El bastón de *Asclepio* tiene una sola serpiente, mientras que el caduceo tiene dos. En algunas representaciones, el bastón de *Asclepio* se asocia a materiales específicos, como el ciprés, que tiene connotaciones simbólicas propias. La confusión entre ambos símbolos ha generado debates en el ámbito médico sobre cuál es el símbolo más apropiado para representar la profesión. La elección de uno u otro símbolo puede tener implicaciones en la imagen de marca de instituciones médicas y profesionales de la salud. Si bien el bastón de *Asclepio* y el caduceo de *Hermes* comparten elementos visuales y han sido utilizados de manera intercambiable, es importante reconocer sus orígenes y significados distintos. Comprender estas diferencias nos permite apreciar la riqueza simbólica de cada uno y su relevancia en la historia de la medicina y la cultura.²

Familia de Asclepio

Asclepio junto con su esposa *Epione* tuvieron 5 hijas inmortales *Higia* diosa de la limpieza y la higiene, *Panacea* representa la cura universal y el remedio para todos los males.³ *Yaso* diosa de la curación de enfermedades, *Aceso* diosa del proceso de curación de las enfermedades, Egle diosa del buen aspecto cuando se tiene salud y 4 hijos mortales *Podalirion* médico y uno de los reyes que tuvo *Tricca*, *Macaón* el otro rey de *Tricca*, especialista en cirugía, *Tesforo* dedicó su vida a servir a su padre y *Arato* héroe griego.³

Epione

Epione era la esposa de *Asclepio* su nombre significa la que calma, era invocada para aliviar el sufrimiento y el dolor causado por enfermedades o lesiones. Era vista como una diosa compasiva que

traía consuelo a los enfermos, mientras *Asclepio* se enfocaba en la curación en general, *Epione* se especializaba en aliviar el dolor que acompañaba a las enfermedades. Juntos, formaban un equipo divino que atendía las necesidades médicas de los griegos. A menudo se la representaba junto a *Asclepio* y sus hijos, y se la asociaba con atributos como la compasión, la paciencia y el cuidado. Era la princesa de Cos. en el famoso santuario de Epidauro erigido a *Asclepio*, donde *Pausanias* describió la existencia de dos estatuas de mármol al aire libre, una de *Asclepio* y la otra de su esposa *Epione*.⁵



Figura 2. Diosa Higea, se observa que la diosa deposita un líquido en la boca de la serpiente para se mezcle con el veneno de ésta y así se convierta en un remedio.



Higea

Higea era una de las hijas de *Asclepio* era el símbolo de la salud y la prevención de enfermedades y su nombre significa salud. Uno de los símbolos más comunes asociados con *Higea* es la serpiente, que también se vincula con la medicina y la curación en muchas culturas. La serpiente que se enrolla alrededor de un cáliz o copa representando la renovación y la sabiduría. La copa a menudo se interpreta como un símbolo de la vida y la salud. La acción de beber de esta copa representaba el acto de recibir la salud y la curación. Aun-

que su nombre no está directamente relacionado con el concepto moderno de higiene, *Higea* se asociaba con la limpieza y la pureza, elementos fundamentales para mantener la salud. Su asociación con la salud y la prevención de enfermedades la convirtió en una figura muy venerada en la antigua Grecia. Los templos dedicados a *Asclepio*, donde se practicaban rituales de curación, también eran lugares de culto a *Higea*.³

La imagen de *Higea* con la serpiente y la copa se ha convertido en un símbolo universal de la farmacia (Figura 2). Hoy en día, este símbolo se puede encontrar en muchas farmacias y hospitales alrededor del mundo.³



Figura 3. Escultura de la diosa Panacea, diosa de la cura universal y del remedio para todos los males (Tomada de: <https://www.freepik.es/fotos-vectores-gratis/diosa-panacea/2>).

Panacea

La mitología cuenta que Panacea ayudaba a su padre a preparar remedios, especialmente con plantas, para sanar a los enfermos. También se decía que tenía una cataplasma o poción con la que curaba a los enfermos. Panacea representa la cura universal y el remedio para todos los males (Figura 3).^{2,3}

A pesar de ser una diosa menor, forma parte de los dioses a los que se invocaba en el Juramento Hipocrático desde el siglo V a.C. hasta su modificación la convención de Ginebra de 1948 en la que se modificó dicho juramento hipocrático, quitándole toda referencia a las deidades de la mitología griega.³ Durante todos estos siglos, la frase concreta en la que se mencionaba Panacea era la siguiente:

“Juro por Apolo, médico, por Asclepio, Higea y Panacea y pongo por testigos a todos los dioses y diosas, de que he de observar el siguiente juramento, que me obligo a cumplir en cuanto ofrezco, poniendo en tal empeño todas mis fuerzas y mi inteligencia”.¹

Laso

La diosa Laso, hija de *Asclepio*, era venerada por su método de curación no invasiva. Conectada directamente con la diosa romana Meditrina, su enfoque

en la curación sin contacto físico la convirtió en un símbolo de la medicina suave y holística. El término "medicina" en sí mismo tiene sus raíces en su nombre, atestiguando su importancia en la antigua Grecia. En Oropos, donde compartía un templo con sus hermanas Higía y Panacea, era objeto de gran veneración, como lo demuestran las antiguas plegarias e himnos dedicados a ella.²

