



## FACTORES DE RIESGO PARA GOTA

HIPERCOLESTEROLEMIA



HIPERTRIGLICERIDEMIA



OBESIDAD



DIABETES



INFLAMACIÓN  
PERSISTENTE

2024



## COMITÉ EDITORIAL

**Editor en Jefe:** Pedro Iván Pérez Neri Ph.D.  
**Co-Editor:** Alberto Gabriel López Reyes Ph.D.  
**Editores Asistentes:** Carlos Alejandro Martínez Armenta Ph.D.  
Jessica Cantillo Negrete Ph.D.  
Carlos Enrique Suárez Ahedo Ph.D.

### Investigación Básica

Oscar Hernández Hernández Ph.D. (INR-LGII)  
**Editor Asociado Investigación Básica**

Bulmaro Cisneros Vega Ph.D. (CINVESTAV)  
**Biología Molecular**

Ramón M. Coral Vázquez Ph.D. (ESM-IPN)  
**Biología Molecular**

Francisco García Sierra Ph.D. (CINVESTAV)  
**Biología Celular**

Luis Enrique Gómez Quiroz Ph.D. (UAM-I)  
**Biología Celular**

Gerardo Leyva Gómez Ph.D. (UNAM)  
**Nanotecnología**

Jonathan Javier Magaña Aguirre Ph.D. (INR-LGII)  
**Genómica**

Edna Ayerim Mandujano Tinoco Ph.D. (INR-LGII)  
**Biología Molecular**

Gabriela A. Martínez Nava Ph.D. (INR-LGII)  
**Genómica**

Fernando E. Navarro García Ph.D. (CINVESTAV)  
**Biología Celular**

David Quintanar Guerrero Ph.D. (UNAM)  
**Nanotecnología**

José Manuel Rodríguez Pérez Ph.D. (INC-ICH)  
**Genómica**

Roberto Sánchez Sánchez Ph.D. (INR-LGII)  
**Medicina Regenerativa**

### Investigación Clínica

Paul Carrillo Mora MD., Ph.D. (INR-LGII)  
**Editor Asociado Investigación Clínica**

María de la Luz Arenas Sordo MD., Ph.D. (INR-LGII)  
**Enfermería**

Roberto Coronado Zarco MD., M.Sc. (INR-LGII)  
**Rehabilitación**

Victoria Del Castillo Ruíz MD. (INP)  
**Genética Clínica**

Rolando Espinosa Morales (INR-LGII)  
**Reumatología**

Juan Fernández Ruíz Ph.D. (UNAM)  
**Neurociencias**

Rafael Franco Cendejas MD., M.Sc. (INR-LGII)  
**Infectología**

Alberto Hidalgo Bravo MD., Ph.D. (INR-LGII)  
**Genética Clínica**

Carlos Alberto Lozada Pérez (INR-LGII)  
**Reumatología**

Vicente Madrid Marina MD., Ph.D. (INSP)  
**Salud Pública**

Jimena Quinzaños Fresnedo MD., Ph.D. (INR-LGII)  
**Neurorrehabilitación**

Adriana Solís Vivanco MD., Ph.D. (INR-LGII)  
**Oftalmología**

Angélica Hayleen Peña Ayala (INR-LGII)  
**Reumatología**

Olga Vera Lastra (CMN La Raza)  
**Medicina Interna**

### Investigación Tecnológica

Josefina Gutiérrez Martínez Ph.D. (INR-LGII)  
**Editor Asociado Investigación en Ingeniería Biomédica**

Enrique Chong Quero Ph.D. (ITESM)  
**Mecatrónica**

Lorenzo Leija Salas Ph.D. (CINVESTAV)  
**Bioinstrumentación**

Arturo Vera Hernández Ph.D. (CINVESTAV)  
**Bioinstrumentación**

Gerardo Rodríguez Reyes Ph.D. (INR-LGII)  
**Ingeniería Biomédica**

### Investigación Sociomédica

Hugo Sandoval Zamora M.Sc. (INR-LGII)  
**Editor Asociado Investigación Sociomédica**

Anabella Barragán Solís Ph.D. (INAH)  
**Antropología Social**

Filiberto Toledano Toledano Ph.D. (INR-LGII)  
**Trabajo Social**

### Comité Internacional

Francisco J. Blanco MD., Ph.D.  
(Hospital Universitario de A Coruña-ESP)

Wagner Coelho de Albuquerque Pereira Ph.D.  
(Universidade Federal do Rio de Janeiro, BRA)

Alejandro Madrigal, Ph.D.  
(University College London, UCL)

Fernando Morales Montero Ph.D.  
(Universidad de Costa Rica-CR)

Carlos Negreira Ph.D.  
(Universidad de la República, URU)

Anthony Reginato MD., Ph.D.  
(Rhode Island Hospital-USA)

Álvaro Rendón Ph.D.  
(INSERM-U592-FRA)

Luis Velázquez Pérez MD., Ph.D.  
(Academia de Ciencias-CUB)

Steve J. Winder Ph.D.  
(University of Sheffield-UK)

Didier Wolf Ph.D.  
(Centre de Recherche en Automatique de Nancy Université de Lorraine, FRA)

Antonio Ramos Ph.D.  
(Instituto de Física de la Información, ESP)

Catherine Disselhorst-Klug Ph.D.  
(RWTH AACHEN, GER)

Yehuda Shoenfeld  
Professor of Medicine (Emeritus),  
Tel Aviv University, Israel

Israel Ramírez Sánchez  
Universidad de San Diego, USA

### Asesores

#### Asesores Médicos y Tecnológicos

Luis Fernando Alcocer Díaz MD., M.Sc. (Atlas FC)  
**Medicina del Deporte**

Elsa Carolina Laredo Sánchez MD. (INR-LGII)  
**Anestesiología**

Marlene Alejandra Rodríguez Barragán MD., M.Sc. (INR-LGII)  
**Rehabilitación**

Ofelía Natsuko Taniyama López MD., M.Sc. (INR-LGII)  
**Otorrinolaringología**

Martín de Jesús Sánchez Zúñiga MD.  
**Medicina Crítica**

Oscar Yáñez Suárez M.Sc.  
**Procesamiento y análisis de Información Cerebral**

### Diseño y Desarrollo Web

Marco Antonio Núñez Gaona M.Sc.  
**Coordinación de Diseño y Desarrollo Web**

Heriberto Aguirre Meneses M.Sc.  
**Diseño y Desarrollo Multimedia**



## **CUERPO DIRECTIVO**

David Kershenovich Stalnikowitz  
**Secretaría de Salud**

Marta Margarita Zapata Tarrés  
**Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales  
de Salud y Hospitales de Alta Especialidad**

Carlos Pineda Villaseñor  
**Dirección General**

Alberto Hidalgo Bravo  
**Dirección de Investigación**

Álvaro Lomelí Rivas  
**Dirección Médica**

Juan Antonio Madinaveitia Villanueva  
**Dirección Quirúrgica**

Lydia Estela Zerón Gutiérrez  
**Dirección de Educación en Salud**

Humberto Moheno Diez  
**Dirección de Administración**

**Investigación en Discapacidad.** Año 10, Número 3, Septiembre-Diciembre 2024. Es una publicación cuatrimestral editada y distribuida por el Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra», Calzada México-Xochimilco 289. Col. Arenal de Guadalupe. CP. 14389. Alcaldía Tlalpan. México, CDMX. **Editor responsable:** Pedro Iván Pérez Neri Ph.D. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2024-073017471 800-203, eISSN 2992-779X, otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Diseñada y producida por Graphimedic, SA de CV, Coquimbo 936, Col. Lindavista, CP. 07300, Alcaldía Gustavo A. Madero, México, CDMX. Tels. 55 8589 8527 al 32. Fecha de última modificación, 21 de Octubre de 2024. El contenido de los artículos, así como las fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. © Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. CC BY 4.0 Internacional. La reproducción o modificación de los contenidos de la revista puede hacerse dando crédito a su fuente original. Toda correspondencia debe ser dirigida al Editor responsable al correo electrónico: [indiscap@inr.gob.mx](mailto:indiscap@inr.gob.mx)

**Imagen de la portada:** Modificado de Paniagua-Díaz et al. La gota, una enfermedad metabólica actual: comorbilidades y nuevas terapias. Invest Discapacidad. 2024; 10 (3): 211-220.

## EDITORIAL

### 149 **Desafíos éticos en las publicaciones científicas**

Iván Pérez-Neri

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### 151 **Un modelo de transferencia de tecnología basado en productos para sistemas de gestión de imágenes médicas: el caso PACS-INR**

Marco Antonio Núñez-Gaona, Heriberto Aguirre-Meneses, María de Lourdes Martínez-Gudiño

### 162 **Percepción clínica de la artrocentesis y la utilidad del análisis de líquido sinovial**

Javier Fernández-Torres, Janitzia Vázquez-Mellado, Carlos Lozada-Pérez, Karina Martínez-Flores, Gabriela Angélica Martínez-Nava, Yessica Eduvigis Zamudio-Cuevas

### 171 **Efectos de la pandemia de COVID-19 en personas con discapacidad. Una mirada interdisciplinaria**

Mirían Leticia Agüero, Juan Horacio Alfonso, Marcela Susana Boronat, Romina Casado, Marilina Di Gregorio, Laura Yamile Furno, Teresa Grebol, Rossana Geraldine López, Jorgelina Mariño, María Elisa Messera, Marcela Natal, María Camila Palos, Santiago Carlos Rossin, Alejandra Beatriz Vicente

## REPORTES DE CASO Y SERIES DE CASO

### 183 **Evolución de los pacientes con diagnóstico de otosclerosis avanzada con implantación coclear: serie de casos**

Ruth Arisbeth López Gamboa, Francisco Alfredo Luna Reyes, María Eugenia Mena Ramírez, Iván Hermann Schobert Capetillo

## SÍNTESIS DE EVIDENCIA Y META-INVESTIGACIÓN

### 187 **Explorando algunas técnicas proteómicas: Western blot, Dot blot y electroforesis bidimensional complementada con espectrometría de masas**

Ambar López-Macay, Delina Montes-Sánchez, Juana Narváez-Morales, Martín Salas-Paniagua, Silvia Barrios-Aguilar, Yessica Zamudio-Cuevas, Javier Fernández-Torres, Karina Martínez

### 203 **Los trastornos del sueño como alteraciones discapacitantes en la población general**

Adrián Poblano, Rafael Santana-Miranda

### 211 **La gota, una enfermedad metabólica actual: comorbilidades y nuevas terapias**

Natsuko Paniagua-Díaz, Javier Fernández-Torres, Yessica Zamudio-Cuevas, Karina Martínez-Flores, María Fernanda Pérez-Ruiz, Ambar López-Macay



## EDITORIAL

### 149 **Ethical challenges in scientific publications**

Iván Pérez-Neri

## ORIGINAL ARTICLES

### 151 **A product-based technology transfer model for medical image management systems: the PACS-INR case**

Marco Antonio Núñez-Gaona, Heriberto Aguirre-Meneses, María de Lourdes Martínez-Gudiño

### 162 **Clinical perception of arthrocentesis and the utility of synovial fluid analysis**

Javier Fernández-Torres, Janitzia Vázquez-Mellado, Carlos Lozada-Pérez, Karina Martínez-Flores, Gabriela Angélica Martínez-Nava, Yessica Eduvigis Zamudio-Cuevas

### 171 **Effects of the COVID-19 pandemic on people with disabilities. An interdisciplinary vision**

Mirian Leticia Agüero, Juan Horacio Alfonso, Marcela Susana Boronat, Romina Casado, Marilina Di Gregorio, Laura Yamile Furno, Teresa Grebol, Rossana Geraldine López, Jorgelina Mariño, María Elisa Messera, Marcela Natal, María Camila Palos, Santiago Carlos Rossin, Alejandra Beatriz Vicente

## CASE REPORTS AND CASE SERIES

### 183 **Progression of patients diagnosed with far-advanced otosclerosis undergoing cochlear implantation: a case series**

Ruth Arisbeth López Gamboa, Francisco Alfredo Luna Reyes, María Eugenia Mena Ramírez, Iván Hermann Schobert Capetillo

## EVIDENCE SYNTHESIS AND META-RESEARCH

### 187 **Exploration of some proteomic techniques: Western blot, Dot blot and two-dimensional electrophoresis, complemented by mass spectrometry**

Ambar López-Macay, Delina Montes-Sánchez, Juana Narváez-Morales, Martín Salas-Paniagua, Silvia Barrios-Aguilar, Yessica Zamudio-Cuevas, Javier Fernández-Torres, Karina Martínez

### 203 **Sleep disorders as disabling alterations in the general population**

Adrián Poblano, Rafael Santana-Miranda

### 211 **Gout, a current metabolic disease: comorbidities and new therapies**

Natsuko Paniagua-Díaz, Javier Fernández-Torres, Yessica Zamudio-Cuevas, Karina Martínez-Flores, María Fernanda Pérez-Ruiz, Ambar López-Macay



# Desafíos éticos en las publicaciones científicas

## *Ethical challenges in scientific publications*

Iván Pérez-Neri\*

**Palabras clave:**

integridad científica,  
 evaluación de la investigación  
 científica, retractaciones.

**Keywords:**

research integrity, scientific  
 research assessment, retractions.

En países como España, las y los médicos, seguidos de las y los científicos, son quienes gozan de mayor credibilidad ante la población general,<sup>1</sup> lo que es particularmente importante en el campo de las ciencias médicas, donde convergen ambas especialidades. A pesar de dicha credibilidad, cada vez se habla más frecuentemente de la ocurrencia de irregularidades en la investigación científica en todo el mundo,<sup>1</sup> aun cuando esto no signifique necesariamente un incremento en su incidencia. La investigación sobre discapacidad no es la excepción.

Las irregularidades en las investigaciones científicas se relacionan con la creciente competitividad en este campo y los sistemas de evaluación de la productividad,<sup>1</sup> aunque esto no representa una justificación. Dichas irregularidades pueden ser «no intencionadas, menores y solucionables como los errores, hasta cosas intencionadas, muy graves, muy serias y que, fundamentalmente, las tres principales [de ellas] son la fabricación, la falsificación o el plagio».<sup>1</sup>

La «fabricación» se refiere a la invención, en su totalidad, de los resultados de un estudio o experimento o de cualquiera de los componentes de una comunicación científica que se presentan como si fueran reales. La «falsificación» consiste en la manipulación deliberada de los materiales de investigación, equipos, datos o resultados sin justificación alguna (p. ej. para favorecer una hipótesis). El «plagio», por su parte, hace referencia al uso del trabajo o las ideas de otros sin dar crédito a la fuente original.<sup>1</sup>

Se consideran conductas éticamente cuestionables, de manera enunciativa pero no limitativa, las siguientes:<sup>1</sup>

1. Manipular las autorías para incluir a quien no la merece y/o excluir a quien sí la merece.
2. Reutilizar partes de publicaciones previas propias sin citar el texto original «autoplagio».
3. Citar estudios selectivamente para realzar resultados propios o complacer a editores, revisores o colaboradores.
4. Permitir que los financiadores se involucren en el estudio al punto de introducir sesgos.
5. Establecer la hipótesis del estudio cuando ya se han obtenido los resultados en lugar de plantearla al inicio.
6. Incluir como coautor a alguien que no participó en el estudio a cambio de recibir el mismo favor posteriormente.
7. Seleccionar arbitrariamente pruebas estadísticas que favorezcan una hipótesis.

\* Unidad de Síntesis de Evidencia.  
 Instituto Nacional de Rehabilitación  
 «Luis Guillermo Ibarra Ibarra» INR-  
 LGII. ORCID: 0000-0003-0190-7272

**Correspondencia:**

**Iván Pérez-Neri**

Calz. México-Xochimilco Núm. 289,  
 Col. Arenal de Guadalupe,  
 Alcaldía Tlalpan, 14389,  
 Ciudad de México, México.

**E-mail:** ipneri03@gmail.com



**Citar como:** Pérez-Neri I. Desafíos éticos en las publicaciones científicas. Invest Discapacidad. 2024; 10 (3): 149-150. <https://dx.doi.org/10.35366/118253>



8. Omitir la descripción de métodos y procedimientos a utilizar, bajo el argumento de que pueden ser tomados indebidamente por otros.

Debe tenerse en cuenta que «para que la naturaleza comunitaria de la ciencia funcione correctamente, cualquier persona debe ser capaz de replicar y reproducir todos los aspectos de un estudio»,<sup>2</sup> por lo que no se justifica la omisión de esta información con el afán de protegerla.

Casos graves de faltas a la integridad científica pueden terminar en la retractación de los estudios, las cuales se han incrementado exponencialmente.<sup>1</sup> Se estima que las principales causas de retractación de artículos científicos son las siguientes:<sup>1</sup>

1. Fraude o sospecha de fraude (43%).
2. Errores (21%).
3. Duplicación (14%).
4. Plagio (9%).

A esto se suman desafíos crecientes como las llamadas revistas «depredadoras» o las fábricas de artículos (*paper mills*).<sup>3</sup> Ambas han proliferado recientemente debido en parte a la presión de publicar para obtener promociones, financiamientos e incentivos.

Algunos especialistas en el tema consideran que los reglamentos de ética en investigación deben aplicarse de manera obligatoria para lograr su óptimo funcionamiento.<sup>1</sup> Por otro lado, «el derecho a la autorregulación [...] debe ser ganado mostrando al público que estamos asegurándonos de que las investigaciones [científicas] se llevan a cabo con completa honestidad». Actuar de buena fe no exime de responsabilidades en la comisión de alguna falta; «los propios científicos pueden, a pesar de sus mejores intenciones, hacer cosas moralmente cuestionables».<sup>2</sup>

### Referencias

1. CONRICYT. Conferencia - Integridad en la investigación científica #EntrePares2017 [Internet]. 2017 [citado 30 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=4UfQmxzOHc4>
2. Koepsell DR, Ruiz de Chávez MH. Ética de la investigación: integridad científica. México: Comisión Nacional de Bioética/Secretaría de Salud; 2015.
3. Glendinning I, Eaton SE. Understanding and addressing drivers of corruption in academic publishing. Springer international handbooks of education: second handbook of academic integrity. Cham: Springer Nature Switzerland; 2024. p. 1403-1421.

# A product-based technology transfer model for medical image management systems: the PACS-INR case

*Un modelo de transferencia de tecnología basado en productos para sistemas de gestión de imágenes médicas: el caso PACS-INR*

Marco Antonio Núñez-Gaona,<sup>\*,‡</sup> Heriberto Aguirre-Meneses,<sup>\*,§</sup> María de Lourdes Martínez-Gudiño<sup>¶</sup>

**Keywords:** technology transfer model, value of innovation, intellectual property, medical systems, PACS.

**Palabras clave:** modelo de transferencia de tecnología, valor de la innovación, propiedad intelectual, sistemas médicos, PACS.

\* Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra». CDMX, México.

‡ Medical Systems Department. ORCID: 0000-0002-8450-6003

§ Medical Systems Department. ORCID: 0000-0002-2655-1367

¶ Brain Imaging Department, Instituto Nacional de Psiquiatría «Ramón de la Fuente Muñiz». CDMX, México.

## Correspondence:

**Heriberto Aguirre-Meneses**

Calzada México Xochimilco No. 289, Col. Arenal de Guadalupe, 14389, Tlalpan, CDMX.

Phone: 5559991000, Ext. 16154.

**E-mail:** ultrahamher@gmail.com

Received: June 6, 2024

Accepted: August 7, 2024



## Abstract

**Introduction:** technology transfer is of utmost importance when it takes place between two public health institutions. Through this process, the patients can be better cared for, the technology receiver optimizes its resources, and the provider assesses its technology. **Objective:** implement an instance based in a phased model with deliverables for the technology transfer of the software components of the PACS-INR system for the storage, transmission and viewing of medical images between the Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra» (INR-LGII) and the Instituto Nacional de Psiquiatría «Ramón de la Fuente Muñiz» (INPRFM). **Material and methods:** the model proposed considers the stages of innovation assessment, institutional mechanisms for transfer, intellectual property protection, process management, and technology assimilation, as well as the activities carried out at each stage and the actors involved to comply with the interinstitutional agreement. **Results:** based on a phased technology transfer model with deliverable products, a PACS-INR instance was implemented at INPRFM, allowing multimodality image query, retrieve and viewing in accordance with a legal interinstitutional agreement and under the guidelines of the government programs, promoting innovation and extending patient care services. **Conclusion:** since the deployment of the PACS-INR instance, INPRFM medical staff gained rapid and organized access to medical images, enabling early diagnosis, follow-up and personalized treatment of disabling neurological disorders such as stroke, Alzheimer's and Parkinson's, while fostering technological innovation among public health institutions, sharing resources and expertise in the design and development of complex medical systems.

## Resumen

**Introducción:** la transferencia de tecnología es de suma importancia cuando tiene lugar entre dos instituciones sanitarias públicas. Mediante este proceso, los pacientes pueden ser mejor atendidos, el receptor de la tecnología optimiza sus recursos y el proveedor evalúa su tecnología. **Objetivo:** implementar una instancia basada en un modelo por etapas con entregables para la transferencia tecnológica de los componentes de software del sistema PACS-INR para el almacenamiento, transmisión y visualización de imágenes médicas entre el Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra» (INR-LGII) y el Instituto Nacional de Psiquiatría «Ramón de la Fuente Muñiz» (INPRFM). **Material y métodos:** el modelo propuesto considera las etapas de evaluación de la innovación, los

**How to cite:** Núñez-Gaona MA, Aguirre-Meneses H, Martínez-Gudiño ML. A product-based technology transfer model for medical image management systems: the PACS-INR case. Invest Discapacidad. 2024; 10 (3): 151-161. <https://dx.doi.org/10.35366/118254>



*mecanismos institucionales para la transferencia, la protección de la propiedad intelectual, la gestión de procesos y la asimilación de la tecnología, así como las actividades que se realizan en cada etapa y los actores involucrados para el cumplimiento del acuerdo interinstitucional. Resultados: con base en un modelo de transferencia de tecnología por etapas con productos entregables, se implementó una instancia PACS-INR en el INPRFM, que permite la consulta, recuperación y visualización de imágenes multimodales de acuerdo con un convenio interinstitucional legal y bajo las directrices de los programas gubernamentales, promoviendo la innovación y ampliando los servicios de atención al paciente. Conclusión: desde el despliegue de la instancia PACS-INR, el personal médico del INPRFM obtuvo un acceso rápido y organizado a las imágenes médicas, lo que permitió el diagnóstico precoz, el seguimiento y el tratamiento personalizado de trastornos neurológicos discapacitantes como el ictus, Alzheimer y Parkinson, al tiempo que fomentó la innovación tecnológica entre las instituciones sanitarias públicas, compartiendo recursos y experiencia en el diseño y desarrollo de sistemas médicos complejos.*

## INTRODUCTION

Technology transfer (TT) and knowledge transfer (KT) are processes where an organization called the provider transfers technology, skills, and knowledge to another organization named the receiver, which can access the receiver's technological developments.<sup>1,2</sup>

In recent years, under a highly competitive global environment, more attention has been paid in developed countries to TT and KT as alternatives to give the receiver the possibility of using the technology under the same conditions and with the same benefits as the provider, who in turn may receive some remuneration or consideration. Innovation is a new organizational or marketing method for a significantly improved product or service within the company's internal practices, workplace organization, or external relations.<sup>3</sup> Innovation is the key element that explains competitiveness.<sup>4</sup>

In this way, both TT and KT boost the development of the organizations involved and make them more competitive; on the one hand, they encourage innovation in research centers, increase the value of their products and services, and increase the possibility of accessing the resources needed to carry out research.<sup>5-7</sup> On the other hand, the receiver benefits from scientific and technological advances by reducing costs and can share information on the experience of using the technology and the knowledge acquired.

Several studies on technology transfer focus mainly on universities as a provider due to their important contribution to technological development and innovation.<sup>8</sup> However, public research institutes are another important source of research, because they have highly specialized personnel and the necessary infrastructure to develop and innovate.

In the healthcare sector, the promotion of strategic TT projects plays a fundamental role in providing new and better services for safe and quality care in the diagnosis and treatment of diseases; being necessary to apply scientific and technological advances that represent high investment costs and specialized training.<sup>9,10</sup>

However, TT projects between universities, research centers, and companies are not always easy tasks. For this, the presence of a Technology Transfer Office (TTO) or a Knowledge Transfer Office (KTO) as an intermediary is necessary to assist in the execution and structuring of technological development and innovation projects.<sup>11</sup>

The objective of requesting support from a TTO or KTO is to increase the economic return on investment to help the sustainability of the Research, Development, and innovation (R + D + i) system, ensuring its efficiency and consequent permanence.

Although the role of a TTO or a KTO is essential in the innovation process of the system (R + D + i), some factors can compromise the development of transfer projects, especially when the innovation represents new knowledge for the organizations that receive the technology. These factors include the failure rate of innovation projects, the mechanism's coordination, the lack of time, and mainly, the high costs they represent for the organizations.<sup>12</sup>

The above makes evident the complexity of undertaking a technology transfer project, even with the participation of specialized entities such as a TTO or a KTO, even more so when the entities sharing the technology are governmental institutions.

There are several documented cases on the technology transfer process in healthcare where the parties involved are usually a public institution or a university and a company that commercializes

the technology. Each of them analyzes aspects of importance for carrying out successful transfer processes, as well as the factors that hinder their implementation and use in the entities receiving the technology.

Murad et al., 2023,<sup>13</sup> consider that effective communication between the technology provider and the technology receiver is a key factor during the transfer process. Based on the above, the intention and feasibility of sharing technology can be established, promoting innovation and optimization of resources. Other critical factors for the success of an effective technology transfer are political support, preparation of the environment where the technology will be implemented and training for its understanding, among others. However, the study by Murad et al. found that in most cases the technology was only partially transferred due to the high technology gap between the provider and the receiver, which limited its functionality in the new environment.

Pyataeva, 2021,<sup>14</sup> highlights the importance of the personnel involved in the technology transfer process, from developers to end users, who must be aware of the capabilities of the technology and its impact on the organization's workflows. It also mentions the importance of government programs to share resources with the aim of creating technological networks in benefit of patient care, allowing for the extension and improvement of health services.

In turn, Klemme et al., 2021,<sup>15</sup> mention that there is poor understanding of how healthcare institutions can successfully acquire, apply and adopt new knowledge and technologies generated from academia because of research and development. For this reason, it is essential to implement agile models that consider technological, organizational and institutional capabilities to ensure a successful transfer process.

Santos et al,<sup>16</sup> conducted in 2019 an analysis of the technology transfer process for the introduction of linear accelerators as part of the Brazilian Unified Health System plan. The objective of this program was to create and expand 80 radiation therapy centers for oncology treatment. However, by 2017, five years after the start of the program, only three centers were released, the implementation of the other centers was delayed, suspended or canceled for various reasons such as engineering and architectural (infrastructure) aspects of the hospitals receiving the technology or by determination of the executive committee (policy), among others. This case shows the complexity of

the technology transfer process where the scope of the project, the adaptability of the technology to environments different from the original one and centralized decision making could lead to slow and unstable procedures.

### PACS-INR: CASE STUDY

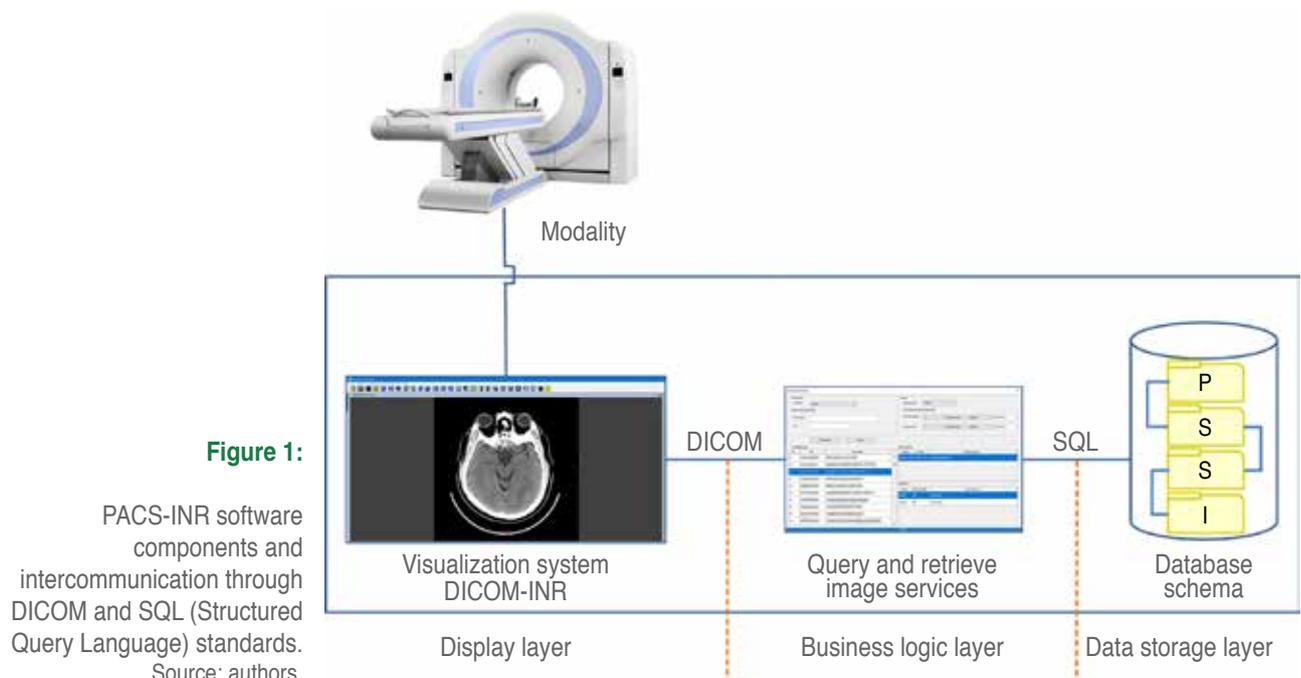
A PACS (Picture Archiving and Communication System) is a system for storing and communicating medical images in a digital format used in imaging services to improve the quality of patient care.

In the health information systems context, technology transfer can play a role in complex and costly innovation projects which require specialized infrastructure and personnel to operate. This kind of system requires constant upgrades to assure a correct performance, and therefore, it could comply with the organization's requirements to support image-based diagnostic medical services. In addition, the system must be adapted to the organization's workflow and budget. It is worth mentioning that a commercial PACS acquisition requires an investment of hundreds of thousands of dollars, depending on the type and complexity of the system. These costs do not allow its purchase for many public health institutions. In addition, its acquisition generates a high technological dependence on the selected receiver and continuous long-term investment in system growth, upgrading, and license renewal.

In this context, and to reduce or eliminate the costs associated with patents, licenses, updates, and maintenance, in 2004, at the *Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra»* (INR-LGII), the decision was made to design and implement the PACS-INR based on a three-layer high availability architecture (Display, Business Logic, Data Storage) (*Figure 1*).

This architecture allows high cohesion and low coupling between its components;<sup>10</sup> also, it meets the requirements established in the DICOM (Digital Imaging and Communications on Medicine) standard for the transfer, storage, and visualization of medical images; and under the guidelines of the Federal HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act) to ensure the security and privacy of patient information generated from medical practice.<sup>17</sup>

Broadly speaking, PACS hardware architecture consists of storage devices such as a specialized server, medical-grade display devices, a network communications infrastructure, and DICOM services



and application entities to support the storage, display and query/retrieval of medical images.

Based on the multi-modality study throughput analysis at INR-LGII, which is 100,000 average medical image studies mapped to an annual physical storage of 5 TB, over 400 client application entities to visualize medical images using concurrent transactions, and, a 10 Gb network rate to support server-client communication, 24/7 scheme with 99% availability, and, 17 years of continuous service, we laid the foundation to replicate this environment with an infrastructure of similar characteristics. In the case of INR-LGII, the first production version was deployed in 2007 on an EMC CLARRION CX500/CENTERA G4 system with 40 TB of storage on 2 redundant servers and an Oracle 10G database. The hardware components were discontinued by the manufacturer in 2011 and the second version of PACS-INR was deployed in 2014 on an EMC VNX5300/CENTERA G4 system with 90 Tb with the database upgraded to Oracle version 11. The DICOM INR application entities were reused without recompilation.

It is worth mentioning that PACS-INR is currently at the TRL8 (Technology Readiness Level 8), in the production stage.<sup>18,19</sup> It is a functional system evaluated in a productive operating environment, fully integrated with operational hardware and software systems, such as Hospital Information System (HIS),

Radiology Information System (RIS), and medical imaging equipment. Most user documentation, training documentation, and maintenance documentation completed. All functionality tested in simulated and operational scenarios, serving all areas of INR-LGII and attending 398 user requests (clients configured in the PACS-INR) for transfer and medical image visualization.

Due to its flexible and scalable architectural design, the PACS-INR can operate in different scenarios like hospitals, clinics, and radiology laboratories. The production environment has been tested at INR-LGII during peak usage hours and an average of 90 clients have been identified with retrieved studies at the same time without errors.

The scope and success of PACS-INR have been disseminated in different forums, arousing the interest of various health institutions.<sup>20,21</sup> Such is the case of the Brain Imaging Department (BID) of the *Instituto Nacional de Psiquiatría «Ramón de la Fuente Muñiz»* (INPRFM),<sup>22</sup> which required a PACS for the management of magnetic resonance imaging, computed tomography, ultrasound, nuclear medicine, and X-ray images generated in the institution.

In 2016, the BID expressed interest to INR-LGII in using an instance of the PACS-INR software components to systematize the deployment, acquisition and storage of medical images generated at INPRFM.

In Mexico, the contract of a TTO or a KTO represents high costs for Federal Health Institutions. For that reason, the authorities of INR-LGII and INPRFM decided to implement an interinstitutional linkage scheme without intermediaries for PACS-INR technology transfer, taking as a reference firstly the Mexican initiative named National Digital Strategy, which includes as one of its objectives the improvement and expansion of health infrastructure and equipment.<sup>23</sup> In addition, the Law of the National Health Institutes, which has among its attributions to promote linkage between national institutions, was considered.<sup>24</sup>

This article describes the model implemented to transfer the PACS-INR software components developed at INR-LGII (provider) according to the infrastructure and workflow of INPRFM (receiver) based on the phases of a linear transfer process. The proposal for the technology transfer model considers five stages: 1) innovation assessment, 2) institutional mechanisms for transfer, 3) intellectual property protection, 4) process management, and 5) technology assimilation.

Material and methods (stages description for the transfer model)

The five stages were established according to the regulatory scheme of the National Institutes of Health, where INR-LGII is the provider of the PACS-INR technology and INPRFM is the receiver. These stages are composed of activities and deliverables as described below.

## 1. Assessment of the innovation (product: assessment report).

- a. Technological feasibility: this activity defines the operational and infrastructure requirements for the proper performance of the PACS-INR at the INPRFM, considering:
  - a.1. Image modality settings (image production and acquisition protocols established according to BID workflow; DICOM application entities settings using the standard specifications defined in the modality conformance statement).
  - a.2. PACS server architecture analysis based on the image production (physical storage, memory capacity, backup scheme, file system configuration, database management).

- a.3. Diagnostic imaging workstation usage (diagnostic or clinical purpose must be defined to establish user permissions/role and medical image viewing technology). This will be determined by the recipient based on their workflow.

- a.4. Network communications study (network traffic analysis to support medical imaging transactions, availability of a virtual private network for remote monitoring). This item is performed in conjunction with the recipient's IT staff to evaluate the transfer of images between modalities, server and imaging workstations.

- b. «Know-how»: the purpose is to share knowledge, procedures, and techniques with INPRFM staff to reproduce the PACS-INR operation at INPRFM.

- b.1. Verification of the console of the application entity running on the PACS server (execution of DICOM echo, storage, query-retrieve services to verify system availability).

- b.2. Verification of available storage space (analysis of medical image production per day-week-month and resizing of the file system on the server storage devices).

- b.3. Verification of database integrity (execution backups, adjustment of database schema according to the production of studies, administration to ensure the integrity of the information).

- b.4. Training program for use of the DICOM-INR Viewer (patient search, study retrieval, image display, and use of processing tools).

- c. Impact on the receiver: The objective is to identify the effect of the PACS-INR technological innovation on the BID workflow. To establish the usefulness of the PACS-INR instance at INPRFM, a satisfaction survey is defined for system users (considering aspects related to the ease of use of the image viewer, availability of processing tools, recovery of study time, loss or duplication of studies, technical support, identification of improvements and changes identified in the workflow).

## 2. Mechanism for technology transfer (product: interinstitutional agreement).

Preparation of the statements and clauses contained in the technology transfer collaboration

agreement to grant free use of the software components of PACS-INR.

- a. Statements: includes voluntary assertions about certain facts or situations involving the interests of the entities participating in the transfer process.
- b. Clauses: includes aspects such as the object of transfer, coverage, responsibilities of the receiver and the provider, intellectual property and confidentiality.
- c. Software licensing: consists of the specific items related to the licensing contract for the PACS-INR software components for its operation within INPRFM's facilities, establishing the responsibilities to comply with the interinstitutional agreement.

**3. Intellectual property protection** (product: certificate of inscription).

Public copyright registration: responsibilities and obligations must be defined among the participating institutions when generating new components susceptible to registration by the corresponding authorities.

**4. Process management** (product: usability testing).

- a. DICOM server configuration: register and configuration of the DICOM application entities in the PACS server to allow study transactions.
- b. Data base configuration: establish permissions in the database scheme according to DICOM information model (patient-study-series-images).

- c. File system configuration: define the storage capacity according to image modality production.
- d. System implementation (deployment): delivery of the system for daily use after validation tests.

**5. Technology assimilation** (products: operation record and user's guide).

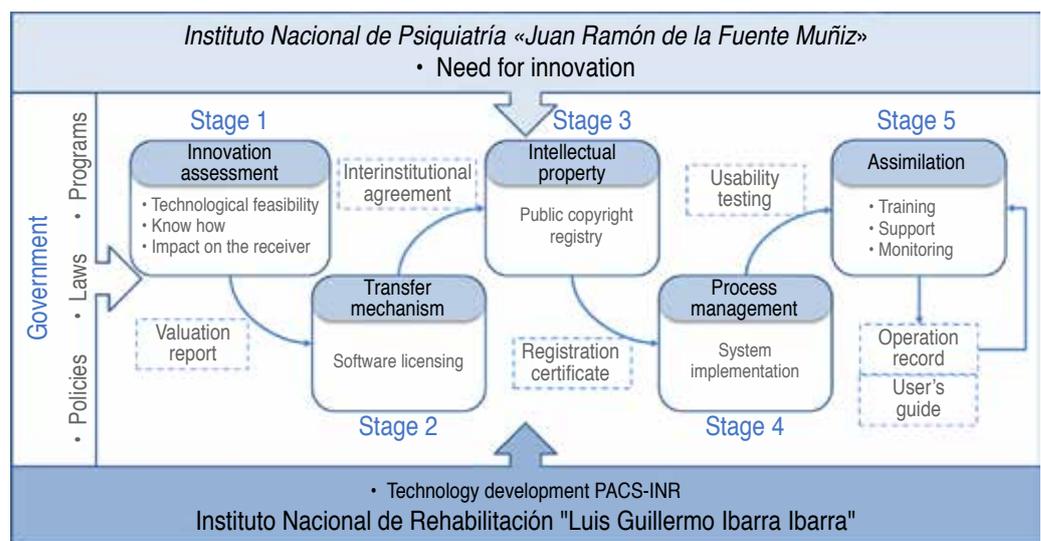
- a. Training: consists of a program to teach the functionality of the system's software components to perform a query, retrieval, and visualization of medical images. It includes a user's guide for the use of processing tools.
- b. Technological support: a communication scheme is defined to resolve incidents during the system's operation.
- c. Monitoring: a virtual private network (VPN) is required to control a server to host the PACS-INR system.

**RESULTS (PACS-INR TRANSFER MODEL)**

Figure 2 shows the PACS-INR interinstitutional transfer model defined for medical imaging management at INPRFM. The interaction between the entities involved enables the implementation of the model by fulfilling specific functions by establishing interinstitutional linkage programs and policies (regulations), identifying areas of opportunity for technological innovation at INPRFM, and driving the development of cutting-edge technology at INR-LGII. The five stages contained in the model deliver outputs (products) as evidence of compliance.

**Figure 2:**

PACS-INR technology transfer model.  
Source: authors.



In **Stage 1**, with deep analysis of the requirements, infrastructure, and workflow defined, it was established the technological feasibility for the operation of PACS-INR in the BID's operating environment. The feasibility analysis revealed that INPRFM has the capacity and infrastructure to manage the PACS-INR filing systems, databases, and applications, making it possible to replicate its operation in INPRFM's operating environment.

The communication network is adequate to support image transfer generated by the imaging equipment. Also, it was verified that this equipment has the DICOM service licensing for storage, query, and retrieval.

Images generated in the BID comprise the modalities of magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT), X-ray (CR and RF), ultrasound (US), and nuclear medicine (NM), with a projected 750,000 images per year. The storage space per modality was determined with a total of 10 TB, considering a storage period for the next ten years.

The PACS-INR instance installed at INPRFM started operating with ten users for consultation, retrieval and viewing of medical images generated in the five modalities. However, at the time of writing, the number of users increased to 250 clients to meet new needs without additional licensing costs.

Regarding knowledge, procedures, and techniques (know-how) for the assessment of innovation, a qualitative analysis was carried out based on the usefulness of the PACS-INR for the management of medical images at INPRFM.

This analysis first considers the experience of INR-LGII personnel in developing, configuring, and updating the system as a factor that adds value to the technology. Another factor considered for this purpose is the level of maturity of PACS-INR as a technology in use under high-availability operating conditions and which has been the subject of intellectual property rights recognized by the competent authorities.

Finally, the PACS-INR impact on the BID's workflow considers the availability to dispose of a medical imaging visualization subsystem named DICOM-INR Viewer, which allows displaying the images in several places simultaneously in comparison with the previous method using a CD or DVD, which only make possible to visualized images by only one physician at a time.

In **Stage 2**, software licensing was established as a technology transfer mechanism within the interinstitutional agreement, defining the object to transfer, the coverage, obligations, and responsibilities of those involved. *Table 1* shows the most relevant

aspects of the interinstitutional agreement endorsed by the authorities and medical and research personnel of INR-LGII and INPRFM.

**Stage 3** establishes the mutual recognition agreement of the intellectual property rights generated by the execution of the interinstitutional agreement. Likewise, both INR-LGII and INPRFM must recognize those involved in its realization. Ownership of intellectual property rights will be shared when personnel from both institutions participate in new developments. It is worth mentioning that new components have not yet been co-developed for use in the INPRFM, however, at this stage the basis for mutual recognition when this happens has been established.

**Stage 4** includes the installation and setup of the application server with a database, setting of the file systems, and enabling of the application entities (users) that will be able to consult, retrieve and display the medical images in the different areas of the INPRFM using the DICOM-INR viewer. This stage includes the evaluation of security, information integrity and infrastructure performance tests, evaluated based on average speed tests of image recovery from different modalities, obtaining the following: a) 3 minutes for an MRI study with a size of 1 GB. b) 20 seconds for a CR study with a size of 13.5 MB. c) 8 seconds for an RF study with a size of 129 MB. d) 15 seconds for a NM study with a size of 69.8 MB. e) 4 minutes for a CT study with a size of 522 MB. f) 10 seconds for a US study with a size of 22.3 MB. These tests were performed at peak workload times, with more than 40 simultaneous connections to verify the performance of the instance under stress conditions.

The evaluation of the DICOM-INR viewer was performed through qualitative usability tests by the radiologist physicians responsible for diagnostic imaging at the BID to identify factors such as image quality, application stability and ease of locating the processing tools. These usability test focuses on gathering information, findings and possible enhancements about user experience.

According to feedback from BID staff, the PACS-INR instance implemented at INPRFM since 2018, allowed streamlining the process of patient care, optimizing the daily workflow in addition to having a historical archive of medical images to follow up, promoting clinical research on the diseases treated in this institution. It is important to mention that the adaptation of the users of the PACS-INR instance at INPRFM was simple given that they previously had a commercial solution that was impossible to

**Table 1:** INR-LGII-INPRFM Interinstitutional Agreement Summary.

Object	The «INR-LGII» provides the «INPRFM» with the technology transfer to grant the use of a software license called «Medical Image Storage, Distribution and Visualization System» (PACS-INR)	
Coverage	The technology transfer does not include source code, so any modification or update after the base installation requires a new development process and its corresponding agreement	
Obligations	<b>INR-LGII</b> Allow «INPRFM» to use the software license To provide «INPRFM» with access, configuration, training on the use of the transfer objects	<b>INPRFM</b> Not to transfer the software license to use the «INR-LGII» software To have the necessary infrastructure and equipment Maintain the confidentiality of user accounts
Responsibilities	Maintain the integrity and efficient operation of the software Request information to install and configure the software Request information to determine the clients for installing the DICOM-INR viewer	Notify incidents in the operation of the software via telephone or e-mail

maintain due to high costs, and that was replaced by the transferred technology without inconveniences, promoting technological independence.

Finally, **Stage 5** defines the main aspects to ensure the system operation implemented at INPRFM and its consequent assimilation. It includes a training program for INPRFM staff on the use of the DICOM-INR viewer and a guide explaining the main exceptions they may face during the image consultation, retrieval, and display process, to communicate them to INR-LGII support staff or resolve them on-site.

Through a remote technology support scheme is possible to monitor the database integrity, user configuration, and storage space using the VPN. A technological support scheme was implemented to ensure the continuity of the service and the availability of medical images for the diagnosis performed by the BID. The purpose of the PACS-INR monitoring actions installed at INPRFM is to verify the continuity of the service and the availability of medical images for the diagnosis, available space, connection errors, and database sizing, among others.

## DISCUSSION

Despite the growing tendency to establish technology transfer agreements, most are between universities or research centers as technology providers and companies that need this technology to innovate a product or service. We can find countless examples in the scientific literature concerning technology transfer and innovation mechanisms, mainly in developed countries, where economic and regulatory conditions favor university-industry collaboration.<sup>25-27</sup> A

fundamental aspect for the functioning of this transfer scheme is the presence of a technology transfer office, either incubated within the research centers themselves or as a third party that provides the service as an intermediary during the process, as noted by Cunningham et al<sup>28</sup> in their 2020 publication.

Less common are cases like the agreement established through the interinstitutional agreement between INR-LGII and INPRFM, whose objective is to provide technology to organizations that do not have the necessary conditions to carry out research and development. This scenario occurs in countries with emerging economies, such as those that predominate in Latin America, where some barriers prevent successful technology transfer. Mazurkiewicz and Poteralska<sup>29</sup> mention organizational-economic, technical, and systems barriers as determining aspects to consider when initiating the technology transfer process.

In this sense, at the organizational-economic level is essential to make the presence of technology public so potential receivers can access to government programs, which facilitates the exchange of knowledge, technologies, and techniques developed in public administration institutions optimizing resources.

In the proposed model, the definitions of the roles of provider, receiver, and facilitator in the technology transfer process are essential to achieve the objectives defined in the technical factor compliance agreement. The technology provider is responsible for verifying the infrastructure and requesting its adequacy according to the needs of technology operation in the receiver, which in turn must analyze the potential provider according to its workflow.

Thus, this model takes advantage of the role played by government agencies as a facilitating entity and policy manager for knowledge exchange between public institutions, assuming the functions of a technology transfer office. In a recent paper, Siegel et al<sup>30</sup> highlight the importance of fostering technology transfer among national laboratories. Based on a report from the National Academies of Science, Engineering, and Medicine, the authors recognize the importance of public policy as a mechanism that can provide new theoretical and empirical insights into technology transfer.

The case of PACS-INR transferred to INPRMF through the proposed model is an example of how public institutions can exchange knowledge and technology through direct linkage mechanisms to improve health services. Considering this scheme, it is possible to carry out scalable and transferable R + D + i projects with the objective of optimizing the material, financial and human resources assigned to each institution.<sup>31</sup> In this sense, the PACS-INR instance requires a diversity of actors such as information technology personnel, radiologists, health information systems specialists, authorities and legal team, whose functions are specified in the interinstitutional agreement. In the same way, the responsibilities of each actor are defined in the clauses established in the agreement, minimizing the risks of early termination, either due to non-compliance with commitments or due to false statements in the legal instrument. The risks associated with the use of technology are mitigated by continuous remote monitoring of the instance, the integrity of the database and incidence control.