Aceso

Aceso, cuyo nombre significa "cura" o "acceso a la curación", era una guardiana de los santuarios de *Asclepio*. Su papel era fundamental en el proceso de curación, ya que velaba por que los enfermos recibieran la ayuda divina necesaria. Se creía que facilitaba la comunicación entre los humanos y los dioses, ayudando a los enfermos a interpretar los sueños y visiones curativas. Su figura, aunque menos conocida que la de otras hermanas, era esencial en el culto a *Asclepio*.²

Egle

Egle, cuyo nombre evoca la luminosidad y la belleza, era otra de las hijas de *Asclepio*. Aunque su papel en el panteón griego no está tan detallado como el de sus hermanas, su asociación con la salud y la curación es evidente. Su nombre, que significa "brillo" o "esplendor", podría aludir a la belleza y la vitalidad que se asocian con la buena salud.²

Su nombre puede hacer referencia a la buena salud, cuando se mantiene el orden de los elementos que conforman nuestro cuerpo y se mantiene el equilibrio. Es solamente mencionada, como hija de *Asclepio*, en el peán dedicado a su padre y sus hijas del templo de Atenas. No se han encontrado narraciones de mitos que incluyan a esta deidad, ni tampoco es mencionada en el Juramento Hipocrático, sólo en el santuario de Atenas se menciona a *Egle*.⁵

Egle, hija de *Asclepio*, era la figura más enigmática dentro del panteón griego. Su nombre, que evoca la luz y la belleza, sugiere una conexión con la salud en su aspecto más radiante. A menudo confundida con *Aglaea*, una de las Gracias, *Egle* podría haber sido una diosa de transición entre la salud física y la belleza espiritual. Su papel en el culto a *Asclepio*, aunque menos definido que el de sus hermanas, podría haber involucrado un conocimiento profundo de las plantas medicinales, heredado de su padre. Esta conexión con la naturaleza la

vincula a la idea de una curación más holística, que va más allá de la simple sanación física.²

Macaón

Macaón, el hábil médico troyano, demostró su valía en el campo de batalla, pero su vida se truncó de manera trágica. Sin embargo, su legado perdura hasta nuestros días. La mariposa *Papilio machaon*, con sus alas de colores vibrantes, se convirtió en un símbolo universal de la curación, honrando la memoria del legendario médico. La asociación de esta mariposa con *Macaón* conecta el mundo antiguo con el natural, recordándonos que la medicina y la naturaleza están íntimamente ligadas.²

Podalirio

Macaón no era el único heredero del legado de *Asclepio*. Su hermano gemelo, *Podalirio*, era igualmente dotado en el arte de la medicina. Ambos acompañaron a Agamenón a Troya, pero cada uno tenía sus especialidades. Mientras *Macaón* era un cirujano hábil, *Podalirio* destacó en el campo de la fitoterapia, convirtiéndose en un pionero en el uso de plantas medicinales para tratar enfermedades. A diferencia de su hermano, cuyo destino fue trágico, se desconoce con certeza el final de *Podalirio*, aunque algunos mitos sugieren que pudo haber sobrevivido a la guerra y regresado a Grecia.²

Telesforo

Telesforo su hijo de *Asclepias* mortal, representaba la etapa final del proceso de curación, después de que *Asclepias* hubiera intervenido. Era el símbolo de la convalecencia y la recuperación, ya que representaba la promesa de una vida saludable. Se representaba como un joven envuelto en un manto, a veces dormido o descansando, lo que simboliza la tranquilidad y la restauración del cuerpo. Esta imagen transmite la idea de un descanso reparador después de una enfermedad.⁴

Arato

Arato, otro hijo de *Asclepio*, heredó una profunda vocación por la medicina. A diferencia de sus hermanos, que se destacaron en el campo de batalla, él prefirió dedicar su vida a la enseñanza y la investigación. *Arato* fundó varias escuelas de medicina en distintas ciudades griegas, convirtiéndose en un pilar de la educación médica de su época. Sus enseñanzas y descubrimientos contribuyeron significativamente a la expansión del conocimiento médico en el mundo antiguo.²



AGRADECIMIENTOS

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

REFERENCIAS

1. Lyons A, Petrucelli RJ. Mitología médica griega y los templos de la salud de Asclepio. En: Historia de la Medicina. Barcelona: Ediciones Doyma;1984.p. 164-183.
2. Rillo AG. El origen griego del caduceo: Esculapio. Colomb Méd. 2008; 39(4):384-388.
3. Sánchez Ruiz JF, Islas Pérez V. Breve Historia de la Farmacia En México y en El Mundo. En Breve Historia de la Farmacia En México y en El Mundo. México: Asociación Farmacéutica Mexicana; 1992. p. 183.
4. Morales Puebla JM, Alañon Fernández MA, Dublas Delgado A. Historia de la Medicina Asclepio. El dios Griego de la Medicina. Apuntes de Ciencia - Boletín Científico HGUCR. 2011: 53-57. Disponible en: <http://apuntes.hgucr.es/2011/10/25/asclepio-el-dios-griego-de-la-medicina/>.
5. González LJE, Camejo MZV. Esclepios (Esculapio) y su familia en la mitología y la medicina occidental. Salus. 2015;9 (2): 24-20. Disponible en: <https://ve.scielo.org/pdf/s/v19n2/art06.pdf>



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-

cluidas 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>