The solution proposed as a model based on an agreement between public health institutions, obeys the guidelines of the National Digital Strategy for sharing technological resources and knowledge, which makes this proposal susceptible to be extended to other institutions through a formal request such as a collaboration agreement.

One of the main limitations that may arise in the implementation of this technology transfer model, whose mechanism is based on an interinstitutional agreement, has to do with the time allotted to comply with the legal aspects. This factor may delay the implementation of the solution; however, the medium and long-term benefits usually make up for the waiting time for its use by the receiving entity. In this case, the start of the transfer process was in May 2016 and the deployment at INPRFM was in January 2018. Of

this time, the analysis of the recipient's infrastructure, installation of the instance, operational testing, validation of the DICOM-INR viewer, staff training and performance testing took approximately four months (from August to December 2017). Even with the time inconvenience attributed to the legal process, the continuous operation of the instance until today is a proof of the usefulness of the model.

## CONCLUSIONS

The technology transfer model between INR-LGII and INPRFM demonstrated that the PACS-INR software architecture is flexible and functional in operating environments with different hardware infrastructures, operating system, database managers, workflow, and image production capacity.

With the appropriate transfer mechanism and an agreement accepted by both parties, it was possible to carry out a successful process that can be replicated in other institutions, obtaining the same benefits provided by a commercial product without investing large amounts of the institution's budget.

The intellectual property of PACS-INR allows extending the system's capabilities by adding tools focused on the diagnosis performed by each institution, depending on their specialty; this encourages the development of medical applications adapted to the specific needs of each institution to complement the basic technology and reduce technological dependence.

Considering the transfer of technology from PACS-INR to INPRFM as an investment in R + D + i allowed increase competitiveness, identifying the most cost-effective technologies that meet the receiver's requirements, access and knowledge sharing, infrastructure optimization, technical risk reduction, implementation time reduction, cost reduction, create opportunities to join efforts to develop new products and processes, and, access to profitable R + D + i investments under a scheme of income, participation, or donations.

## ACKNOWLEDGMENTS

To the engineer Fernando Ernesto Barraza López of the Medical Systems Department of the *Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra»* for his collaboration in the installation of the image viewer and training of PACS-INR users at the *Instituto Nacional de Psiquiatría «Ramón de la Fuente Muñiz»*.

To Edgar Alejandro Ortiz Ramírez, from the Department of Information and Communication Technologies of the *Instituto Nacional de Psiquiatría «Ramón de la Fuente Muñiz»* for providing support with access to the private virtual network for monitoring and configuration of the PACS-INR instance.

To PhD. Josefina Gutiérrez Martínez of the Medical Engineering Research Division of the *Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra»* for her comments on the proposed transfer model.

## References

1. Agrawal AK. University-to-industry knowledge transfer: literature review and unanswered questions. *Int J Manag Rev.* 2001; 3 (4): 285-302. doi: 10.1111/1468-2370.00069.
2. Hallam CRA, Wurth B, Mancha R. University-industry technology transfer: a systems approach with policy implications. *Int J Technol Transf Commer.* 2014; 13 (1/2): 57. doi: 10.1504/ijttc.2014.072686.
3. OCDE y EUROSTAT. Manual de Oslo. Guía para la recogida e interpretación de datos sobre innovación. Edu.mx. [citado el 5 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.oecd-ilibrary.org/science-and-technology/manual-de-oslo\\_9789264065659-es](https://www.oecd-ilibrary.org/science-and-technology/manual-de-oslo_9789264065659-es)
4. Sánchez JJ, Molina GK, Arenas C. La innovación como fuente de ventaja competitiva: un análisis del sector metalmeccánico de Pereira y Dosquebradas. *Sci Tech.* 2009; 15 (42): 99-104.
5. Etzkowitz H. The evolution of the entrepreneurial university. *Int J Technol Glob.* 2004; 1 (1): 64-77. doi: 10.1504/ijtg.2004.004551.
6. Closs L, Cardozo Ferreira G, Brasil V, Sampaio C, Perin M. What motivates Brazilian academic researchers to transfer technology? *J Technol Manag Innov.* 2013; 8 (4): 79-90. doi: 10.4067/S0718-27242013000500008.
7. González Sabater J. Manual transferencia de tecnología y conocimiento. Unidad 2. La transferencia de tecnología y conocimiento. The Transfer Institute; 2011. Disponible en: [http://www.buenaspracticassots.unam.mx/interiores/herramientas/TT/Manual\\_TransferenciaTecnologiayConocimiento.pdf](http://www.buenaspracticassots.unam.mx/interiores/herramientas/TT/Manual_TransferenciaTecnologiayConocimiento.pdf)
8. Xiangpeng L, Ying G, Jun S. Technology stocks: a study on the characteristics that help transfer public research to industry. *Res Policy.* 2021;50(10): 104361. doi: 10.1016/j.respol.2021.104361.
9. Jha AK, Doolan D, Grandt D, Scott T, Bates DW. The use of health information technology in seven nations. *Int J Med Inform.* 2008; 77 (12): 848-854. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2008.06.007.
10. Giacometti LF. Innovación tecnológica y desarrollo de ventaja competitiva en la atención a la salud: enfoque conceptual y metodológico. *Rev Gerenc Polit Salud.* 2013; 12 (25): 66-82. doi: 10.11144/Javeriana.rgsp12-25.itdv.
11. Rojas J. Las oficinas de transferencia de tecnología y su papel en la estructuración de proyectos de innovación: el caso de una oficina mexicana. XVII Congreso Latinoamericano de Gestión Tecnológica. 2017. [citado el 5 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.uam.mx/altec2017/pdfs/ALTEC\\_2017\\_paper\\_55.pdf](https://www.uam.mx/altec2017/pdfs/ALTEC_2017_paper_55.pdf)
12. Mariano S, Casey A. Is organizational innovation always a good thing? *Manag Learn.* 2015; 46 (5): 530-545. doi: 10.1177/1350507615569429.
13. Murad M, Ahmad F, Cetindamar D. Critical success factors of technology transfer: an investigation into the health sector of Bangladesh using ISM-DEMATEL approach. *Portland International Conference on Management of Engineering and Technology.* 2023; 1-7. doi: 10.23919/picmet59654.2023.10216839.
14. Pyataeva O. Transfer of technologies in Russian health care. *Journal Scientific Review: Theory and Practice.* 2021; 11 (4): 1123-1130. doi: 10.35679/2226-0226-2021-11-4-1123-1130.
15. Klemme I, Richter B, De Sabbata K, Wrede B, Vollmer AL. A multi-directional and agile academic knowledge transfer strategy for healthcare technology. *Front Robot AI.* 2021; 8: 789827. doi: 10.3389/frobt.2021.789827.
16. Gomes MAS, Kovaleski JL, Pagani RN, Zammar G. Government initiative in Brazilian public health: a technology transfer analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16 (17): 3012. doi: 10.3390/ijerph16173012.
17. Gutiérrez-Martínez J, Núñez-Gaona MA, Aguirre-Meneses H. Business model for the security of a large-scale PACS, compliance with ISO/27002:2013 standard. *J Digit Imaging.* 2015; 28 (4): 481-491. doi: 10.1007/s10278-014-9746-4.
18. U.S. Department of Energy. Technology Readiness Assessment Guide. [cited 2024 Jul 16]. Available in: <https://www2.lbl.gov/dir/assets/docs/TRL%20guide.pdf>
19. Colegio de Ingenieros Biomédicos-CONACyT. Niveles de maduración tecnológica para dispositivos médicos. [Citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://cib.org.mx/wp-content/uploads/2022/04/TRLV3.pdf>
20. Martínez-Martínez A, Nuñez-Gaona MA, Jiménez-Alaniz JR, Muñoz de Cote JE, Chávez-Avelar N, Delgado-Esquerre RE, et al. A strategy for PACS development using introductory team software process. *Medical Imaging 2005: PACS and Imaging Informatics.* 2005. doi: 10.1117/12.596088.
21. Gutierrez-Martinez J, Nunez-Gaona MA, Aguirre-Meneses H, Delgado-Esquerre RE. Design and implementation of a medical image viewing system based on software engineering at Instituto Nacional de Rehabilitación. Mexico City, Mexico: Pan American Health Care Exchanges; 2009. doi: 10.1109/PAHCE.2009.5158356.
22. Instituto Nacional de Psiquiatría. Gob.mx. [citado el 5 de junio de 2024]. Disponible en: <http://inprf.gob.mx/inprfnew/antecedentes.html>

23. Estrategia Digital Nacional (2013-1018). Gob.mx. [citado el 5 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/17083/Estrategia\\_Digital\\_Nacional.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/17083/Estrategia_Digital_Nacional.pdf)
24. Ley de los Institutos Nacionales de Salud. [citado el 5 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.cndh.org.mx/sites/default/files/doc/Programas/VIH/LeyesNormasReglamentos/Leyes/LeyesFederales/Ley\\_INS.pdf](https://www.cndh.org.mx/sites/default/files/doc/Programas/VIH/LeyesNormasReglamentos/Leyes/LeyesFederales/Ley_INS.pdf)
25. Bercovitz J, Feldman M. Entrepreneurial universities and technology transfer: a conceptual framework for understanding knowledge-based economic development. *J Technol Transf* [Internet]. 2006; 31 (1): 175-88. Available in: <http://dx.doi.org/10.1007/s10961-005-5029-z>
26. Bekkers R, Bodas Freitas IM. Analysing knowledge transfer channels between universities and industry: To what degree do sectors also matter? *Res Policy*. 2008; 37 (10): 1837-1853. doi: 10.1111/1468-2370.00069.
27. de Wit-de Vries E, Dolfsma WA, van der Windt HJ, Gerkema MP. Knowledge transfer in university–industry research partnerships: a review. *J Technol Transf*. 2019; 44 (4): 1236-1255. doi: 10.1007/s10961-018-9660-x.
28. Cunningham JA, Harney B, Fitzgerald C. Effective technology transfer offices: a business model framework. Chapter 3-Business Model Framework: Strategic Considerations. *Effective technology transfer offices: A business model framework*. Springer International Publishing; 2020. doi: 10.1007/978-3-030-41946-2.
29. Mazurkiewicz A, Poteralska B. Technology transfer barriers and challenges faced by R&D organizations. *Procedia Eng*. 2017; 182: 457-465. doi: 10.1016/j.proeng.2017.03.134.
30. Siegel D, Bogers M, Jennings PD, Xue L. Technology transfer from national/federal labs and public research institutes: Managerial and policy implications. *Res Policy*. 2023; 52 (1): 104646. doi: 10.1016/j.respol.2022.104646.
31. Blanch L, Guerra L, Lanuza A, Palomar G. Innovation and technology transfer in the health sciences: a cross-sectional perspective. *Med Intensiva*. 2014; 38 (8): 492-497. doi: 10.1016/j.medine.2014.04.003.

**Financial and conflict of interest disclosures:** this research did not receive any specific grants from funding agencies in the public, commercial or non-profit sectors, and the authors declare that they have no conflicts of interest. Furthermore, the authors declare that the article is not submitted to another journal at the time of submission.

# Percepción clínica de la artrocentesis y la utilidad del análisis de líquido sinovial

## *Clinical perception of arthrocentesis and the utility of synovial fluid analysis*

Javier Fernández-Torres,<sup>\*,‡</sup> Janitzia Vázquez-Mellado,<sup>§</sup>  
 Carlos Lozada-Pérez,<sup>¶</sup> Karina Martínez-Flores,<sup>||</sup>  
 Gabriela Angélica Martínez-Nava,<sup>\*\*</sup> Yessica Eduvigés Zamudio-Cuevas\*

### Palabras clave:

artrocentesis, percepción clínica, líquido sinovial, diagnóstico, análisis.

### Keywords:

arthrocentesis, clinical perception, synovial fluid, diagnosis, analysis.

### Resumen

**Introducción:** el análisis de líquido sinovial (LS) proporciona información útil sobre el grado de inflamación, continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la artritis por cristales y de la artritis séptica; no obstante, en algunos casos puede resultar problemática debido a dificultades técnicas para abordar de manera correcta el análisis. **Objetivo:** investigar la percepción que tienen los médicos y personal de salud ante la utilidad de la artrocentesis y del análisis de LS en la práctica clínica. **Material y métodos:** se desarrolló una encuesta que fue aplicada en un estudio piloto, de forma posterior, se ajustó y se aplicó a 96 personas después del curso «Segundo entrenamiento para la correcta identificación e interpretación de cristales en el líquido sinovial (2020)». Se realizó un análisis estadístico descriptivo y la prevalencia se reportó como porcentajes. **Resultados:** de las personas encuestadas, 68.4% fueron médicos especialistas y de éstos, 66.7% fueron reumatólogos, 12.2% médicos internistas y 3.3% ortopedistas. Entre los profesionales de salud encuestados, 72.8% han recibido entrenamiento para artrocentesis y análisis de LS, pero no realizan estos procedimientos con frecuencia; 47.2% reportaron no llevar a cabo el análisis de LS por falta de equipo e insumos, así como falta de experiencia y/o habilidad para realizar el análisis. Cincuenta y dos punto ocho por ciento refieren el envío del LS a un laboratorio, de los cuales 21.3% lo envían con frecuencia, 14.6% casi nunca y 11.2% nunca. Los motivos por los cuales no envían el LS son: extracción de volumen insuficiente, sólo llevan a cabo el análisis macroscópico y falta de microscopio en el laboratorio. Veintisiete punto seis por ciento consideró que el análisis de LS cambia su diagnóstico frecuentemente, y 17.2% siempre. **Conclusión:** la artrocentesis y el análisis de LS son procedimientos realizados con baja frecuencia, lo que podría limitar su efectividad diagnóstica y el mantenimiento de las habilidades adquiridas. La identificación de barreras como falta de equipo, insumos e infraestructura, podrían ser clave para mejorar el uso de estas técnicas diagnósticas.

### Abstract

**Introduction:** synovial fluid (SF) analysis provides useful information on the degree of inflammation, remains the gold standard for the diagnosis of crystal arthritis and septic arthritis; however, in some cases it can be problematic due to technical difficulties in correctly approaching the analysis. **Objective:** to investigate the perception of physicians and health personnel regarding the usefulness of arthrocentesis and SF analysis in clinical practice. **Material and methods:** a survey was developed and applied in a pilot study; subsequently, it was adjusted and applied to 96 people after the course «Segundo Entrenamiento para la correcta identificación e interpretación de cristales en el líquido

**Citar como:** Fernández-Torres J, Vázquez-Mellado J, Lozada-Pérez C, Martínez-Flores K, Martínez-Nava GA, Zamudio-Cuevas YE. Percepción clínica de la artrocentesis y la utilidad del análisis de líquido sinovial. Invest Discapacidad. 2024; 10 (3): 162-170. <https://dx.doi.org/10.35366/118255>

\* Laboratorio de Líquido Sinovial.  
 ‡ Facultad de Química, Edificio A, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.  
 § Departamento de Reumatología, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga». Ciudad de México, México.  
 ¶ División de Reumatología.  
 || Laboratorio de Líquido Sinovial. Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra».  
 \*\* Laboratorio de Gerociencias. Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra». Ciudad de México, México.



**Correspondencia:****Yessica Eduviges Zamudio-Cuevas**Laboratorio de Líquido Sinovial,  
Instituto Nacional de Rehabilitación  
«Luis Guillermo Ibarra Ibarra»,  
Ciudad de México, México.**E-mail:** yesszamudio@gmail.com

Recibido: 24 de abril del 2024

Aceptado: 28 de junio del 2024

sinovial (2020)». A descriptive statistical analysis was performed, and the prevalence was reported as percentages. **Results:** of the respondents, 68.4% were medical specialists and of these, 66.7% were rheumatologists, 12.2% internists and 3.3% orthopedists. Among the health professionals surveyed, 72.8% have received training for arthrocentesis and SF analysis, but do not perform these procedures with frequency; 47.2% reported not performing SF analysis due to lack of equipment and supplies, lack of experience and/or skill to perform the analysis. 52.8% reported sending the SF to a laboratory, of which 21.3% sent it frequently, 14.6% almost never and 11.2% never. The reasons for not sending the SF are low volume extraction, only carrying out the macroscopic analysis, and lack of microscope in the laboratory. 27.6% considered that SF analysis changes their diagnosis frequently, and 17.2% always. **Conclusion:** arthrocentesis and SF analysis are infrequently performed procedures, which could limit their diagnostic effectiveness and the maintenance of acquired skills. The identification of barriers such as lack of equipment, supplies, infrastructure, could be key to improve the use of these diagnostic techniques.

**Abreviaturas:**EULAR = Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología.  
CPPD = enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio.  
CUM = cristales de urato monosódico.  
LS = líquido sinovial.**INTRODUCCIÓN**

El análisis de líquido sinovial (LS) representa una herramienta capaz de proporcionar información valiosa tanto en la clínica, como en la investigación, ya que es una prueba útil en el diagnóstico de diversas enfermedades articulares debido a que permite determinar el grado de inflamación, la presencia de cristales, microorganismos y el efecto de terapias farmacológicas.<sup>1</sup> La evidencia de cristales de urato monosódico (CUM) en el LS o en punción de probables tofos, es fundamental para el diagnóstico de gota;<sup>2,3</sup> sin embargo, es un estudio de imagen operador-dependiente,<sup>4</sup> lo que resulta en un análisis subjetivo de acuerdo con la experiencia del analista.

En México, la frecuencia con que se realiza el análisis de LS, tanto en los laboratorios clínicos públicos, como privados, es baja y la identificación e interpretación de cristales no se ha establecido como un estudio de rutina sólida.<sup>5</sup> De hecho, los planes actuales de estudio en medicina y sus diversas especialidades de las distintas universidades, han demostrado grandes limitaciones en torno a esto, incluidas las dificultades en la realización del análisis de LS y la correcta identificación de los cristales. Algunos informes han reportado una alta tasa de desacuerdo en el análisis e interpretación del LS realizado entre diferentes departamentos de una misma institución.<sup>6-8</sup>

La identificación de los cristales en el LS adolece de inconsistencias explicadas por la incorrecta interpretación del observador, impactando negativamente en un adecuado diagnóstico y tratamiento de los

pacientes. Por lo tanto, la formación y capacitación formal del analista es un factor esencial para asegurar la consistencia de resultados y garantizar un acertado manejo de los pacientes.<sup>9</sup>

Durante la realización del protocolo «Prevalencia de cristales de urato monosódico y otros cristales en líquido sinovial y su correlación con el diagnóstico clínico» (2019), en una institución de tercer nivel de atención en salud, detectamos una escasa cantidad de análisis de LS (2.2/mes) que se realizaron en un periodo de 10 años en dicha institución.<sup>10</sup> Ante esta situación, nos propusimos investigar la percepción que tienen los médicos y personal de salud ante la realización de la artrocentesis y de la utilidad del análisis de LS en la práctica clínica.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se diseñó un cuestionario en la plataforma Google formularios, que tuvo como objetivo evaluar la percepción que tiene el personal del área médica y de las distintas especialidades, destacando médico general, médico internista, reumatólogo, ortopedista, traumatólogo, rehabilitador, maxilofacial, patólogo, geriatra, etcétera en la realización de la artrocentesis y de la utilidad del análisis de LS. El cuestionario consistió en 22 reactivos, y fue aplicado de manera inicial como un estudio piloto evaluado por cinco reumatólogos locales y cinco personas del área médica. Posterior a su revisión y debido a discrepancias en las respuestas de tres reactivos, tuvo que ser modificado hasta alcanzar el acuerdo de los evaluadores. De esta manera se obtuvo un cuestionario validado que pudo ser aplicado de forma confiable posterior al curso «Segundo entrenamiento para la correcta identificación e interpretación de cristales en el líquido sinovial», aprobado y financiado por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y

Tecnología (CONAHCYT), fondo F0003-2020-02 clave 311348, México.

El cuestionario recaba datos como edad, sexo, país de residencia, entidad federativa, escolaridad, especialidad médica; de manera adicional contenía preguntas relacionadas con el tipo de sector salud en el que los evaluados ejercían su práctica clínica (hospital público o privado), si habían recibido formación para la realización de la artrocentesis y del análisis de LS (Sí, No), frecuencia de la ejecución de la artrocentesis (menos de una vez al mes, aproximadamente una vez al mes, entre 3-5 veces por mes y más de 5 veces por mes) y utilización de ecografía para la artrocentesis (siempre, frecuentemente, casi nunca y nunca). Los motivos por los cuales no realizan artrocentesis son: falta de insumos médicos, inexperiencia o habilidad para su realización, negativa del paciente a su realización; si realizaba artrocentesis del tipo diagnóstica, terapéutica, ambas o ninguna. La causa más frecuente por la que se realiza artrocentesis diagnóstica: artritis séptica, gota, enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio (CPPD) o artritis indeterminada. Causa más frecuente de artrocentesis terapéutica: descompresión de la articulación, administración de fármacos, sinovectomía u otra.

Para la pregunta que tenía que ver con si analizaban la muestra al microscopio, se dicotomizaron las variables: Sí, No. También preguntamos el motivo por el cual no analizan los LS: falta de equipo e insumos, falta de experiencia y/o habilidad para ejecutar el análisis, extracción de poco LS, falta de interés en conocer los hallazgos del análisis. Para la pregunta referente a si se apoyan de algún laboratorio para el análisis, se dicotomizaron las opciones de: siempre, frecuentemente, casi nunca y nunca. El motivo por el que no se envía al laboratorio el LS para el análisis arrojó los siguientes resultados: extracción de poca muestra lo que representa un motivo de rechazo en el laboratorio, no es de su interés conocer los hallazgos, confía en el diagnóstico clínico, únicamente realiza el análisis macroscópico. Principal motivo por el que valora la realización del análisis de LS: confirmación de un diagnóstico, valorar la efectividad de una terapia, para fines de investigación, otro. También hicimos preguntas sobre si los resultados del análisis de LS cambian su percepción diagnóstica (siempre, frecuentemente, casi nunca y nunca). La categoría de mayor interés en el análisis de LS: análisis macroscópico, conteo de leucocitos, análisis diferencial, búsqueda e identificación de cristales, análisis microbiológico, otro. Por último, la disponibilidad de un laboratorio de

análisis de LS en sus áreas de trabajo, en este caso se dicotomizaron las variables: Sí, No, No lo sé (material suplementario). El cuestionario se envió vía correo electrónico a 184 posibles encuestados, de los cuales sólo respondieron 96. Las respuestas a cada reactivo fueron dicotomizadas para su análisis.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo. La prevalencia se reportó como porcentajes, con un intervalo de confianza de 95%. Para la realización del análisis se emplearon los programas Microsoft Excel 2016 y GraphPad Prism 10.0.1 (170).

## RESULTADOS

El cuestionario se envió a 189 asistentes, de los cuales sólo 96 respondieron el cuestionario. La media de edad del grupo de estudio fue de  $37.1 \pm 9.32$  años. Esta población estaba constituida por hombres (45.8%) y mujeres (54.2%). Fue una población heterogénea, la mayoría procedía de las distintas entidades federativas de México (91.5%), también hubo participación de países como Perú (3.2%), Colombia (2.2%), Guatemala (1.1%), Panamá y Argentina (1.1%). La mayoría de los participantes de la República Mexicana procedían de la Ciudad de México (43.8%) y del estado de Jalisco (5.6%). En relación con la escolaridad, 68.4% fueron médicos especialistas; y de éstos 66.7% correspondían a reumatología, 12.2% a medicina interna y 3.3% a ortopedia. Investigamos si la población estudiada pertenecía al sector público o privado, y la gran mayoría, es decir un 47.3% laboraban en el sector público y 16.1% para la industria privada; no obstante, 36.6% laboraba en ambos.

En cuanto a la formación médica de los evaluados, se investigó si durante su formación habían recibido algún tipo de entrenamiento para la realización de la artrocentesis y para el análisis de LS. Setenta y dos punto ocho por ciento si recibieron alguna capacitación, contra 27.2% que nunca habían recibido algún entrenamiento. Enfocándonos en la consulta médica, identificamos que 41.2% de los encuestados realizaba menos de una vez al mes el procedimiento de la artrocentesis, 24.7% lo realizaban una vez al mes, 22.4% entre tres y cinco veces y 11.8% más de cinco artrocentesis mensuales (*Figura 1*).

Un porcentaje reducido (15.6%) realiza la artrocentesis guiada por ecografía. En relación con los motivos por los cuales no realizan la artrocentesis, 28.9% de los encuestados refirieron una negativa por parte de los pacientes para la realización, un porcentaje importante (19.3%) señaló la falta de insumos médicos necesarios

para realizarla, 16.9% reportaron inexperiencia o habilidades insuficientes para realizar la artrocentesis y una minoría (6%) percibe la artrocentesis innecesaria.

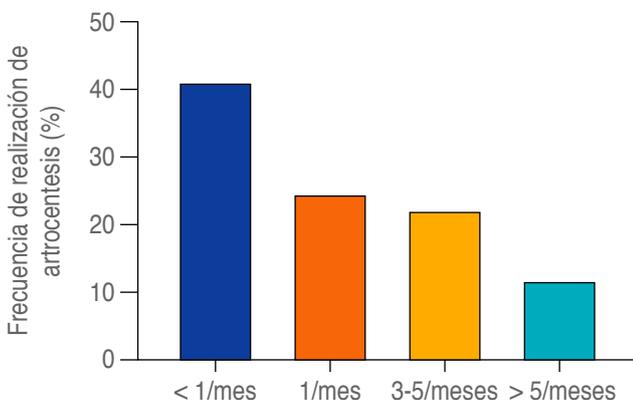
Por otra parte, se cuestionó el objetivo de la realización de la artrocentesis, reportando que 12.4% fue con fines diagnósticos, 3.4% terapéutico y la mayoría de los encuestados (70.8%) combina ambos tipos de artrocentesis, lo que subraya la versatilidad del procedimiento. Al investigar las razones para llevar a

cabo la artrocentesis diagnóstica, identificamos que la principal razón (36.6%) es la sospecha de infección en la articulación. Otro motivo frecuente (34.1%) es por sospecha de gota, 20.7% por artritis indeterminada y un pequeño porcentaje (3.7%) para diagnosticar CPPD. En cuanto a la artrocentesis terapéutica, la mayor parte las realizan para aliviar la presión de la articulación, ya que 48.1% refirieron para descompresión de la articulación, una gran proporción (45.7%) también la emplean para administración de fármacos y una proporción menor refirió sinovectomías.

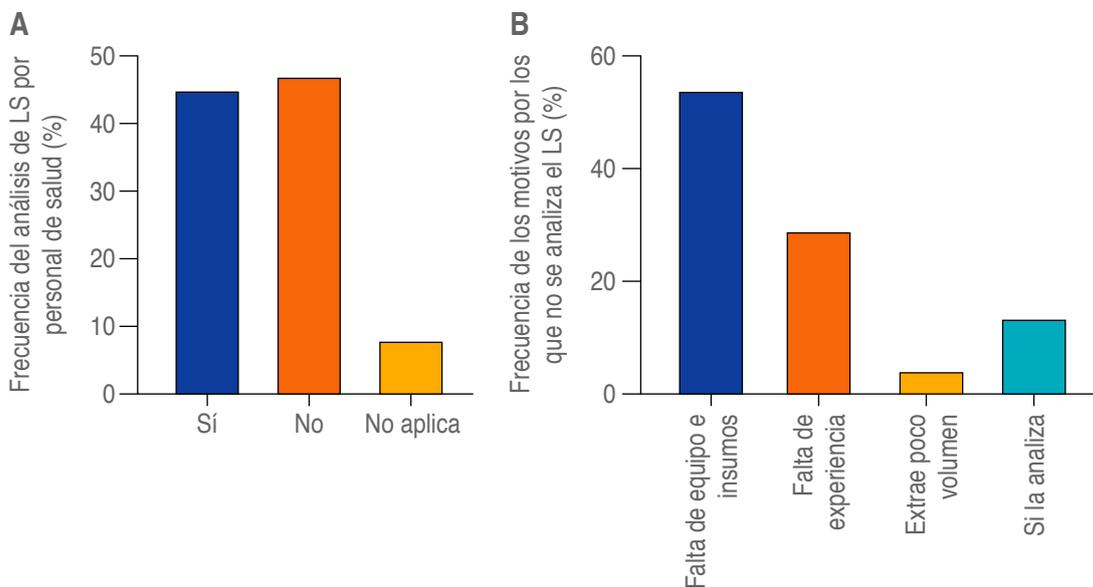
Estos resultados reflejan una variedad de razones para la realización de la artrocentesis, así como varios desafíos y limitaciones que enfrentan los profesionales de salud al considerar este procedimiento.

Investigamos si posterior a la artrocentesis realizan el análisis de LS y casi la mitad (47.2%) no lo realiza; no obstante, una cantidad similar sí lo realiza (44.9%) y sólo un pequeño porcentaje (7.9%) no realiza artrocentesis (Figura 2A). Los principales motivos por los cuales no analizan la muestra de LS bajo el microscopio, fueron esencialmente por falta de equipo e insumos necesarios en los lugares de trabajo (51.3%) y en segundo lugar por falta de experiencia y/o habilidad para realizar el análisis de LS (28.9%) (Figura 2B).

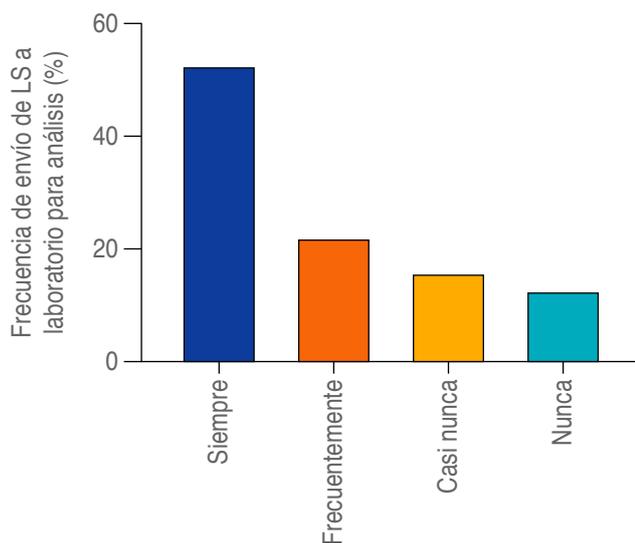
En cuanto al envío del LS extraído a algún laboratorio para su análisis, la mayoría, es decir, 52.8%



**Figura 1:** Frecuencia en la realización de artrocentesis. Cada barra representa el porcentaje de la población que realiza el procedimiento de artrocentesis por mes.



**Figura 2:** Frecuencia en la realización del análisis de líquido sinovial (LS) y motivos frecuentes de la negativa al análisis de LS. **A)** Las barras representan porcentajes de personas que realizan el análisis de LS. **B)** El gráfico representa la frecuencia de los motivos por los que no se analiza el LS.



**Figura 3:** Frecuencia de envío de líquido sinovial (LS) al laboratorio para análisis. Las columnas representan la frecuencia de envío de LS al laboratorio para su análisis.

siempre lo envía, 21.3% frecuentemente, un grupo menor de encuestados (14.6%) casi nunca y un 11.2% nunca (Figura 3).

De los principales motivos para no enviar las muestras al laboratorio, la razón más común fue debido a que extraen volumen insuficiente de LS (28.1%), lo que consideran que es un motivo de rechazo frecuente en los laboratorios receptores, 15.6% de los profesionales únicamente realizan el análisis macroscópico y el 10.9% confía en sus criterios clínicos. Entre otras razones menores se encuentran la falta de microscopio en el laboratorio (1.6%), un elevado costo del análisis (1.6%) y la desconfianza en los resultados emitidos por el laboratorio (1.6%).

Cuando preguntamos sobre la disponibilidad de laboratorios de análisis de LS en sus lugares de trabajo, la mayoría de los encuestados (52.7%) tiene acceso a un laboratorio para la realización del análisis de LS; no obstante, una gran proporción (38.7%) no tiene acceso a un laboratorio de apoyo y un pequeño porcentaje (8.6%) desconocía si había o no un laboratorio disponible, esto sugiere que existen problemas de comunicación dentro de las instituciones de salud.

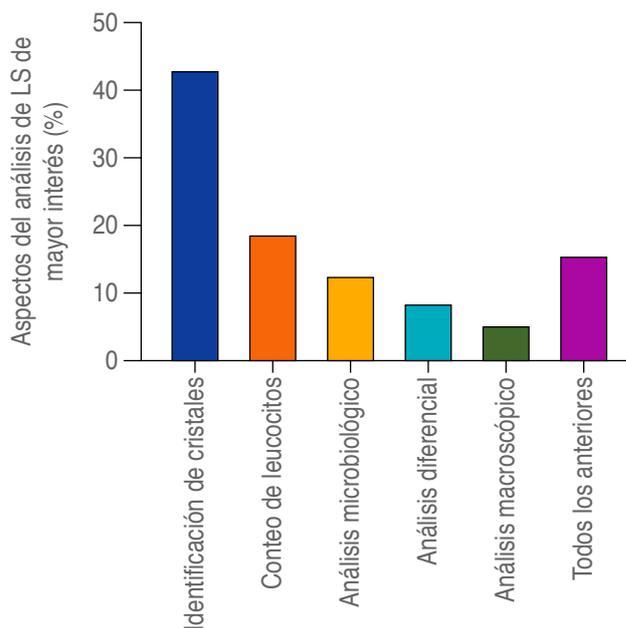
Los aspectos de mayor interés en el análisis de LS fueron: la búsqueda e identificación de cristales (42.7%) como el aspecto más importante para la mayoría de los encuestados, 18% se inclinaron al conteo de leucocitos, 11.2% al análisis microbiológico, 9% al

análisis diferencial y 4.5% al análisis microscópico. Sin embargo, 13.2% consideró que todos los aspectos mencionados son importantes y debería realizarse un análisis integral del LS (Figura 4).

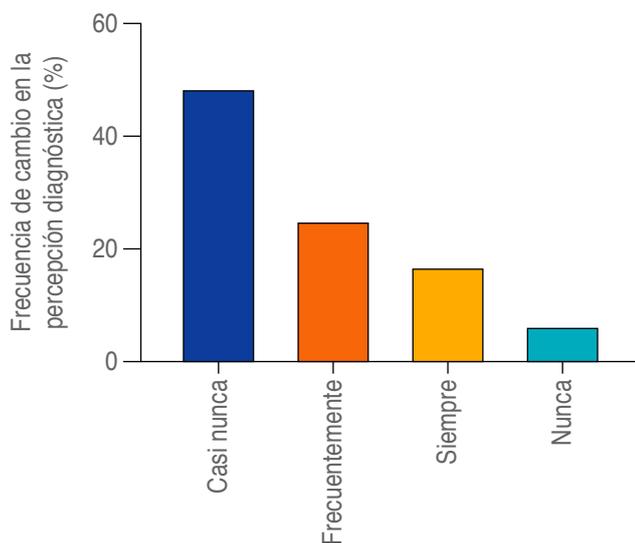
Asimismo, 94.1% de los encuestados consideran la utilidad del análisis del LS en la confirmación diagnóstica y sólo una pequeña fracción valora el análisis para evaluar la efectividad de las terapias (2.4%), el análisis con fines de investigación tuvo una baja frecuencia. Con respecto al impacto del análisis de LS en la percepción diagnóstica, la mayoría de los encuestados (50.6%) respondieron que el análisis de LS casi nunca la cambia; sin embargo, un porcentaje considerable (27.6%) indicó que sí lograban cambiarla de manera frecuente, algunos encuestados (17.2%) afirmaron que siempre y una minoría (4.6%) nunca cambia su percepción diagnóstica (Figura 5).

## DISCUSIÓN

El análisis del LS es la prueba de referencia o estándar de oro para el diagnóstico de la artritis séptica y la asociada a cristales; además, proporciona datos adicionales útiles para formular un diagnóstico diferencial en pacientes con artritis clínicamente no definida.<sup>11</sup>



**Figura 4:** Aspectos de mayor interés en el análisis de líquido sinovial (LS). Las columnas muestran los principales aspectos que valoran los encuestados al momento de la ejecución del análisis de LS.



**Figura 5:** Cambio en la percepción diagnóstica posterior al análisis de líquido sinovial (LS) por el personal de salud. Las columnas muestran que la mayoría de los encuestados logran un cambio en su diagnóstico después del resultado del análisis de LS.

Adicionalmente, constituye una biopsia líquida para identificar y caracterizar marcadores moleculares que potencialmente pueden ser blanco de ciertas enfermedades;<sup>12</sup> sin embargo, sigue siendo una técnica infravalorada.<sup>13,14</sup>

En este estudio identificamos que, a pesar de que durante su formación académica, la mayoría de los sujetos encuestados refirieron haber recibido entrenamiento para la realización de la artrocentesis y el análisis de LS, la gran mayoría de ellos no realiza la artrocentesis con una frecuencia considerable. Los resultados revelaron que 41% de los especialistas la realizan menos de una vez al mes, lo que sugiere que muchos de ellos, aunque están capacitados, no tienen oportunidad o necesidad de practicar este procedimiento con regularidad. Veinticuatro por ciento de los médicos lo realiza una vez al mes, lo que indica una frecuencia menor, esto puede llevar incluso a la pérdida de las habilidades prácticas adquiridas en los entrenamientos. Sólo un pequeño grupo representa a los que si realizan estos procedimientos de manera relativamente frecuente. Aquellos que declararon no realizar artrocentesis, refirieron que el principal motivo fue por negativa del paciente, lo que indica la necesidad de una mejor comunicación y educación sobre los beneficios y riesgos de la artrocentesis. Un número significativo señaló que no la realiza por la falta

de insumos médicos, lo cual puede estar relacionado con las limitaciones económicas o de abastecimiento en los centros de salud. Asimismo, un porcentaje notable reportó la inexperiencia o poca habilidad para llevar a cabo la artrocentesis, esto coincide con lo reportado por Punzi y Oliviero<sup>15</sup> quienes indicaron que, aunque es un procedimiento seguro y sencillo, en algunos casos puede resultar problemático debido a la limitada experiencia del médico o a las dificultades técnicas para abordar correctamente la articulación. Además, algunos médicos generales o especialistas interesados en enfermedades articulares pudieran ser prudentes en realizar la artrocentesis por las posibles consecuencias legales. De hecho, una minoría percibe a la artrocentesis como innecesaria, lo que puede reflejar variaciones en la percepción de la utilidad de este procedimiento, a pesar que la mayoría reportó utilizarla tanto para diagnóstico, como para tratamiento.

La principal razón para realizar la artrocentesis diagnóstica es por sospecha de artritis séptica, una condición grave que requiere diagnóstico y tratamiento rápido. Otro motivo es la sospecha de gota, artritis indeterminada o CPPD. Estos resultados reflejan una variedad de razones para la ejecución de una artrocentesis, así como algunos desafíos y limitaciones que enfrentan los profesionales de salud.

Investigamos si posterior a la artrocentesis realizaban el análisis de LS, y poco más de la mitad no llevan a cabo el análisis, contra el resto que sí lo realiza, sugiriendo que una gran proporción de procedimientos realizados podrían estar perdiendo información diagnóstica valiosa. Los principales motivos para no analizar la muestra fueron limitaciones en sus recursos y falta de capacitación. Esto señala problemas logísticos y de recursos en sus lugares de trabajo, lo que afecta la capacidad de realizar el análisis completo y sugiere una necesidad de mayor formación y capacitación, para maximizar los beneficios del análisis de LS. En algunos estudios ha quedado demostrado que entrenamientos previos de los observadores da como resultado una detección e identificación consistentes, principalmente en cuanto a CUM se refiere.<sup>9</sup>

Detectamos ciertas barreras en el envío de LS a laboratorios para su análisis. Aunque una mayoría del grupo de estudio refirió que siempre o frecuentemente envía las muestras, hay una proporción notable que no lo hace debido a razones logísticas, económicas y de confianza. Una razón común es la extracción de volumen insuficiente de LS, lo cual es un motivo frecuente de rechazo en los laboratorios. Esto subraya la implementación de técnicas de extracción más efi-

caces o de acuerdos con los laboratorios para aceptar volúmenes pequeños, ya que incluso unas pocas gotas de LS pueden ser suficientes para mejorar el proceso de diagnóstico.<sup>5</sup> Asimismo, algunos profesionales optan por realizar sólo el análisis macroscópico, posiblemente debido a limitaciones de tiempo, recursos o una percepción de suficiencia diagnóstica.<sup>16</sup> Abordar estos obstáculos podría mejorar la tasa de análisis de LS y, en consecuencia, la precisión diagnóstica y el manejo de las condiciones articulares.

En una encuesta entre reumatólogos, ortopedistas y personal de salud en Reino Unido, se indagó sobre la utilización del análisis de LS y la mayoría de los encuestados (95%) reportó tener acceso a microscopia de luz polarizada, 80% reconoció que los médicos deberían poder realizar el análisis; no obstante, los resultados de la encuesta mostraron que el análisis de LS lo realizan técnicos especialistas (personal de laboratorio 34%), 35% especialistas y 31% médicos.<sup>17</sup>

Las pocas evaluaciones de competencia microscópica entre reumatólogos o residentes de reumatología respaldan la necesidad de una mayor capacitación y evaluación de las competencias,<sup>18</sup> ya que es posible que para un determinado nivel de formación, los reumatólogos tengan más probabilidades de obtener resultados que les ayuden a establecer un diagnóstico más preciso o certero, que los médicos de laboratorio o los técnicos especialistas, los cuales carecen de la información clínica del paciente.<sup>19</sup> La concordancia puede ser buena entre los resultados del análisis de LS realizados por reumatólogos y por técnicos de laboratorio.<sup>20,21</sup> Una vez formados adecuadamente, los reumatólogos tendrán mayores capacidades de obtener resultados satisfactorios y reproducibles, siempre que realicen la prueba con frecuencia.<sup>22</sup> Desafortunadamente en muchos países de desarrollo intermedio, el análisis de LS no se realiza como un procedimiento rutinario, lo cual, es una cuestión de educación médica.<sup>10,17</sup>

Los aspectos de mayor interés en el análisis de LS fueron en primer lugar la identificación de cristales, seguido del conteo de leucocitos y en tercer sitio el análisis microbiológico, aunque una parte de la población valora todas las anteriores. En este sentido, la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) sugiere que se realice una búsqueda rutinaria de cristales en todas las muestras de articulaciones inflamadas no diagnosticadas. Asimismo, una enfermedad importante para la cual el análisis de LS es decisivo, es la artritis séptica, la cual, a pesar de

ser potencialmente grave es menos frecuente que la artritis inducida por cristales.<sup>15,17</sup>

Nuestros resultados reflejan la diversidad de necesidades y prioridades en el análisis de LS entre los profesionales de la salud, la gran mayoría valora el análisis de LS principalmente para confirmar diagnósticos, ya que considera que los resultados del análisis de LS cambian su percepción diagnóstica. Este cambio en la percepción es mayor a los hallazgos de un estudio donde evaluamos si los resultados del análisis de LS, concordaban con un diagnóstico previo establecido por el médico y detectamos que en una tasa de 14.3% cambiaban el diagnóstico posterior a la emisión de resultados.<sup>10</sup> Esto resalta la importancia del análisis como una herramienta clave para un diagnóstico preciso y confiable en ciertas condiciones particulares, ya que para un grupo importante de profesionales, el análisis aporta información crítica que puede modificar su enfoque diagnóstico.

Identificamos una variabilidad en la percepción de la influencia del análisis de LS en el diagnóstico. La mayoría utiliza el análisis como una herramienta de confirmación más que como un factor que cambia de manera significativa su diagnóstico inicial. La subestimación del análisis de LS para confirmar o invalidar un diagnóstico puede dañar la confianza de los médicos de atención primaria en la capacidad de los reumatólogos para desempeñar eficientemente su papel como especialistas, sobre todo en el campo de la gota. En términos de oportunidad y rendimiento diagnóstico, un reumatólogo que no realiza análisis de LS se puede comparar con un cardiólogo que se niega a realizar electrocardiogramas.<sup>17</sup> Esto destaca la importancia del análisis de LS en la práctica clínica, así como la diversidad en su impacto según el contexto y la experiencia del profesional.

Nuestro estudio cuenta con algunas limitantes como la selección de los participantes, ya que la mayoría eran reumatólogos. Esto puede afectar la representatividad de los resultados y su aplicabilidad a otras poblaciones de médicos especialistas. La variabilidad en cómo los profesionales interpretan y valoran los resultados del análisis de LS sugiere que puede haber diferencias debidas a la formación académica y la experiencia, lo cual no se abordó en profundidad. Aunque se mencionan barreras como la falta de equipo y el volumen insuficiente de las muestras, no se exploran en detalle las capacidades de los laboratorios y cómo varían según la ubicación geográfica o el tipo de institución de salud. Aunque se mencionan razones como la negativa del paciente y la

falta de insumos, no se profundizó en otros factores como aspectos culturales, socioeconómicos o relacionados con la infraestructura del sistema de salud. Abordar estas limitaciones en futuros estudios podría proporcionar una comprensión más completa y precisa de estos aspectos.

## CONCLUSIONES

Existe una variabilidad considerable en la percepción clínica de la artrocentesis y el análisis de LS. Mientras que algunos profesionales confían en sus criterios clínicos, otros dependen en gran medida de los resultados del análisis de laboratorio. Además, la falta de insumos, equipo y experiencia, limita considerablemente la realización de la artrocentesis y del análisis de LS, destacando la necesidad de mejoras en la infraestructura y la capacitación de los profesionales de salud.

Aunque el análisis de LS es valorado principalmente para confirmar diagnósticos, su impacto en cambiar la percepción diagnóstica es variable; si bien, es una herramienta importante, la interpretación de los resultados y la experiencia del profesional juegan un papel crucial en el manejo del paciente. En conclusión, estos resultados apuntan a la necesidad de fortalecer la infraestructura de los hospitales y centros de salud, mejorar la capacitación de los profesionales y fomentar una mejor comunicación con los pacientes para optimizar la utilización de la artrocentesis y el análisis de LS en la práctica clínica.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a cada uno de los participantes que contestaron la encuesta.

## Referencias

- Martínez-Castillo A, Núñez C, Cabiedes J. Synovial fluid analysis. *Reumatol Clin*. 2010; 6 (6): 316-321. doi: 10.1016/j.reuma.2009.12.010.
- Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74 (10): 1789-1798. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237.
- Qaseem A, McLean RM, Starkey M, Forcica MA, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnosis of acute gout: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017; 166 (1): 52-57. doi: 10.7326/M16-0569.
- Taylor WJ, Fransen J, Dalbeth N, Neogi T, Ralph Schumacher H, Brown M et al. Diagnostic arthrocentesis for suspicion of gout is safe and well tolerated. *J Rheumatol*. 2016; 43 (1): 150-153. doi: 10.3899/jrheum.150684.
- Amigo-Castañeda MC, Canoso JJ. Detección de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial en la práctica clínica: barreras y oportunidades. *Ann Med (Mex)*. 2016; 61 (3): 173-176.
- García-Méndez S, Arreguín-Reyes R, López-López O, Vázquez-Mellado J. Frecuencia de la gota según la percepción de los médicos en México. *Reumatol Clin*. 2014; 10: 197-198. doi: 10.1016/j.reuma.2013.06.003.
- Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61 (6): 493-498. doi: 10.1136/ard.61.6.493.
- Graf SW, Buchbinder R, Zochling J, Whittle SL. The accuracy of methods for urate crystal detection in synovial fluid and the effect of sample handling: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2013; 32 (2): 225-232. doi: 10.1007/s10067-012-2107-0.
- Lumbreras B, Pascual E, Frasquet J, González-Salinas J, Rodríguez E, Hernández-Aguado I. Analysis for crystals in synovial fluid: training of the analysis results in high consistency. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64 (4): 612-615. doi: 10.1136/ard.2004.027268.
- Zamudio-Cuevas Y, Martínez-Nava GA, Martínez-Flores K, Ventura-Ríos L, Vázquez-Mellado J, Rodríguez-Enriquez P et al. Synovial fluid analysis for the enhanced clinical diagnosis of crystal arthropathies in a tertiary care institution. *Clin Rheumatol*. 2021; 40 (8): 3239-3246. doi: 10.1007/s10067-021-05610-0.
- Huang Q, Huang Y, Guo X, Chen J, Zhong Z, Liu Y et al. The diagnostic value of synovial fluid lymphocytes in gout patients. *Dis Markers*. 2021; 2021: 4385611. doi: 10.1155/2021/4385611.
- Liu D, Xiao WF, Li YS. The diagnostic and prognostic value of synovial fluid analysis in joint diseases. *Methods Mol Biol*. 2023; 2695: 295-308. doi: 10.1007/978-1-0716-3346-5\_20.
- Mandell BF. The impact of synovial fluid analysis on clinical practice. Introduction. In: Mandell BF (eds.). *Synovial fluid analysis and the evaluation of patients with arthritis*. Springer, Cham; 2022. Available in: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-99612-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-99612-3_1)
- Oliviero F, Mandell BF. Synovial fluid analysis: relevance for daily clinical practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023; 37 (1): 101848. doi: 10.1016/j.berh.2023.101848.
- Punzi L, Oliviero F. Arthrocentesis and synovial fluid analysis in clinical practice: value of sonography in difficult cases. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1154: 152-158. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04389.x.

16. Berendsen D, Neogi T, Taylor WJ, Dalbeth N, Jansen TL. Crystal identification of synovial fluid aspiration by polarized light microscopy. An online test suggesting that our traditional rheumatologic competence needs renewed attention and training. *Clin Rheumatol*. 2017; 36 (3): 641-647. doi: 10.1007/s10067-016-3461-0.
17. Abdullah S, Young-Min SA, Hudson SJ, Kelly CA, Heycock CR, Hamilton JD. Gross synovial fluid analysis in the differential diagnosis of joint effusion. *J Clin Pathol*. 2007; 60 (10): 1144-1147. doi: 10.1136/jcp.2006.043950.
18. Amer H, Swan A, Dieppe P. The utilization of synovial fluid analysis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40 (9): 1060-1063. doi: 10.1093/rheumatology/40.9.1060.
19. Punzi L, Ramonda R, Oliviero F. Why are rheumatologists still reluctant to perform joint-fluid analysis? *Joint Bone Spine*. 2015; 82 (3): 139-140. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.01.001.
20. Pollet S, Coiffier G, Albert JD, Chales G, Guggenbuhl P, Perdriger A. Concordance between fresh joint fluid analysis by the rheumatologist and joint fluid analysis at the laboratory: prospective single-center study of 180 samples. *Joint Bone Spine*. 2015; 82 (3): 161-165. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.11.005.
21. Hasselbacher P. Variation in synovial fluid analysis by hospital laboratories. *Arthritis Rheum*. 1987; 30 (6): 637-642. doi: 10.1002/art.1780300606.
22. Abdalla A. P004 Rheumatologist vs pathology department: correlation of crystal identification in synovial fluid analysis, *Rheumatology*. 2021; 60 (Suppl 1): keab247.003. doi: 10.1093/rheumatology/keab247.003.

**Financiamiento:** este trabajo no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación del sector público o comercial.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.

# Efectos de la pandemia de COVID-19 en personas con discapacidad. Una mirada interdisciplinaria

*Effects of the COVID-19 pandemic on people with disabilities. An interdisciplinary vision*

Mirian Leticia Agüero,<sup>\*,†</sup> Juan Horacio Alfonso,<sup>\*,§</sup> Marcela Susana Boronat,<sup>\*,¶</sup>  
 Romina Casado,<sup>\*,||</sup> Marilina Di Gregorio,<sup>\*,\*\*</sup> Laura Yamile Furno,<sup>\*,##</sup>  
 Teresa Grebol,<sup>\*,\*\*</sup> Rossana Geraldine López,<sup>\*,§§</sup> Jorgelina Mariño,<sup>\*,##</sup>  
 María Elisa Messera,<sup>\*,\*\*</sup> Marcela Natal,<sup>¶¶</sup> María Camila Palos,<sup>\*,\*\*\*</sup>  
 Santiago Carlos Rossin,<sup>\*,||</sup> Alejandra Beatriz Vicente<sup>\*,###</sup>

## Palabras clave:

personas con discapacidad,  
 atención integral de salud,  
 infecciones por coronavirus,  
 aislamiento social,  
 vulnerabilidad social.

## Keywords:

disabled persons, comprehensive  
 health care, coronavirus  
 infections, social isolation,  
 social vulnerability.

## Resumen

**Introducción:** la pandemia por el virus SARS-CoV-2 implicó una crisis mundial con impactos sanitarios, sociales y económicos, pudiendo profundizar la vulnerabilidad de las personas con discapacidad (PCD). **Objetivo:** describir los efectos de la pandemia en las esferas social, psicológica, nutricional y de la actividad física en PCD que recibieron atención ambulatoria en un instituto de rehabilitación del sector público en la ciudad de Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina. **Material y métodos:** se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. Se creó un instrumento de diseño mixto para recolectar las variables del área nutricional y social. Para evaluar la actividad física se utilizó el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) y para el área psicológica el Inventario de Síntomas (SCL-90-R). **Resultados:** se estudiaron 81 PCD, edad media  $62.8 \pm 13.51$  años; 49.3% manifestó una tendencia al aumento ponderal. La frecuencia de consumo de frutas, hortalizas, galletitas dulces y alfajores disminuyó durante la pandemia. 47% refirió haber tenido un alto nivel de actividad física general. En el tiempo de ocio, 84% registró un nivel bajo de actividad física. En el área psicológica, 51% de los pacientes no presentaba síntomas en riesgo, mientras que 4% presentó los cuatro síntomas en riesgo más frecuentes. 86.4% refirió no tener empleo y 3.7% tenía empleo registrado; 60.5% mantuvo el monto y la fuente de sus ingresos económicos. **Conclusiones:** conocer los efectos de la pandemia en PCD, permite proyectar intervenciones asistenciales, de gestión y/o nuevas investigaciones para este grupo vulnerable.

## Abstract

**Introduction:** the SARS-CoV-2 associated pandemic meant a crisis on a global scale with profound health, social and economic impacts that affected millions of people. Faced with this situation, disabled persons (DP) were able to see their vulnerability deepened. **Objective:** the purpose of this research was to describe the SARS-CoV-2 pandemic effects in the social, psychological, nutritional and physical activity spheres in DP who received outpatient rehabilitation care at a national rehabilitation institute. **Material and methods:** a descriptive cross-sectional study was carried out. Nutritional and social variables were collected through a questionnaire designed for this purpose. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was used to evaluate FA and the SCL-90-R Symptoms Inventory to evaluate psychological symptoms. **Results:** 81 DP were interviewed, mean-age  $62.8 \pm 13.51$ . 49.3% of

\* Instituto Nacional de Rehabilitación Psicofísica del Sur «Dr. Juan Otímio Tesone». Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

† Licenciada en Trabajo Social, Especialista en Docencia Universitaria.

§ Profesor en Educación Física.

¶ Licenciada en Psicología, Especialista Jerarquizada en Psicología Clínica con mención en Psicoanálisis y Rehabilitación.

|| Licenciado en Educación Física.

\*\* Licenciada en Nutrición.

## Licenciada en Trabajo Social.



**Citar como:** Agüero ML, Alfonso JH, Boronat MS, Casado R, Di Gregorio M, Furno LY et al. Efectos de la pandemia de COVID-19 en personas con discapacidad. Una mirada interdisciplinaria. Invest Discapacidad. 2024; 10 (3): 171-182. <https://dx.doi.org/10.35366/118256>



§§ Médica Especialista en Clínica Médica y Terapia Intensiva.

ORCID: 0000-0003-2076-9573

¶¶ Magíster en Biometría.

Departamento de Matemáticas.

Facultad de Ciencias Exactas y

Naturales, UNMDP-CEMIN (Centro

Marplatense de Investigaciones

Matemáticas, Universidad

Nacional de Mar del Plata).

\*\*\* Profesora de Danza de

Expresión Corporal.

¶¶¶ Licenciada en Psicología,

Especialista Universitaria

en Psicología Clínica con

Niños y Adolescentes.

surveyed people reported that they had a tendency to gain weight. The frequency of food consumption of fruits, vegetables and sweet cookies was significantly higher before the pandemic period. 47% of surveyed people reported a «high» level of general physical activity. 84% of DP reported a low level of physical activity obtained only in the «leisure time» domain. On psychological area, 51% didn't present symptoms of associated psychological distress and 4% of the participants presented the most frequent symptoms of psychological distress described. In the social area, 86.4% reported not having a job and only 3.7% had registered employment. 60.5% maintained the source and amount of their economic incomes during the pandemic period. **Conclusions:** the contribution of this study will allow to project care interventions, management and/or new significant research work for this vulnerable population group.

#### Correspondencia:

**Rossana Geraldine López**

Ruta 88 Km 1,5 (7600) Mar del

Plata, Buenos Aires, Argentina.

**E-mail:** investigacion@inareps.gov.ar

Recibido: 24 de noviembre de 2023

Aceptado: 28 de agosto de 2024

#### Abreviaturas:

ASPO = aislamiento social preventivo y obligatorio.

COVID-19 = referido al virus SARS-CoV-2 responsable de la última pandemia.

ECNT = enfermedades crónicas no transmisibles.

PCD = personas con discapacidad.

## INTRODUCCIÓN

La pandemia del virus SARS-CoV-2 se transformó en una crisis de escala mundial con profundos impactos sanitarios, sociales y económicos que afectaron a millones de personas. Ante la situación de emergencia las personas con discapacidad (PCD) y sus familias, que ya se encontraban entre las más excluidas en nuestras sociedades, pudieron ver profundizada esta situación. El confinamiento en términos de medida de política pública tomada para el control de la pandemia, fue una medida que implicó cambios importantes en los hábitos de las personas.

Antes de la pandemia, en América Latina y el Caribe, 262 millones de adultos presentaban algún nivel de sobrepeso y obesidad.<sup>1</sup> Su prevalencia ha aumentado en los últimos años en forma paralela al consumo de productos ultraprocesados.<sup>2</sup> La 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) mostró también que la prevalencia de la actividad física baja es de 44.2% en la población general<sup>3</sup> y que a medida que aumenta la edad, disminuye el nivel de actividad física.

Tras la Asamblea Mundial de la Salud en 2013, se aprobó el Plan de Acción Integral sobre Salud Mental

2013-2030.<sup>4</sup> En esta línea surgió el Plan de Acción Integral sobre Salud Mental de la OMS, diseñado para promover la salud mental y, a partir de la situación epidemiológica vivida, fue necesario conocer los síntomas psicológicos que afectaron a las PCD.

En el plano social, los informes publicados sobre las PCD de América Latina y el Caribe, referían que los efectos de la pandemia generarían importantes retrocesos en la situación de inclusión social y el efectivo acceso a derechos.<sup>5</sup> En este contexto, se puso de manifiesto la alta vulnerabilidad de las PCD a los impactos sociales y económicos debido a desafíos estructurales preexistentes como su situación de pobreza y las profundas desigualdades. Entendiendo que es imprescindible fortalecer y expandir las fuentes de información sobre las PCD para identificar necesidades y demandas que de otra forma pueden quedar inadvertidas, es que se propuso describir, en el presente trabajo, los efectos de la pandemia de COVID-19 en las esferas social, psicológica, nutricional y de la actividad física en PCD que recibieron atención de rehabilitación ambulatoria en un instituto nacional de rehabilitación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal. Se invitó a participar a PCD motriz y visceral que se encontraban bajo tratamiento de rehabilitación, atendidas bajo modalidad ambulatoria

ria, en un hospital público de rehabilitación durante el periodo de marzo de 2020 a octubre de 2021. Se incluyeron personas mayores de 18 años que habían recibido atención durante al menos seis meses previos al inicio de la pandemia en dos o más de las áreas participantes (nutrición, psicología, servicio social, recreación y deportes), con alfabetización formal o instrumental y que brindaran consentimiento informado. Se excluyeron PCD con déficit cognitivos mayores (demencia, estados de conciencia mínima), discapacidad intelectual, ideas delirantes o trastornos psicóticos que no pudiesen colaborar con la entrevista. Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia y la muestra se conformó con PCD motriz y visceral que recibían atención en un instituto nacional de rehabilitación (Tabla 1).

Se definieron las variables de estudio (Anexo 1): en el área de nutrición, se indagó acerca de la percepción de la variación del peso corporal y las variaciones

**Tabla 1:** Características de la población estudiada.

Características sociodemográficas	n (%)
Total de entrevistados	81 (100.0)
Edad [años], media ± DE	61.25 ± 13.51
Intervalo 18-59	31 (38.2)
Intervalo ≥ 60	50 (61.8)
Sexo	
Mujer	44 (54.3)
Procedencia	
Provincia de Buenos Aires	51 (63.0)
Tipo de discapacidad	
Neuromotora (postaccidente cerebrovascular, lesión medular)	33 (41.0)
Visceral (secundaria a enfermedad cardiaca, EPOC)	28 (35.0)
Osteoarticulares (artritis reumatoidea, otras artropatías)	16 (20.0)
Otras (amputaciones de miembros)	4 (5.0)
Máximo nivel de instrucción alcanzado	
Analfabeto	1 (1.5)
Primario completo	23 (35.0)
Primario incompleto	6 (9.0)
Secundario completo	7 (10.6)
Secundario incompleto	21 (31.8)
Terciario/universitario completo	1 (1.5)
Terciario/universitario incompleto	7 (10.6)
Cobertura de salud	
Obra social o prepaga	49 (74.2)
Programa federal	11 (16.7)
Sin cobertura	6 (9.1)

en la frecuencia de consumo de productos ultraprocesados, hortalizas y frutas. La primera se valoró mediante una pregunta cerrada operacionalizada en tres categorías (tendencia al aumento, tendencia al descenso, se mantuvo igual) debido al impedimento en obtener el peso real; para la evaluación de la variable «variación de la frecuencia de consumo de alimentos» se utilizó como instrumento un Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Grupos de Alimentos (CFCA) adaptado de Goni Mateos L y colaboradores<sup>6</sup> y sus resultados se expresaron también como variables categóricas (aumentó, disminuyó, no modificó la frecuencia de consumo). En el área de la actividad física, se interrogó sobre la frecuencia, volumen, intensidad y duración de la actividad utilizando el cuestionario *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ),<sup>7</sup> versión larga, instrumento con aceptables propiedades de medición para usarse en diferentes lugares e idiomas, apropiado para estudios poblacionales de prevalencia de participación en actividad física.<sup>8</sup> Éste categoriza la actividad física en tres niveles (baja, moderada y alta) dentro de cuatro dominios: trabajo, transporte, actividades en el hogar y tiempo de ocio; los resultados se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. También se indagó sobre la disponibilidad de espacio en el hogar o alrededores para la realización de ejercicio físico a través de una pregunta cerrada.

En el área psicológica, se relevaron patrones de síntomas psicológicos presentes con el instrumento «inventario de síntomas SCL-90- R» de L. Derogatis<sup>9</sup> validado en Argentina. Se consideraron los síntomas psicológicos en nueve dimensiones: somatizaciones (SOM), obsesiones y compulsiones (OBS), sensibilidad interpersonal (SI), depresión (DEP), ansiedad (ANS), hostilidad (HOS), ansiedad fóbica (FOB), ideación paranoide (PAR) y psicoticismo (PSIC). Para operacionalizar las variables, los autores generaron un inventario con 90 preguntas y utilizaron una escala de Likert de 0 a 4 para evaluar cada variable. Los resultados finalmente se expresaron como frecuencias absolutas y relativas.

En el área social se indagó acerca de los cambios ocurridos en las condiciones de empleo, en la composición de los ingresos económicos y se interrogó acerca de modificaciones producidas en las tareas de cuidados dentro de la organización familiar. Dado que no se encontró ningún cuestionario validado con anterioridad en PCD, se diseñó un cuestionario semiestructurado con preguntas cerradas y categóricas que se aplicó de manera presencial. Previo al inicio del estudio, se

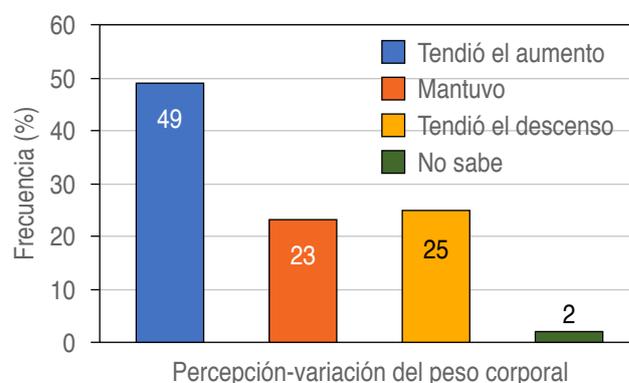
llevó a cabo una encuesta piloto *ad hoc* a 10 PCD y una revisión por juicio de expertos para poner a punto el instrumento. Se tomaron como referencia variables usadas en la Encuesta Nacional a Trabajadores sobre condiciones de empleo, trabajo, salud y seguridad,<sup>10</sup> la Encuesta Permanente de Hogares del INDEC,<sup>11</sup> el Informe COVID-19 y las personas con discapacidad en América Latina.<sup>5</sup> Los resultados se expresaron en frecuencias absolutas y relativas.

Dado el carácter interdisciplinario del estudio y con ello la amplitud y el número de variables mencionadas, se integraron las variables en un instrumento organizado por secciones según las distintas áreas implicadas. La recolección de datos y la toma del consentimiento informado se realizaron de manera presencial. Se realizó una única entrevista por participante durante una visita domiciliaria o en una consulta a profesional en la institución, siempre preacordada con el participante. Para la adecuada administración del instrumento, los investigadores realizaron dos encuentros de entrenamiento durante octubre de 2021 y se aplicaron a una muestra de 10 participantes de manera supervisada (en duplas de diferentes disciplinas) con el objetivo de evaluar el uso adecuado por parte de los investigadores, la reacción de los entrevistados, la adecuación del instrumento a la información que se deseaba obtener (preguntas comprensibles, redacción clara, espacio para las respuestas, facilidad del llenado y otros) y el tiempo estimado para completarla. El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando el *software* R.<sup>12</sup>

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Epidemiología «Dr. Juan H Jara», Registro N° 059/2016, bajo código de protocolo: Lopez-02/2021. Este trabajo fue subsidiado por el Ministerio de Salud de la Nación a través de la Dirección de Investigación en Salud en el marco de la convocatoria Becas SALUD INVESTIGA 2021-2022 y su resumen fue publicado *on line* en el sitio Biblioteca Virtual en Salud del Ministerio de Salud de la República Argentina.<sup>13</sup>

## DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Dada las características de vulnerabilidad social de la población con la que trabajamos, los autores consideran que los datos no pueden hacerse públicos por razones de confidencialidad o privacidad. Si el grupo revisor considera necesario acceder a ellos, debe solicitarlo al siguiente e-mail: [investigacion@inareps.gov.ar](mailto:investigacion@inareps.gov.ar)



**Figura 1:** Percepción de la variación del peso corporal en la muestra.

## RESULTADOS

Se entrevistaron 81 PCD con una media de edad de  $61.25 \pm 13.51$  años (valor máximo de 83, valor mínimo 21 años; índice de asimetría de -0.77). Cincuenta y cuatro punto tres por ciento de los participantes fueron mujeres; 63% PCD eran oriundas de la provincia de Buenos Aires, Argentina. En relación al máximo nivel de instrucción alcanzado, se observaron bajos porcentajes de finalización de niveles educativos formales (*Tabla 1*).

Al indagar sobre la percepción de la variación de peso, 40 encuestados (49.3%) refirieron que tuvieron tendencia al aumento ponderal, 20 (24.7%) tendencia al descenso y 19 (23.4%) no percibieron variación (*Figura 1*). Respecto a la variación en la frecuencia de consumo de frutas y hortalizas, 82.7% de los participantes refirió que no hubo modificaciones en la frecuencia, 11.1% disminuyó su consumo y sólo 6.2% lo aumentó. En referencia a los grupos de alimentos ultraprocesados: en galletitas dulces y alfajores 74.1% mantuvo igual su frecuencia de consumo, 13.6% la disminuyó y 12.3% la aumentó; respecto a bebidas gaseosas 77.8% no tuvo modificaciones en la frecuencia de consumo, 17.3% la disminuyó y 4.9% la aumentó; respecto a golosinas 77.8% mantuvo igual su frecuencia de consumo, 16% la disminuyó y 6.2% la aumentó; respecto a yogures 75.3% no tuvo modificaciones en la frecuencia de consumo, 12.3% la disminuyó y 12.3% la aumentó; en cuanto a productos de pastelería y postres 79% mantuvo igual su ingesta, 11.1% la aumentó y 9.9% la disminuyó.

Al indagar sobre los niveles de actividad física general, 38 encuestados (47%) refirieron un nivel «alto»

de actividad física, 26 (32.1%) un nivel «moderado» y 17 (21%) un nivel «bajo». Al discriminar actividad física en tiempo de ocio de la actividad física general se observó diferente distribución (Figuras 2 y 3). En relación con la disponibilidad de espacio físico, 75 personas (93%) refirieron contar con espacio adecuado para realizar ejercicio en su tiempo libre.

En el área psicológica, se relevaron patrones de síntomas psicológicos presentes con el instrumento «inventario de síntomas SCL-90- R» de L. Derogatis<sup>12</sup> validado en Argentina. Se evaluaron los síntomas psicológicos de somatización (SOM), obsesiones y compulsiones (OBS), depresión (DEP) y ansiedad fóbica (FOB). Para operacionalizar estas variables, los autores desarrollaron un inventario de 90 preguntas, utilizando una escala de Likert de 0 a 4 para evaluar cada síntoma. Se analizó el riesgo de cada paciente en relación con estos cuatro síntomas psicológicos. Los límites de riesgo, específicos para cada sexo, se establecieron utilizando el inventario de síntomas SCL-90-R. De los síntomas evaluados, 51% de los pacientes no presentaban síntomas en riesgo, mientras que 4% presentó los cuatro síntomas (Tabla 2). Además, 18% mostró riesgo en un solo síntoma, 16% en tres síntomas y 10% en dos síntomas. En la Figura 4 se muestra el número de síntomas psicológicos observados por participante.

En el área social, 70 PCD refirieron no tener empleo y 11 expresaron tenerlo (86 versus 13.5%); de estos últimos, sólo 3 (3.7%) tenían empleo registrado. Sesenta punto cinco por ciento (49 encuestados) de las PCD mantuvieron el monto de sus ingresos económicos durante el periodo de pandemia, seguidos por 21 (26%) que los disminuyeron, sólo 11 (13.5%) de los entrevistados vieron incrementar sus ingresos en

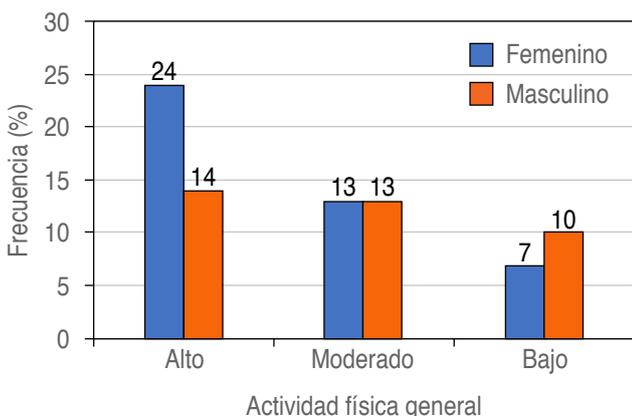


Figura 2: Niveles de actividad física general según sexo.

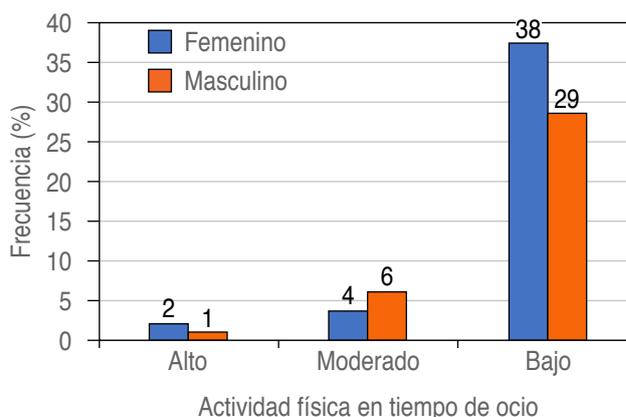


Figura 3: Niveles de actividad en tiempo de ocio según sexo.

Tabla 2: Dimensiones en riesgo en la muestra.

Cantidad de dimensiones en riesgo (SOM-OBS-DEP-FOB)					
	0	1	2	3	4
n (%)	41 (50.62)	15 (18.52)	8 (9.88)	13 (16.05)	4 (4.94)

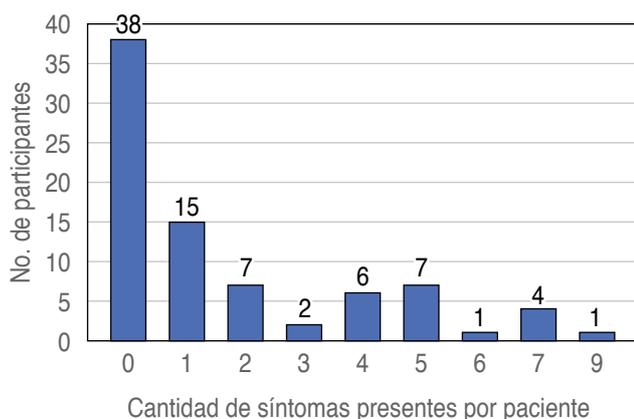
comparación con los ingresos previos a la pandemia. En referencia a la composición de los ingresos, la principal fuente de ingresos fue la seguridad social; 50 entrevistados (61.7%) contaban con jubilación y/o pensión no contributiva, 22 (27.1%) poseían más de una fuente de ingresos, en cuatro entrevistados, la fuente principal provenía de un familiar (4.9%), dos (2.4%) contaban con una fuente fija, uno (1.2%) tenía ingresos provenientes de programas sociales y asignación universal por hijo y dos (2.4%) no poseían ingresos. Respecto a las tareas de cuidado intrapandemia, 25 entrevistados (30.8%) refirieron que fueron realizadas por ellos mismos; 39 (48.1%) respondieron que las realizaron otras personas y en 17 casos (20.9%) fueron realizadas por el entrevistado junto a otro individuo. En referencia a las personas que realizaron las principales tareas de cuidados, 46.9% refirieron sentir sobrecarga en el periodo de pandemia.

## DISCUSIÓN

Al examinar los cambios de peso corporal, 49.3% de los participantes percibió una tendencia al aumento ponderal durante el periodo estudiado. Este resultado es coincidente con un estudio reciente realizado por López de la Torre y colegas<sup>14</sup> en población adulta española, donde 49.8% de los sujetos ganaron peso,

siendo la principal causa de este aumento la combinación de mayor ingesta de alimentos con menor práctica de actividad física. En otra investigación realizada por Bhutani y asociados<sup>15</sup> en adultos estadounidenses, 37.2% de los encuestados informó haber ganado peso corporal durante el periodo de confinamiento máximo, seguido por un aumento de peso autoinformado continuo en algunos de los participantes después de que el confinamiento finalizó. Un estudio llevado a cabo en Argentina en personas con diagnóstico de esclerosis múltiple en el que se realizaron encuestas antes y después de la pandemia, mostró un aumento del índice masa corporal y del sedentarismo estadísticamente significativo.<sup>16</sup> En relación con los efectos del aislamiento social preventivo y obligatorio (ASPO) en los hábitos alimentarios en nuestro país, un estudio observacional realizado en 2,518 personas, halló, en concordancia con nuestra investigación, un descenso en el consumo de frutas y verduras. Sin embargo, encontraron un aumento en la ingesta de golosinas y bebidas azucaradas durante este periodo, en contraposición a nuestros resultados en donde no se vieron diferencias significativas en el consumo de estos grupos.<sup>17</sup> La disminución del consumo de frutas y hortalizas durante la pandemia, así como el aumento de peso percibido por los participantes de nuestra investigación son factores de riesgo potencial para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT).

En relación con la actividad física, el análisis discriminado por «actividad física general» y «actividad física en tiempo de ocio» mostró, como dato relevante, altos niveles de sedentarismo, señalando posibles oportunidades de intervención. No hemos



**Figura 4:** Número de síntomas psicológicos por participante.

encontrado estudios en donde se haya investigado el tema en PCD y en situaciones como el ASPO. Sin embargo, al contrastar nuestros resultados con los obtenidos por otros estudios llevados a cabo en Latinoamérica<sup>18-22</sup> y con encuestas nacionales<sup>3</sup> donde se utilizó el mismo instrumento para la recolección de datos, encontramos concordancia con los grados de sedentarismo reportados. Si bien 93% de las personas encuestadas refirieron contar con espacio disponible para la realización de ejercicio físico, sólo 16% tuvo un nivel de actividad física moderado o alto durante el tiempo libre.

A partir de los resultados obtenidos en el área de psicología, observamos que 51% de los entrevistados no manifestaron síntomas. Entendemos que la continuidad en el sostenimiento de los encuadres terapéuticos individuales y grupales llevados a cabo a través de modalidad virtual, pudo haber favorecido la ausencia de los mismos en casi la mitad de los participantes, aunque esta afirmación no ha sido aún demostrada. Por otro lado, el contexto de pandemia condicionó la manifestación combinada de síntomas, complicando el compromiso en la condición de salud mental. Un estudio realizado en la ciudad de Mendoza, Argentina, llevado a cabo por Sánchez y colaboradores<sup>23</sup> evaluó la administración del mismo instrumento (SCL-90-R) durante el ASPO de manera remota, siendo esta situación análoga a la de nuestra investigación; el mismo concluye que la administración remota del instrumento fue confiable, lo cual fortalece la idea de poder utilizarlo en situaciones en las cuales el paciente se encuentra transitando condiciones similares. También creemos relevante aclarar que este mismo trabajo llevó a cabo un análisis en función del género, encontrando que los puntajes son mayores en el grupo femenino. En nuestro estudio no se desagregó el análisis en función de sexo ni de género. Originalmente, este inventario interroga acerca del sexo de los y las participantes, por lo que observamos la necesidad de una futura adaptación o reformulación del mismo. Si bien el inventario de síntomas SCL-90-R se diseñó para ser autoadministrado, no excluimos de la muestra a personas no alfabetizadas, constituyéndose este equipo en figura de apoyo para administrar la entrevista.

En el área social, el porcentaje de desempleo encontrado fue alto (86.4%). Como menciona Venturiello,<sup>24</sup> las condiciones materiales de las personas con discapacidad se encuentran asociadas a un mercado que los excluye como trabajadores. Las diferentes

barreras sociales, culturales y arquitectónicas funcionan desalentando las intenciones de participar en el mercado de trabajo de las PCD. Entre las múltiples desigualdades sociales que afronta esta población se observan sus altos niveles de desocupación e inactividad. De acuerdo con el Censo 2010 entre las 4'701,685 personas con discapacidad de 14 años o más, existe un alto porcentaje de población inactiva (52%), mientras que los inactivos en la población total se reducen a 34.4%. En la misma línea, las tasas de empleo para la población total son superiores a las de la población con discapacidad. Creemos también que es pertinente aclarar en relación con la variable de empleo registrado, que no se consideró excluir a las personas jubiladas y pensionadas; este criterio sería necesario revisar para futuros trabajos de investigación.

También podemos establecer una relación entre la tendencia observada a mantener los ingresos económicos y la fuente de los mismos, ya que la mayoría de los ingresos que perciben las PCD provienen de su inclusión previsional asociada a su condición de salud (jubilación anticipada, pensión no contributiva, salario a cargo de otro familiar). Asimismo, sería importante considerar el impacto de la inflación y el aumento del valor de la canasta básica durante el periodo de pandemia, para valorar si el hecho de haber mantenido los ingresos, impactó o no en su poder adquisitivo; esto último no fue evaluado en nuestro trabajo.

## CONCLUSIÓN

Considerando que las PCD integran los grupos poblacionales más vulnerables, es imperioso garantizar su inclusión efectiva en el ámbito social, laboral, de la actividad física y el económico. En ese mismo sentido, desarrollar dispositivos que investiguen si los síntomas psicológicos relevados se modificaron en el contexto actual y si éstos guardan relación con los hábitos alimentarios sería importante para generar acciones, crear herramientas y estrategias que posibiliten generar hábitos de vida saludable y reducir el impacto de las ECNT como principales causas de discapacidad. Además, entendemos que resulta necesario indagar acerca de los motivos por los cuales esta población posee bajo acceso al empleo registrado, baja adherencia a la actividad física en tiempos de ocio y dependen en gran medida de sistemas de apoyo y cuidados del ámbito privado (familiar).

Todo esto supone un desafío impostergable dirigido a disminuir las numerosas barreras que impiden y/o limitan la efectiva inclusión social de las PCD, buscando su plena participación ciudadana y como consecuencia, la mejora en su calidad de vida.

## Referencias

1. FAO y CEPAL. Sistemas alimentarios y COVID-19 en América Latina y el Caribe: hábitos de consumo de alimentos y malnutrición. Boletín N° 10 [Internet]. Santiago: CEPAL; 2020 [citado 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/45794-sistemas-alimentarios-covid-19-america-latina-caribe-ndeg-10-habitos-consumo>
2. Declaración conjunta sobre nutrición en el contexto de la pandemia de COVID-19 América Latina y el Caribe - Febrero de 2021-OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/declaracion-conjunta-sobre-nutricion-contexto-pandemia-covid-19-america-latina-caribe>
3. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) - Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación. (2019). 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. ISBN 978-950-896-554-7. <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-4-32-68>
4. Resolución CD53.R7: Plan de acción sobre salud mental - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [Citado 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/resolucion-cd53r7-plan-accion-sobre-salud-mental>
5. Ullmann H, Meresman S. COVID-19 y las personas con discapacidad en América Latina: mitigar el impacto y proteger derechos para asegurar la inclusión hoy y mañana. 2020 [citado 15 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://repositorio.cepal.org/handle/11362/46278>
6. Goni Mateos L, Aray Miranda M, Martínez H. A, Cuervo Zapatel M. Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo de grupos de alimentos basado en un sistema de intercambios. *Nutr Hosp*. 2016; 33 (6): 1391-1399.
7. International Physical Activity Questionnaire [Internet]. [citado 24 de noviembre de 2022]. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/gpaq\\_es.doc?sfvrsn=b4ca7531\\_17&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/gpaq_es.doc?sfvrsn=b4ca7531_17&download=true)
8. Banco de Recursos de Comunicación del Ministerio de Salud de la Nación | Manual director de actividad física y salud de la República Argentina [Internet]. [citado 24 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/manual-director-de-actividad-fisica-y-salud-de-la-republica-argentina>

9. inventario\_sintomas.pdf [Internet]. [citado 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: [https://www.psi.uba.ar/academica/carrerasdegrado/psicologia/sitios\\_catedras/obligatorias/070\\_psicoterapias1/material/inventario\\_sintomas.pdf](https://www.psi.uba.ar/academica/carrerasdegrado/psicologia/sitios_catedras/obligatorias/070_psicoterapias1/material/inventario_sintomas.pdf)
10. ecetss\_informe\_de\_resultados.pdf [Internet]. [citado 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/ecetss\\_informe\\_de\\_resultados.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/ecetss_informe_de_resultados.pdf)
11. INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Institucional-Indec-BasesDeDatos>
12. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria; 2016. Available in: <https://www.R-project.org/>
13. Agüero ML, Casado M, Di Gregorio R, Furno M, Grebol L, López T et al. Efectos de la pandemia por COVID 19 En personas con discapacidad. una mirada interdisciplinaria. Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Investigación en Salud; 2021. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1433843?lang=es>
14. López de la Torre M, Bellido D, Monereo S, Lecube A, Sánchez E, Tinahones FJ. Ganancia de peso durante el confinamiento por la COVID-19; encuesta de la Sociedad Española de Obesidad. Bariátrica & Metabólica Ibero-Americana [Internet]. 2020; 10.2.4: 2774-2781. Disponible en: <https://repositori.udl.cat/bitstream/handle/10459.1/71618/030904.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. Bhutani S, vanDellen MR, Cooper JA. Longitudinal weight gain and related risk behaviors during the COVID-19 pandemic in adults in the US. *Nutrients*. 2021; 13 (2): 671. doi: 10.3390/nu13020671.
16. Hryb J, Chiganer E, Giachello S, Henestroza P, Di Pace JL, Lessa C et al. Aspectos del estilo de vida en personas con esclerosis múltiple antes y durante la pandemia COVID-19: resultado de una encuesta en Argentina. *Neurol Argent*. 2022; 14 (1): 1-7.
17. DIAETA 171-Web.pdf [Internet]. 2020 [citado 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://www.aadynd.org.ar/descargas/diaeta/DIAETA%20171-Web.pdf>
18. Dias-da-Costa JS, Hallal PC, Wells JC, Daltoé T, Fuchs SC, Menezes AM et al. Epidemiology of leisure-time physical activity: a population-based study in southern Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005; 21 (1): 275-282. doi: 10.1590/s0102-311x2005000100030.
19. Curto S, Prats O, Ayestarán R. Investigación sobre factores de riesgo cardiovascular en Uruguay. *Rev Méd Urug* [Internet]. 2004; 20 (1): 61-67. Disponible en: <https://revista.rmu.org.uy/index.php/rmu/article/view/931>
20. Monteiro CA, Conde WL, Matsudo SM, Matsudo VR, Bonseñor IM, Lotufo PA. A descriptive epidemiology of leisure-time physical activity in Brazil, 1996-1997. *Rev Panam Salud Publica*. 2003; 14 (4): 246-254. doi: 10.1590/s1020-49892003000900005.
21. Moreno Azorero R, Páez M, Jiménez J, Figueredo R, Palacios M, Medina U et al. Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular en Asunción y área metropolitana. En: Factores riesgo de la enfermedad cardiovascular en Asunción área metropolitana. Asunción; EDUNA; 1995. pp. 76-130.
22. Serón P, Muñoz S, Lanás F. Nivel de actividad física medida a través del cuestionario internacional de actividad física en población Chilena. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2010; 138 (10): 1232-1239. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872010001100004&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010001100004&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010001100004>
23. Vela MF, Sánchez JL, Rossi D, Neila MJ, Ragone FA, Carrión AQ et al. Comportamiento psicométrico del inventario de síntomas revisado SCL-90 R: administración remota durante confinamiento por COVID-19 en el Gran Mendoza [Internet]. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/scielopreprints.802>
24. Venturiello MP. Políticas sociales en discapacidad: una aproximación desde las acciones del Estado en Argentina; Centro Español de Documentación sobre Discapacidad; REDIS. *Revista Española de Discapacidad* [Internet]. 2017; 5 (2) 149-169. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/73154>

**Conflicto de intereses:** no hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

**Financiamiento:** el presente trabajo de investigación fue realizado con el apoyo de las Becas SALUD INVESTIGA a proyectos de Investigación 2021-2022, otorgada por el Ministerio de Salud de la Nación, a través de la Dirección de Investigación en Salud.

**Número de registro para investigación:** Registro Nacional de Investigaciones en Salud. RENIS: IS003598.

**Consideraciones éticas:** el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Epidemiología «Dr. Juan H Jara» Registro N° 059/2016, bajo código de protocolo: Lopez-02/2021. Todos los entrevistados completaron el proceso de consentimiento informado donde se les comunicó que el estudio asumía el respeto de los principios éticos para la investigación con seres humanos estipulados por la Declaración de Helsinki,

la Ley 11044 del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, su decreto reglamentario y la Ley 25326 de Protección de Datos Personales. A partir de esta propuesta, todos los participantes convocados aceptaron su inclusión en el estudio.

**Anonimización:** el Instituto Nacional de Rehabilitación Psicofísica del Sur «Dr. Juan Otimio Tesone», institución descentralizada dependiente del Ministerio de Salud de la Nación emplazada en la ciudad de Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

### Anexo 1: Definición operacional de las variables y categorías.

#### Variables del área de Nutrición

- Percepción de la variación de peso

Definición conceptual: sensación interior de una persona acerca de la modificación de su peso corporal en un periodo determinado.

Definición operacional: sensación interior de la persona encuestada acerca de la modificación de su peso corporal en el periodo de marzo 2020 a junio 2021. La evaluación se efectuará mediante una pregunta cerrada donde las opciones de respuestas serán: tuvo tendencia al descenso, se mantuvo igual, tuvo tendencia al aumento, no recuerda o no contesta (NS/NC).

- Frecuencia de consumo de alimentos

Definición conceptual: número de veces que se repite el consumo de un alimento en una unidad de tiempo determinada.

Definición operacional: número de veces que se repite el consumo de un alimento según categorías establecidas. Como instrumento para la recolección de los datos se utilizará un Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Cualitativo Grupos de Alimentos (CFCA).

#### Variables del área de Psicología

Para llevar a cabo esta evaluación, se implementará la administración del instrumento SCL-90-R validado en Argentina: inventario de síntomas SCL-90-R de L. Derogatis.<sup>9</sup> Las variables son las nueve dimensiones de síntomas definidos en el instrumento:

- Somatizaciones

Definición conceptual: evalúa la presencia de malestares que la persona percibe relacionados con diferentes disfunciones corporales (cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorios).

Definición operacional: para operacionalizar la variable **somatizaciones** se reunieron las respuestas de 12 ítems: 1... 4... 12... 27... 40... 42... 48... 49... 52... 53... 56... 58...

- Obsesiones y compulsiones

Definición conceptual: incluye síntomas que se identifican con el síndrome clínico del mismo nombre: pen-

samientos, acciones e impulsos que son vivenciados como imposibles de evitar o no deseados.

Definición operacional: para operacionalizar la variable **obsesiones y compulsiones** se reunieron las respuestas de 10 ítems: 3... 9... 10... 28... 38... 45... 46... 51... 55... 65...

- Sensitividad interpersonal

Definición conceptual: se focaliza en detectar la presencia de sentimientos de inferioridad e inadecuación, en especial cuando la persona se compara con sus semejantes.

Definición operacional: para operacionalizar la variable sensitividad interpersonal se reunieron las respuestas de 9 ítems: 6... 21... 34... 36... 37... 41... 61... 69... 73...

- Depresión

Definición conceptual: los ítems que integran esta subescala representan una muestra significativa de las principales manifestaciones clínicas de un trastorno de tipo depresivo: estado de ánimo disfórico, falta de motivación, poca energía vital, sentimientos de desesperanza, ideaciones suicidas.

Definición operacional: para operacionalizar la variable **depresión** se reunieron las respuestas de 13 ítems: 5... 14... 15... 20... 22... 26... 29... 30... 31... 32... 54... 71... 79...

- Ansiedad

Definición conceptual: evalúa la presencia de signos generales de ansiedad tales como nerviosismo, tensión, ataques de pánico, miedos.

Definición operacional: para operacionalizar la variable **ansiedad** se reunieron las respuestas de 10 ítems: 2... 17... 23... 33... 39... 57... 72... 78... 80... 86...

- Hostilidad

Definición conceptual: esta dimensión hace referencia a pensamientos, sentimientos y acciones característicos de la presencia de afectos negativos de enojo.

Definición operacional: para operacionalizar la variable **hostilidad** se reunieron las respuestas de 6 ítems: 11... 24... 63... 67... 74... 81...

- Ansiedad fóbica

Definición conceptual: este malestar alude a una respuesta persistente de miedo (a personas específicas, lugares, objetos, situaciones) que es en sí misma irracional y desproporcionada en relación con el estímulo que la provoca.

Definición operacional: para operacionalizar la variable **ansiedad fóbica** se reunieron las respuestas de 7 ítems: 13... 25... 47... 50... 70... 75... 82...

- Ideación paranoide

Definición conceptual: evalúa comportamientos paranoides fundamentalmente en tanto desórdenes del pensamiento: pensamiento proyectivo, suspicacia, temor a la pérdida de autonomía.

Definición operacional: para operacionalizar la variable **ideación paranoide** se reunieron las respuestas de 6 ítems: 8... 18... 43... 68... 76... 83...

- Psicoticismo

Definición conceptual: esta dimensión se ha construido con la intención de representar el constructo en tanto dimensión continua de la experiencia humana. Incluye síntomas referidos a estados de soledad, estilo de vida esquizoide, alucinaciones y control del pensamiento.

Definición operacional: para operacionalizar la variable **psicoticismo** se reunieron las respuestas de 10 ítems: 7... 16... 35... 62... 77... 84... 85... 87... 88... 90...

- Ítems adicionales

El SCL-90 incluye también «siete ítems que no se incorporan a las nueve dimensiones ya mencionadas pero que tienen relevancia clínica»: los números a la izquierda de cada variable a evaluar, corresponde a la pregunta de dónde se obtiene la puntuación.

19: poco apetito; 44: problemas para dormir; 59: pensamientos acerca de la muerte o el morir; 60: comer en exceso; 64: despertarse muy temprano; 66: sueño intranquilo; 89: sentimientos de culpa.

Definición operacional: para operacionalizar la variable ítems adicionales se reunieron las respuestas de 7 ítems; 19... 44... 59... 60... 64... 66... 89...

### **Variables del área de Trabajo Social**

- Condición de empleo

Definición conceptual: las condiciones de empleo incluyen aquellas características que asumen la inserción laboral de los trabajadores y los aspectos que se establecen en el contrato o acuerdo de trabajo (en el caso de la población asalariada). Éstas son el tipo de contrato, la cobertura de la seguridad social, la informalidad laboral, los ingresos y la duración de la jornada de trabajo, entre otras. Las condiciones de trabajo, por su parte, dan cuenta de los riesgos medioambientales presentes en el establecimiento laboral (...), y los derivados de la organización del trabajo.<sup>10</sup>

Definición operacional: se considerará una de las siguientes variables (cualitativa nominal): asalariado, independiente, trabajadores de casas particulares, miembro de cooperativa, trabajador eventual, subempleado o desempleado.

- Composición de los ingresos económicos

Definición conceptual: se refiere a la sumatoria de todas las fuentes, tanto laborales como no laborales (salario por el trabajo realizado, jubilaciones, pensiones, cajas complementarias y profesionales, seguros, asignación universal por hijo y por embarazo, rentas de alquileres, intereses y dividendo, transferencia entre hogares como cuota alimentaria, ayuda económica de familiares u otras personas, entre otras); se considera un elemento central para el estudio de las condiciones de vida.

Definición operacional: se considerará una de las siguientes variables (cualitativa nominal): dinero por el trabajo realizado, asistencia universal por hijo (AUH), pensión no retributiva (PNR), programas sociales, jubilación, pensión derivada, fondo de desempleo, ingresos de otros familiares, no percibe ningún ingreso.

- Tareas de cuidados

Definición conceptual: conjunto de actividades y relaciones orientadas a alcanzar los requerimientos físicos y emocionales de niños y adultos dependientes, así como los marcos normativos, económicos y sociales dentro de los cuales son asignadas y llevadas a cabo. En el marco de la familia, su carácter a la vez obligatorio y frecuentemente percibido como desinteresado, le otorga una dimensión moral y emocional. (OIT, UNICEF, PNUD, CIPPEC, 2018).

Definición operacional: variable categórica nominal; referente principal de las tareas de cuidado en el hogar seis meses antes (entre octubre 2019 y marzo 2020) y durante la pandemia (desde marzo 2020 a

marzo 2021): entrevistado/a, pareja, madre, padre, hijo, hija, otro.

### *Variables del área de la actividad física*

Para la evaluación de las variables **frecuencia, intensidad, tiempo** y **volumen** se utilizará el Cuestionario Internacional de Actividad Física (octubre 2002), versión larga formato autoadministrado.<sup>7</sup> Además, se usará la escala de Borg de esfuerzo percibido; la misma mide el esfuerzo que el individuo percibe al hacer ejercicio en una escala de 0-10 (Borg, 1982).

- Frecuencia

Definición conceptual: se refiere al número de veces que se realiza un ejercicio o actividad. Suele estar expresado en sesiones, episodios o tandas por semana; responde a la pregunta: ¿cuántas veces? En referencia a los últimos siete días.

Definición operacional: variable numérica discreta; cantidad de días que realiza actividad física en una semana.

- Intensidad

Definición conceptual: es el grado en que se realiza una actividad o magnitud del esfuerzo necesario para realizar una actividad o ejercicio; puede ser de intensidad moderada (equivalente a 4 mets = puntaje 3-4 de la escala de Borg) o vigorosa (equivalente a 8 mets = puntaje 5-6 de la escala de Borg).

Definición operacional: variable cualitativa ordinal; en referencia a los últimos siete días, magnitud de esfuerzo percibido; se designará actividad moderada aquella capacidad personal de cada individuo que se

corresponda con una puntuación de 3 o 4 en la escala de Borg; se designará actividad vigorosa aquella capacidad personal de cada individuo que se corresponda con una puntuación de 5 o 6 en la escala de Borg.

- Tiempo (o duración)

Definición conceptual: es el tiempo en que se realiza la actividad física o duración de una sesión de ejercicio, expresado en minutos.

Definición operacional: variable cuantitativa discreta; en referencia a los últimos siete días, tiempo en minutos que realiza la actividad física o duración de una sesión de ejercicio por día según responda el encuestado.

- Volumen

Definición conceptual: se refiere al resultado total de las características de una actividad física; asocia duración, frecuencia e intensidad de la actividad física; responde a la pregunta: ¿cuánto?

Definición operacional: frecuencia en días/semana, intensidad (moderada o vigorosa) y duración en minutos en referencia a los últimos siete días.

- Espacio

Definición conceptual: lugar disponible para la realización de la actividad física en el lugar de residencia y/o sus alrededores según es percibida por el encuestado.

Definición operacional: variable categórica dicotómica; se interrogará sobre la disponibilidad de espacio donde pueda realizar la actividad física ya sea en el hogar o alrededores.

# Evolución de los pacientes con diagnóstico de otoesclerosis avanzada con implantación coclear: serie de casos

## *Progression of patients diagnosed with far-advanced otosclerosis undergoing cochlear implantation: a case series*

Ruth Arisbeth López Gamboa,\* Francisco Alfredo Luna Reyes,†  
María Eugenia Mena Ramírez,‡ Iván Hermann Schobert Capetillo<sup>¶</sup>

**Palabras clave:**

otosclerosis avanzada, implante coclear, rendimiento auditivo.

**Keywords:**

far-advanced otosclerosis, cochlear implant, auditory performance.

**Resumen**

La otoesclerosis avanzada es una condición caracterizada por una pérdida auditiva significativa debido al crecimiento anormal de hueso en el oído interno. Los audífonos tradicionales a menudo resultan insuficientes para proporcionar una discriminación auditiva adecuada para las personas afectadas. El implante coclear ha surgido como una opción de tratamiento potencial para la otoesclerosis avanzada, especialmente cuando los auxiliares auditivos convencionales no ofrecen resultados satisfactorios. El procedimiento implica implantar quirúrgicamente un dispositivo que estimula directamente el nervio auditivo, evitando las estructuras dañadas dentro del oído interno. A pesar de sus posibles beneficios, el implante coclear en la otoesclerosis avanzada presenta desafíos únicos. La osificación de la cóclea, una característica común en casos avanzados, complica el proceso quirúrgico y puede llevar a resultados auditivos subóptimos. La investigación sobre el implante coclear para la otoesclerosis avanzada está en curso, con el objetivo de mejorar las técnicas quirúrgicas y los criterios de selección de pacientes. Además, los estudios se centran en optimizar las estrategias de rehabilitación para maximizar la función auditiva después del implante. Aunque controvertido en algunos casos, el implante coclear sigue siendo una opción prometedora para las personas con otoesclerosis avanzada, ofreciendo la posibilidad de mejorar la comunicación y la calidad de vida.

**Abstract**

*Far-Advanced otosclerosis is a condition characterized by significant hearing loss due to the abnormal growth of bone in the inner ear. Traditional hearing aids often prove insufficient in providing adequate auditory discrimination for affected individuals. Cochlear implantation has emerged as a potential treatment option for far-advanced otosclerosis, particularly when hearing aids fail to offer satisfactory outcomes. The procedure involves surgically implanting a device that directly stimulates the auditory nerve, bypassing damaged structures within the inner ear. Despite its potential benefits, cochlear implantation in advanced otosclerosis presents unique challenges. The ossification of the cochlea, a common feature in advanced cases, complicates the surgical process and can lead to suboptimal auditory outcomes. Research into cochlear implantation for advanced otosclerosis is ongoing, aiming to improve surgical techniques and patient selection criteria. Additionally, studies focus on optimizing rehabilitation strategies to maximize auditory function post-implantation. Although controversial in some cases, cochlear implantation remains a promising option for individuals with advanced otosclerosis, offering the possibility of improved communication and quality of life.*

\* Servicio de Audiología Adultos.

† División de Audiología

y Otoneurología.

‡ Servicio de Audiología Pediátrica, Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra».

¶ Rehabilitación de los Trastornos de la Audición y el Equilibrio.

**Correspondencia:**

**Ruth Arisbeth López Gamboa**

Calzada México Xochimilco Núm.

289, Col. Arenal de Guadalupe,

14389, alcaldía Tlalpan, CDMX.

**E-mail:** dra.lopezgamboa@gmail.com

Recibido: 08 de mayo de 2024

Aceptado: 04 de julio de 2024



**Citar como:** López GRA, Luna RFA, Mena RME, Schobert CIH. Evolución de los pacientes con diagnóstico de otoesclerosis avanzada con implantación coclear: serie de casos. Invest Discapacidad. 2024; 10 (3): 183-186. <https://dx.doi.org/10.35366/118257>



## INTRODUCCIÓN

La otoesclerosis es una enfermedad que afecta al hueso endocondral de la cápsula ótica. Una lesión otosclerótica se caracteriza por una reabsorción y depósito de hueso desordenados. Histológicamente, consta de áreas de resorción ósea, formación de hueso nuevo, proliferación vascular y estroma de tejido conectivo.

El sitio más común es la *fissula ante fenestram* ubicada anterior a la ventana oval.<sup>1</sup> La otoesclerosis «clínica» ocurre cuando una lesión afecta el estribo o la articulación estapediovestibular, lo que produce pérdida auditiva conductiva. La condición metabólica puede eventualmente progresar, resultando en pérdida auditiva neurosensorial (SNHL) u otoesclerosis «coclear». House y Sheehy en 1961 describieron por primera vez la otoesclerosis muy avanzada como otoesclerosis clínica con umbrales de conducción aérea superiores a 85 dB y umbrales de conducción ósea no medibles debido a los límites de los audiómetros de la época.<sup>2</sup>

La prevalencia media en la población caucásica es de 1/3,000. Según diversos estudios realizados a lo largo del tiempo, en la fisiopatología intervienen fac-

tores etiológicos, como genética, factores hormonales e infecciones virales.<sup>3</sup>

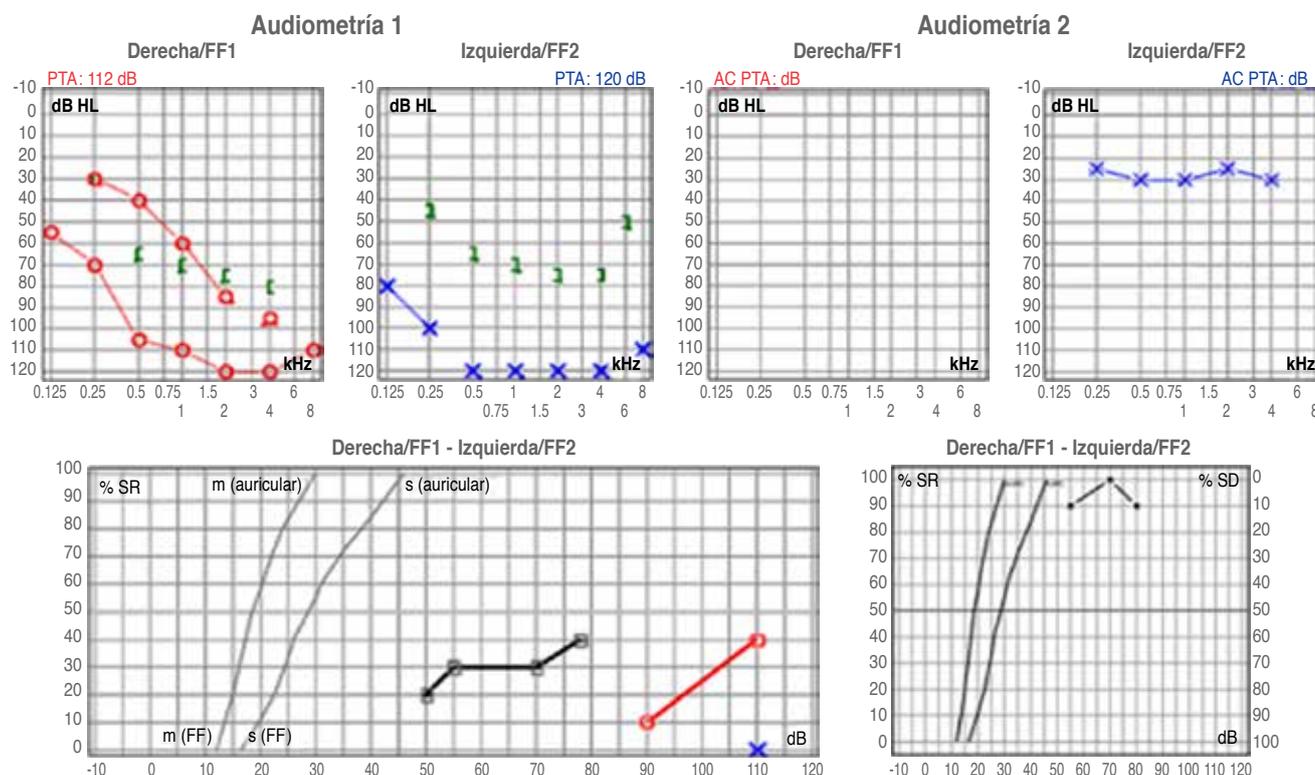
Para la descripción en cuanto a la ubicación y extensión de las placas de osteoespongiosis, en el año 2005 Symons y Fanning proponen un sistema de graduación mediante tomografía computada, basado en la distribución de la desmineralización ósea de la capsula ótica.<sup>4</sup>

Los criterios audiométricos para el implante coclear se han ampliado significativamente con el tiempo. Actualmente, los criterios para la implantación coclear convencional aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) incluyen pérdida auditiva neurosensorial de moderada a profunda en ambos oídos y  $\leq 50\%$  de reconocimiento de palabras en el oído que se va a implantar y  $\leq 60\%$  en el oído opuesto o binauralmente. Cuando la pérdida auditiva neurosensorial es profunda y el reconocimiento de palabra es inferior a 50% a 60 dB con audífonos eficientes, el paciente puede cumplir con los criterios clínicos de implantación coclear. Así, en la etapa avanzada de otoesclerosis, los algoritmos de manejo incluyen la estapedotomía, además de

**Tabla 1:** Presentación de las características clínicas de los pacientes con otoesclerosis avanzada.

	Paciente				
	1	2	3	4	5
Edad (años)	42	34	44	44	63
Sexo	M	F	M	M	M
Grado de pérdida auditiva	Profunda bilateral	Profunda bilateral	Profunda bilateral	Profunda bilateral	Profunda bilateral
Tiempo de pérdida auditiva (años)	17	15	15	27	33
Estapedectomía	Derecha	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Bilateral
Tiempo de uso de auxiliar auditivo	10 años izquierdo 2 años derecho	15 años izquierdo 15 años derecho	6 años izquierdo 1 año derecho	8 años izquierdo 8 años derecho, un año sin uso	2 años izquierdo 13 años derecho
Reconocimiento de palabra con AA %	20% a 65 dB	0% a 60 dB	30% a 60 dB	0% a 60 dB	40% a 60 dB
Tratamiento médico previo	Ninguno	Ninguno	Fluoruro de sodio	Ninguno	Ninguno
Tipo de IC	HiFocus Slim]	HiFocus MS	Synchrony	Nucleus P CI532	Nucleus P CI532
Lado de IC	Izquierdo	Izquierdo	Izquierdo	Derecho	Derecho
Grado por TC	2c	3	2c	3	3
Reconocimiento de palabra % 12 meses post IC	90% a 60 dB	80% a 60 dB	90% a 60 dB	90% a 60 dB	70% a 60 dB
Complicaciones postquirúrgicas	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

AA = auxiliar auditivo. F = femenino. IC= implante coclear. M = masculino.



**Figura 1:** Paciente 3, en donde se observa en la audiometría 1: previo a la cirugía de implante coclear con pobre reconocimiento de palabra de 30% en oído izquierdo. Y en audiometría 2: 12 meses después del uso de implante coclear izquierdo en donde se observa ganancia funcional y el reconocimiento de palabra de 90%.

auxiliares auditivos eficientes o el implante coclear.<sup>5</sup> A pesar de las evidencias que demuestran una mejora significativa en la función auditiva con el uso del implante coclear en casos de otopresclerosis avanzada, su aplicación actual sigue siendo objeto de debate. Las controversias giran en torno a los riesgos adicionales durante los procedimientos quirúrgicos y la posibilidad de pérdida auditiva debido a la osificación ósea en la cóclea, un efecto secundario potencial del traumatismo causado por la inserción del electrodo. Estos aspectos han generado incertidumbre en la comunidad médica respecto a la idoneidad del implante coclear en este contexto específico.<sup>6</sup>

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

En la *Tabla 1* mostramos una serie de casos clínicos con diagnóstico de otopresclerosis avanzada, los cuales recibieron tratamiento con implante coclear de forma unilateral, se incluyen ambos sexos, de edad indistinta, diagnóstico mediante tomografía computada,

con hipoacusia profunda mixta o neurosensorial, con uso previo de auxiliares auditivos con un nivel bajo de reconocimiento de palabras, de forma indistinta se incluyeron pacientes que han recibido o no tratamiento médico o quirúrgico con estapedectomía. Asimismo, en la *Tabla 1* se observa el porcentaje de reconocimiento de palabras 12 meses después de la implantación coclear.

### DISCUSIÓN

Los pacientes con otopresclerosis plantean desafíos específicos cuando se considera la aplicación de implantes cocleares. La colocación quirúrgica de estos dispositivos puede resultar más compleja, aumentando el riesgo de complicaciones postoperatorias como la osificación coclear y la estimulación del nervio facial.<sup>7</sup> Estos factores pueden afectar negativamente el funcionamiento del implante, requiriendo revisiones o incluso reimplantación.<sup>8</sup> En un estudio realizado por Lenarz y sus colegas,<sup>9</sup> se encontró

que los pacientes con otoesclerosis e hipoacusia mixta de moderada a grave experimentaron mejoras significativas en su audición con la utilización de implantes cocleares, como se demostró mediante pruebas audiométricas.

Nuestro estudio refuerza estos hallazgos, mostrando una mejora sustancial en el rendimiento auditivo en todos los pacientes después de 12 meses de uso del implante coclear. Interesantemente, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes que habían recibido tratamiento médico o quirúrgico previo a la implantación, ni en relación al tipo de electrodo utilizado. Se registró un aumento significativo en el reconocimiento de palabras, con al menos 30% de mejoría. Como podemos observar en la *Figura 1*, se evidencia de forma objetiva la favorable evolución de uno de los pacientes, llegando a un reconocimiento de palabra posterior a la implantación de 90%.

A pesar de que la implantación coclear en casos de otoesclerosis avanzada continúa siendo un tema controversial debido a los desafíos quirúrgicos y de rehabilitación auditiva que presenta, nuestros resultados subrayan la importancia de considerar esta opción terapéutica. La mejoría en la comunicación del paciente y, sobre todo, en su calidad de vida, son aspectos destacados que respaldan la viabilidad y eficacia de los implantes cocleares en este contexto.

## CONCLUSIÓN

Este reporte de casos arroja luz sobre un pronóstico alentador en el rendimiento auditivo de los pacientes diagnosticados con otoesclerosis avanzada que han sido sometidos a un implante coclear. Estos descubrimientos respaldan de manera contundente la eficacia de esta intervención en el tratamiento de la pérdida auditiva asociada con esta condición. Es importante destacar el papel fundamental que desempeña el implante coclear como una opción terapéutica viable y efectiva en estos casos, lo que subraya su relevancia en la mejora significativa de la calidad de vida de los pacientes afectados por otoesclerosis avanzada.

## Referencias

1. Semaan MT, Gehani NC, Tummala N, Coughlan C, Fares SA, Hsu DP et al. Cochlear implantation outcomes in patients with far advanced otosclerosis. *Am J Otolaryngol* [Internet]. 2012; 33 (5): 608-614. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2012.05.001>
2. House HP, Sheehy JL. Stapes surgery: selection of the patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 1961; 70 (4): 1062-1068. Available in: <http://dx.doi.org/10.1177/000348946107000411>
3. Rudic M, Keogh I, Wagner R, Wilkinson E, Kiros N, Ferrary E et al. The pathophysiology of otosclerosis: review of current research. *Hear Res* [Internet]. 2015; 330 (Pt A): 51-56. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2015.07.014>
4. Marshall AH, Fanning N, Symons S, Shipp D, Chen JM, Nedzelski JM. Cochlear implantation in cochlear otosclerosis. *Laryngoscope* [Internet]. 2005; 115 (10): 1728-1733. Available in: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlg.0000171052.34196.ef>
5. Burmeister J, Rathgeb S, Herzog J. Cochlear implantation in patients with otosclerosis of the otic capsule. *Am J Otolaryngol* [Internet]. 2017; 38 (5): 556-559. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2017.05.011>
6. Messineo D, Ralli M, Greco A, Di Stadio A. Double Ring in cochlear otosclerosis: a limit to cochlear implantation? The solution is the surgical approach. *Ear Nose Throat J*. 2021; 100 (3\_suppl): 235S-237S. doi: 10.1177/0145561319895601.
7. van Loon MC, Merkus P, Smit CF, Smits C, Witte BI, Hensen EF. Stapedotomy in cochlear implant candidates with far advanced otosclerosis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Otol Neurotol*. 2014; 35 (10): 1707-1714.
8. Calmels MN, Viana C, Wanna G, Marx M, James C, Deguine O et al. Very far-advanced otosclerosis: stapedotomy or cochlear implantation. *Acta Otolaryngol*. 2007; 127 (6): 574-578.
9. Lenarz T, Zwartekot JW, Stieger C, Schwab B, Mylanus EA, Caversaccio M et al. Multicenter study with a direct acoustic cochlear implant. *Otol Neurotol*. 2013; 34 (7): 1215-1225.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Financiamiento:** no se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

# Explorando algunas técnicas proteómicas: Western blot, Dot blot y electroforesis bidimensional complementada con espectrometría de masas

*Exploration of some proteomic techniques: Western blot, Dot blot and two-dimensional electrophoresis, complemented by mass spectrometry*

Ambar López-Macay,\* Delina Montes-Sánchez,† Juana Narváez-Morales,§  
Martín Salas-Paniagua,¶ Silvia Barrios-Aguilar,|| Yessica Zamudio-Cuevas,\*  
Javier Fernández-Torres,\* Karina Martínez\*

## Palabras clave:

proteína, Western blot, Dot blot, electroforesis bidimensional, inmunodetección, semicuantitativa.

## Keywords:

protein, Western blot, Dot blot, two-dimensional electrophoresis, immunodetection, semiquantitative.

## Resumen

El desarrollo de la proteómica en la biomedicina es crucial, ya que las proteínas son clave en funciones celulares, convirtiéndolas en moléculas indispensables en la investigación para lograr entender su papel biológico. Para ello, es necesario considerar tanto sus propiedades bioquímicas, como electrofísicas, para lograr su separación y determinación. Para estudiar la expresión proteica se realizan técnicas como Western blot (WB), Dot blot (DB) y electroforesis bidimensional, que permiten identificar su expresión, su intensidad y modificaciones postraduccionales importantes durante la actividad biológica. El WB se basa en la separación de proteínas de acuerdo con su carga y peso molecular (PM), y posterior transferencia a una membrana sólida para que un anticuerpo específico reconozca a la proteína de interés. Para el DB, no se requiere de una separación electroforética, sino que se colocan las muestras directamente sobre una membrana para estimar semicuantitativamente la concentración de proteína. Por último, está la electroforesis bidimensional en gel de poliacrilamida (2D-PAGE), que es capaz de separar más de 1,500 proteínas de una sola muestra de manera simultánea, además permite combinarla con diversos colorantes y otras técnicas como espectrometría de masas. Es importante señalar que estos métodos, además requieren medios particulares para identificar las proteínas de interés, como un marcador de PM, tinciones o anticuerpos acoplados a enzimas o fluoróforos. La aplicación de las técnicas proteómicas va desde el área de investigación básica, hasta la clínica, con el fin de detectar nuevos biomarcadores de interés biomédico. El objetivo de esta revisión es brindar un panorama general del fundamento de estas técnicas.

## Abstract

*The development of proteomics in biomedicine is crucial because proteins are key to cellular functions, making them essential molecules in research to understand their biological role. To do this, it is necessary to consider both their biochemical and electrophysical properties in order to achieve their separation and determination. To study the expression of proteins, techniques such as Western blot (WB), Dot blot (DB)*

**Citar como:** López-Macay A, Montes-Sánchez D, Narváez-Morales J, Salas-Paniagua M, Barrios-Aguilar S et al. Explorando algunas técnicas proteómicas: Western blot, Dot blot y electroforesis bidimensional complementada con espectrometría de masas. Invest Discapacidad. 2024; 10 (3): 187-202. <https://dx.doi.org/10.35366/118258>

\* Laboratorio de Líquido Sinovial, Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra».

† Laboratorio de Investigación Biomédica Básica en Estomatología, Licenciatura en Estomatología, Complejo Regional Sur, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

§ Laboratorio de Toxicología Renal, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional.



† Coordinación de la Licenciatura en Estomatología, Complejo Regional Sur, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

‡ Licenciatura en Biología, Universidad Autónoma de Sinaloa.

#### Correspondencia:

**Karina Martínez**

**E-mail:** karinabiologist@hotmail.com

Recibido: 8 de mayo de 2024

Aceptado: 30 de junio de 2024

and two-dimensional electrophoresis are used to identify their expression, intensity and important post-translational modifications during biological activity. WB is based on the separation of proteins according to their charge and molecular weight (MW) and their subsequent transfer to a solid membrane so that a specific antibody recognizes the protein of interest. DB does not require electrophoretic separation, but samples are applied directly to a membrane to provide a semiquantitative estimate of protein concentration. Finally, there is two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis (2D-PAGE), which can simultaneously separate more than 1,500 proteins from a single sample and can also be combined with different dyes and other techniques such as mass spectrometry (MS). It is important to note that these methods also require specific means of identifying the proteins of interest, such as a PM marker, stains or antibodies coupled to enzymes or fluorophores. The application of proteomic techniques ranges from basic research to the clinic, with the aim of discovering new biomarkers of biomedical interest. The aim of this review is to provide an overview of the rationale behind these techniques.

#### Abreviaturas:

2D-PAGE = electroforesis en gel bidimensional.

BCA = ensayo de ácido bicinónico.

BCTA = bromuro de cetiltrimetilamonio.

DB = Dot blot.

DTT = ditiotreitól.

HRP = peroxidasa de rábano.

MS = espectrometría de masas.

pI = punto isoeléctrico.

PM = peso molecular.

PVDF = polifluoruro de vinilideno.

RIPA = radioinmunoprecipitación.

SDS-PAGE = electroforesis en dodecilsulfato de sodio.

TEMED = tetrametiletilendiamina.

UV = ultravioleta.

WB = Western blot.

## INTRODUCCIÓN

Las proteínas son moléculas cruciales para los organismos, ya que son las efectoras del trabajo celular. Sus perfiles de expresión o cambios en los mismos, bajo determinadas condiciones fisiológicas o patológicas, permiten entender las interacciones que establecen en una célula. Así surge la definición de proteoma como el conjunto completo de proteínas expresadas en un organismo, considerando todas las proteínas funcionales que una célula puede producir a partir de su genoma. El análisis sistemático de las proteínas expresadas se denomina proteómica, que incluye la interacción entre proteínas, modificaciones postraduccionales, funciones y localización.

En la actualidad, se han adoptado diversos enfoques para evaluar proteomas, al menos a nivel de composición. Sin embargo, algunos enfoques están limitados, ya que sólo evalúan modificaciones postraduccionales como fosforilaciones, acetilaciones o glicosilaciones. Por ello, hoy en día se emplean diversas técnicas como Western blot (WB), Dot blot (DB) y electroforesis en gel bidimensional (2D-PAGE) para identificar y caracterizar diversos microorganismos, tanto patógenos como no patógenos. Esto

permite entender los mecanismos fisiológicos, como la diferenciación celular, y patológicos, facilitando el descubrimiento de biomarcadores de enfermedades como el cáncer, el desarrollo de fármacos, el control de pureza, la purificación de proteínas a microescala y la caracterización de productos.<sup>1-3</sup>

WB y DB son técnicas que permiten identificar componentes de mezclas complejas en una gran variedad de muestras, implicando la transferencia de las proteínas a una membrana para que, con el uso de anticuerpos, se logren identificar antígenos específicos de las proteínas de interés. La 2D-PAGE acoplada a espectrometría de masas (MS) se considera el estándar de oro para un análisis más detallado de la abundancia de las proteínas reguladas diferencialmente. La 2D-PAGE utiliza la separación, detección y cuantificación relativa de especies de proteínas, mientras que la MS proporciona información sobre las secuencias de péptidos, que se organizan de acuerdo con procedimientos bioinformáticos para identificar las especies de proteínas representadas diferencialmente.<sup>3,4</sup> Así, los estudios de proteómica proporcionan una representación dinámica de especies de proteínas, ya sea sobreexpresadas o disminuidas, así como una comprensión de diversas señalizaciones moleculares y reacciones bioquímicas que ocurren en las células.<sup>4,5</sup> Estos análisis proteómicos son de gran utilidad en estudios que evalúan procesos de señalización, así como en el diagnóstico sérico de la presencia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y en la evaluación de la respuesta de fármacos en células tumorales. Además, permiten un análisis detallado de bacterias como *Helicobacter pylori*, creando una base de datos clínicamente relevante en enfermedades gástricas como la gastritis crónica o la úlcera abdominal, y apoyan en el diagnóstico clínico de enfermedades parasitarias y fúngicas, incluyendo la equinocosis, toxoplasmosis y aspergilosis.<sup>6</sup>

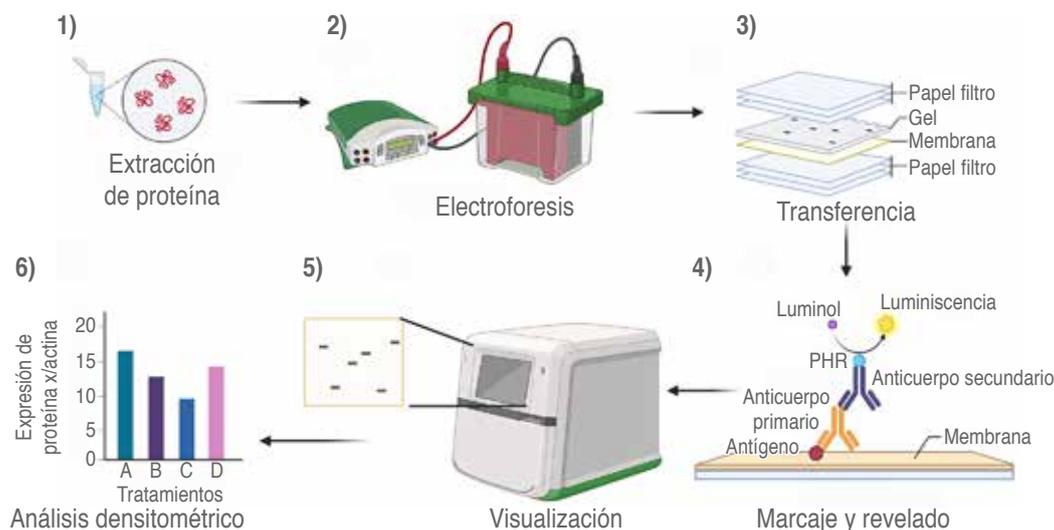
## WESTERN BLOT

La técnica de Western blot (WB) fue introducida por Towbin en 1979 y desde entonces es la técnica más común empleada en los laboratorios que realizan inmunodetección y cuantificación de proteínas en homogenados celulares complejos.<sup>7,8</sup> Esta técnica se caracteriza por detectar cambios postraduccionales de las proteínas y los resultados que brinda son semicuantitativos.<sup>8,9</sup> Además, comprende varios pasos que implican la extracción de las proteínas a través de lisados de tejido o células; la separación de proteínas por tamaño a partir de un gel de poliacrilamida mediante electroforesis en dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE, por siglas en inglés); la posterior transferencia a membranas de nitrocelulosa y polifluoruro de vinilideno (PVDF); seguido del bloqueo de membrana para evitar que el anticuerpo se una a sitios inespecíficos y por último la incubación con anticuerpos específicos para su posterior detección mediante colorimetría, quimioluminiscencia o fluorescencia, que refleja la unión del antígeno con el anticuerpo, seguido de la evaluación densitométrica de bandas empleando un *software* (Figura 1).<sup>9</sup>

Cabe señalar que en las últimas tres décadas se han desarrollado medios y sistemas que proporcionan imágenes de mejor calidad brindando una detección y cuantificación precisa y exacta de proteínas de baja y alta expresión.<sup>8</sup> Vale la pena mencionar que las proteínas pueden variar significativamente su expresión, estabilidad y conformación, bajo diferentes condiciones experimentales y amortiguadores de extracción; por tal razón, es importante que se manejen de manera cuidadosa para evitar la contaminación del homogenado. Además, controlar diferentes variables como el tiempo, temperatura de incubación, recolección y mantenimiento de las muestras, y por supuesto, el diseño del ensayo, para garantizar plenamente las diferencias entre los casos y los controles.<sup>8,9</sup>

### Extracción proteica

La preparación de la muestra es un factor importante para obtener resultados confiables, es por ello que, en la extracción de proteínas totales, es fundamental conocer el tipo de amortiguador que se puede emplear para evitar obtener lisados inespecíficos de restos celulares o tisulares, grasas, agregados hidrofóbicos



**Figura 1:** Etapas de la técnica de Western blot. **1)** Extracción de proteína total a partir células o tejidos. **2)** Separación de proteínas a través de electroforesis de acuerdo con su peso molecular (2D-PAGE). **3)** Transferencia de proteínas del gel de poliacrilamida a una membrana ya sea nitrocelulosa o PVDF. **4)** Marcaje con los anticuerpos primarios específicos y anticuerpos secundarios acoplados a enzimas para su revelado incubado con un sustrato (luminol). **5)** La visualización de la reacción química en la membrana se realiza a través de un equipo de fotodocumentación o una placa radiográfica. **6)** Realizar un análisis densitométrico, que toma en cuenta el número de píxeles de las bandas de interés graficándolo como la expresión de la proteína.

de proteínas, ácidos nucleicos y proteasas que puedan afectar de forma negativa este proceso.<sup>8,9</sup>

El amortiguador de lisis debe facilitar la solubilización adecuada de las proteínas y prevenir la degradación proteolítica para obtener altas cantidades de proteínas blanco.<sup>6</sup> Se ha indicado que la calidad de la proteína detectada depende del protocolo de preparación, por ejemplo, algunos amortiguadores de lisis dan como resultado una extracción incompleta de ciertas proteínas como las de membrana, las subunidades del proteasoma y las proteínas ribosómicas. Los tejidos son más complejos que las células cultivadas, ya que requieren más disgregación mecánica que las células cultivadas.<sup>10</sup>

Para lograr un rendimiento mayor de proteínas que se expresan en bajos niveles, se realiza una sonicación adicional de las muestras para alterar las membranas celulares. La sonicación emplea ondas sonoras de alta frecuencia creadas por una onda que se agranda y contrae rápidamente a altas frecuencias. Estas ondas sonoras pueden alterar la mayoría de las células y tejidos sólidos en segundos, ya que generan una gran cantidad de calor, por lo cual es importante que este procedimiento se lleve a cabo en frío y usando varias ráfagas cortas de 10 a 30 segundos.<sup>6</sup>

En cuanto a los amortiguadores de lisis, éstos varían en su composición de acuerdo con su capacidad de solubilizar proteínas, teniendo efectos sobre la calidad de las proteínas y sitios de reconocimiento antigénico; de esta manera, deben de mantener a las proteínas en su forma funcional y activa para su análisis posterior.<sup>6</sup>

Los amortiguadores de lisis contienen sales para equilibrar la acidez/alcalinidad u osmolaridad del lisado; además, contienen detergentes para disolver la membrana celular y con ello las proteínas que se encuentran adentro de la célula. Cabe señalar que estas proteínas son hidrofóbicas, es decir, no se disuelven en agua, de tal manera que son difíciles de solubilizar. Hoy en día existen diferentes amortiguadores de lisis comerciales; sin embargo, es importante considerar si un amortiguador de lisis específico es el correcto para obtener las proteínas de interés de las células o los tejidos, en especial cuando se usa un agente desnaturizante y el detergente adecuado como el SDS-PAGE, el desoxicolato o bromuro de cetiltrimetilamonio (BCTA). Este tipo de detergentes tienen la capacidad de desnaturizar las proteínas a diferencia de los detergentes no-iónicos o zwitteriónicos como el Tritón X-100 que lisan sin llegar a la descomposición de complejos

proteicos. Otro detergente zwitteriónico de interés es el 3 [(3 colamidopropil) dimetilamonio]-1 propano-sulfonato, el cual no afecta la carga neta o la carga de la proteína solubilizada.<sup>10-12</sup>

Uno de los amortiguadores más utilizados por su eficacia para solubilizar proteínas es el del ensayo de radioinmunoprecipitación (RIPA), el cual ha sido ampliamente empleado para la extracción de proteínas de varios tejidos, incluyendo el músculo liso uterino, para detectar proteínas de choque térmico (HSPs, por sus siglas en inglés), cuyo tamaño varía de 12 a 43 kDa. Otro amortiguador reportado para la extracción de la proteína de choque térmico HSPB6 de músculo liso, está hecho de urea/tiourea. De esta manera, las condiciones de mayor eficacia para comprobar la utilidad de la lisis con RIPA o con urea/tiourea para la extracción de proteínas son: RIPA con Tris-HCl 50 mM, pH 7.5, NaCl 150 mM, Tritón X-100 a 1%, desoxicolato de sodio a 0.5%, SDS-PAGE a 0.1%, EDTA 5 mM e inhibidores comerciales de proteasas y fosfatasa. El amortiguador no utilizado debe congelarse a  $-20^{\circ}\text{C}$  para uso futuro; como ocurre con casi todos los amortiguadores de lisis, además deben estar perfectamente disueltos los componentes en el tampón antes de su uso, ya que el almacenamiento en el congelador puede provocar la precipitación de algunos componentes como el SDS-PAGE. Es importante señalar que debe emplearse el SDS-PAGE de un solo fabricante, ya que el patrón de migración de las proteínas puede cambiar.<sup>11</sup>

En relación al amortiguador de urea/tiourea, este contiene urea 7M, tiourea 2M y CHAPS (p/v) en Tris-HCl 30 mM (pH 8.5) e inhibidores de proteasa libre de EDTA e inhibidor de fosfatasa comercial; posteriormente, se almacena el amortiguador en porciones de 1 mL a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Es recomendable prepararlo en el momento que vaya a emplearse. Una consideración importante es que una vez que el amortiguador se ha descongelado, no se debe volver a congelar.<sup>11,12</sup>

### Quantificación proteica

Una vez que se obtiene el lisado celular, es importante determinar la concentración de proteínas para asegurar una carga homogénea en cada pozo de un gel, y así lograr comparar los tratamientos con respecto a un grupo control. Los métodos de cuantificación de proteínas empleados son: Bradford, el ensayo de ácido bicinconónico (BCA, por sus siglas en inglés) el de Lowry y por espectrofotometría UV. La selección de estos métodos se basa en su capacidad para de-

tecar la concentración de proteína, la presencia de componentes interferentes en la muestra, el tiempo y la facilidad de realización, así como su compatibilidad con técnicas de análisis posteriores.<sup>11</sup>

### Espectrofotometría UV

La espectrofotometría ultravioleta (UV) es el método más común y simple para determinar la concentración de proteínas, a través de la absorbancia de la solución de las proteínas en un rango de UV, específicamente a una longitud de onda de 280 nm. La mayoría de los aminoácidos, excepto la prolina, tienen una cadena lateral específica. Los aminoácidos tirosina, fenilalanina y triptófano tienen cadenas laterales aromáticas, las cuales tienen una fuerte propiedad de absorción en el rango UV. Como resultado, las proteínas y los péptidos absorben la luz UV en función de las cantidades de estos aminoácidos específicos.<sup>11</sup>

### Métodos colorimétricos

Los ensayos que emplean colorantes para la determinación de proteínas, reaccionan con las aminas primarias, es decir, con el extremo N y la cadena lateral de los residuos de lisina de las proteínas que da un color púrpura. Se han desarrollado varios reactivos que interactúan con las proteínas para generar un color que es medido en la longitud de onda de luz adecuada. La reacción del colorante con la solución de proteína será proporcional a la cantidad de proteína y eso se determina al compararla con una curva estándar que tiene concentraciones conocidas de una proteína de referencia purificada.<sup>11</sup>

El primer método consiste en la reacción de proteínas con iones de  $\text{Cu}^{2+}$  en un medio alcalino en presencia de un agente que detecta iones  $\text{Cu}^+$  con una alta sensibilidad, conocido como BCA. Se ha informado que la estructura molecular de la proteína y tres péptidos específicos (cisteína, triptófano y tirosina) son responsables del cambio de color en las muestras a un tono púrpura que se puede detectar a una longitud de onda de 562 nm. El método de Lowry se caracteriza por el uso del reactivo de Folin-Ciocalteu y cobre y se detecta en una longitud de onda de 750 nm. Sin embargo, sustancias comunes como  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{NH}_4^+$ , EDTA, Tris, carbohidratos y agentes reductores, obstaculizan el método.<sup>11,12</sup> Otro método colorimétrico es el de Bradford, el cual es rápido y muy sensible, ya que se basa en el cambio de absorbancia máxima del colorante de azul

Coomassie brillante G250 de 465 a 595 nm después de unirse a proteínas desnaturalizadas.<sup>12,13</sup>

### Preparación de la muestra y electroforesis

Una vez que se ha cuantificado la proteína se procede a su desnaturalización, casi siempre la electroforesis de las proteínas se realiza en condiciones desnaturalizantes para asegurar su disociación en polipéptidos individuales y reducir la agregación para ello, se utiliza un tratamiento térmico en un rango de temperatura entre 70 a 95 °C y un amortiguador de carga que proporciona peso, densidad y color a la muestra para permitir que la muestra se cargue en el pozo y evitar cualquier fuga. Este amortiguador de carga contiene 62.5 mm de Tris-HCl a un pH de 6.8, 2% SDS-PAGE, 10% glicerol, 100 mm de ditioneitol (DTT) y 0.01% azul de bromofenol. Entre estos componentes, el DTT o el  $\beta$ -mercaptoetanol se consideran agentes reductores porque rompen los enlaces de disulfuro. Por otro lado, el SDS-PAGE permite la desnaturalización de las proteínas en una estructura primaria y las cubre con una carga negativa, lo que favorece la separación de las proteínas en función de su peso molecular (PM). Además, es importante resaltar que las condiciones de reducción y desnaturalización permiten que el anticuerpo se una al sitio específico de la proteína de interés.<sup>11,12,14</sup> Una vez desnaturalizadas las proteínas a polipéptidos, éstos se unen a las moléculas de SDS-PAGE, independientemente de su secuencia, pero proporcionalmente a su PM, quedando cargados negativamente, facilitando la migración hacia el ánodo al aplicarle voltaje. La migración en el gel dependerá de su tamaño, las proteínas más pequeñas viajan con mayor facilidad y velocidad que las más grandes.<sup>14</sup>

Frecuentemente la electroforesis se realiza en un sistema de amortiguador discontinuo, el cual fue introducido en 1970 por Laemmli.<sup>15</sup> Se caracteriza por emplear dos tipos de geles elaborados con amortiguadores de diferente fuerza iónica; un gel concentrador elaborado con el amortiguador de Tris-HCl 0.5M, pH 6.8 y acrilamida a 4%, que concentra la muestra evitando la movilidad de los complejos del péptido con el SDS-PAGE a su propia velocidad, hasta que migren al gel separador elaborado con Tris-HCl 1.5M, pH 8.8, donde el porcentaje de acrilamida varía de 10 a 20% para que las muestras se separen de acuerdo con su tamaño. El poro pequeño es óptimo para separar las proteínas de bajo PM (menos de 50 kDa), para proteínas de mayor PM (superior a 100 kDa)

se recomiendan geles de poro más grande, es decir, con un porcentaje de acrilamida < 10%. Además, es importante señalar que para la elaboración de los geles se requiere la adición de persulfato de amonio y tetrametiletilendiamina (TEMED), la cual genera radicales libres que aceleran la polimerización de la acrilamida.<sup>12,14,15</sup>

### Transferencia y membranas de nitrocelulosa y PVDF

Una vez separadas las proteínas, se transfieren a un soporte sólido utilizando el mismo principio de SDS-PAGE, en donde las proteínas cargadas negativamente en el gel se transfieren a la membrana al aplicarle una corriente eléctrica lateral. Sin embargo, a partir de ese principio, se han descrito diversos métodos como es el de la electroelución en el que se incluyen la transferencia húmeda y semiseca.<sup>16,17</sup> Es importante señalar que los dos sistemas de transferencia se caracterizan por el contacto directo entre el gel y la membrana para asegurar una imagen de espejo. Sin embargo, en el sistema húmedo se requiere mayor volumen de amortiguador de transferencia y una exposición más prolongada a temperaturas más bajas (2-12 horas a 4 °C) para reducir el calor producido por los electrodos, esto se logra envolviendo en bolsas de hielo el tanque o colocándolo en una habitación fría. En contraste, el sistema semiseco se realiza en menor tiempo (7-30 min a temperatura ambiente) y con menor volumen de amortiguador, ya que se cambiaron los soportes de plástico por planchas o electrodos metálicos. Este sistema es especialmente adecuado para las proteínas de un peso < 10 a > 55 kDa en contraste al sistema húmedo, que es ideal para proteína de un peso > 100 kDa.<sup>12,16-18</sup>

En ambos sistemas de transferencia se recomienda el uso de diferentes amortiguadores, como el de Tris-glicina en un rango de varias concentraciones a un pH de 8.3-9.2 y SDS-PAGE (0.025-0.1%), con o sin metanol al 20%, amortiguador de bicarbonato a un pH de 9.9, SDS-PAGE (0.025-0.1%) y TBE 1x (Tris-borato 90 mM, EDTA 1 mM). El amortiguador de Tris-glicina, pH 8.3, contiene SDS-PAGE a 0.1% con metanol a 20%, es el amortiguador empleado con más frecuencia y denominado como amortiguador de Towbin. Una consideración importante es que el metanol cumple dos funciones principales: desencadenar la disociación de SDS-PAGE a la proteína, y mejorar drásticamente la adsorción de proteínas en las membranas en presencia de SDS-PAGE.<sup>12,18</sup> Es relevante señalar que una transferencia efectiva de proteínas depende en gran

medida del porcentaje de acrilamida en el gel, PM de las proteínas y el tipo de membrana empleada.<sup>17</sup>

Las proteínas normalmente se transfieren a membranas de nitrocelulosa o disulfuro de polivinilo PVDF, para ser detectadas mediante técnicas colorimétricas, de quimioluminiscencia o fluorescencia.<sup>11</sup> Las características en común de estas membranas son su alta capacidad de unión a las proteínas transferidas, que pueden almacenarse a corto y largo plazo, y que presentan poca interferencia.<sup>17,19</sup> Sin embargo, se ha comparado la capacidad de ambas membranas, encontrando que el porcentaje de unión de la proteína es mayor en membranas de PVDF en contraste a las de nitrocelulosa.<sup>19,20</sup>

### Membranas de nitrocelulosa y PVDF

La nitrocelulosa es el soporte más adaptable para la transferencia de proteínas, glicoproteínas o ácidos nucleicos. El tamaño del poro es de 0.45  $\mu\text{m}$ . Además, tiene una alta capacidad de unión con la proteína, facilidad de almacenamiento de moléculas inmovilizadas a corto y largo plazo, así como reproducibilidad.<sup>11,12</sup>

En el proceso de transferencia, la membrana debe ser porosa para que pueda saturarse con amortiguador y permita por convección el paso uniforme de calor y del amortiguador de electrotransferencia. Estudios han sugerido que la interacción entre la membrana y la proteína es no covalente e hidrofóbica, dado que la mayoría de las proteínas tiene valores de pH superiores a 7, además de presentar una carga negativa; sin embargo, pueden unirse de manera eficiente a las membranas de nitrocelulosa a pesar de que estas últimas están cargadas negativamente. Además, otra característica de estas membranas es que, en altas concentraciones de sales, pero bajas de metanol, aumentan la eficiencia de inmovilización. Se puede teñir con diversos colorantes como el negro amido, negro azulado de anilina, rojo Ponceau S, verde rápido y azul de toluidina. En particular la tinción de negro amido puede detectar de manera fácil una concentración de 25 ng de albúmina sérica bovina, con una tinción de fondo aceptable, en contraste con el azul brillante de Coomassie que tiene una mayor tinción de fondo; por último, el rojo Ponceau S ofrece un patrón muy limpio, pero ligeramente menos sensible que el negro amido.<sup>11</sup>

La membrana de PVDF, a diferencia de las de nitrocelulosa, es más fuerte y proporciona mayor unión a las proteínas; pueden presentar dos tamaños de poro, uno de 0.22  $\mu\text{m}$  y otro de 0.45  $\mu\text{m}$ . Además, estas membranas deben, previo a usarse, humedecerse

en metanol o etanol debido a su naturaleza altamente hidrofóbica.<sup>12</sup> Las proteínas transferidas a este tipo de membranas se retienen bien en la superficie durante todo el proceso de inmunodetección a través de una combinación del dipolo e interacciones hidrofóbicas, teniendo una capacidad de unión a las proteínas de  $170 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ .<sup>11</sup> Puede teñirse con negro amido tinta china y azul de Coomassie, con el fin de visualizar las proteínas y conocer el grado de transferencia.<sup>11,21</sup>

La tinción con negro amido se caracteriza por teñir en color azul oscuro las proteínas mayores a 50 ng/banda sobre el fondo azul claro, su sensibilidad es similar a la de azul de Coomassie, pero tiñe de manera más rápida; cabe señalar que el azul de Coomassie no se puede emplear en membranas de nitrocelulosa puesto que su alta concentración de disolventes puede afectarla.<sup>21</sup>

En relación con el rojo Ponceau S, éste es menos sensible ya que detecta bandas con una concentración de proteínas mayor a 200 ng por banda y se presentan como bandas rojas sobre un fondo rosa. La ventaja de esta tinción es que es simple, rápida y fácilmente reversible, es decir que puede removerse con varios lavados con agua.<sup>21</sup>

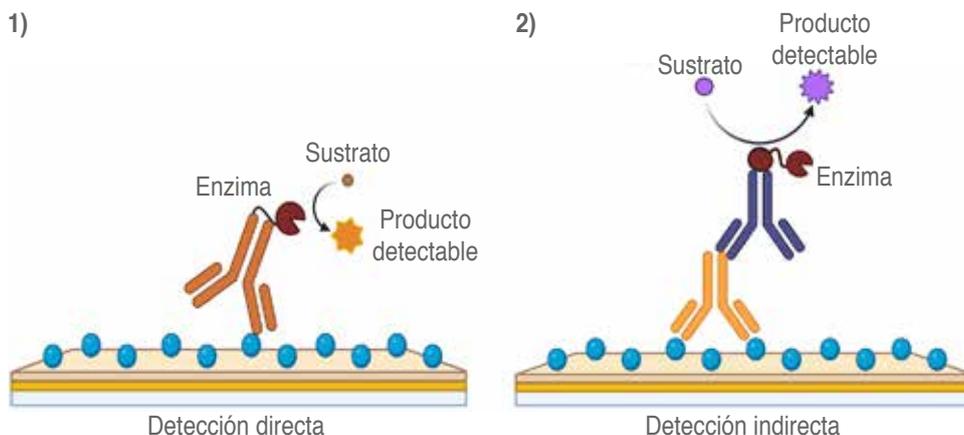
La tinta china detecta proteínas a una concentración mayor a 5 ng por banda y las bandas se detectan en color negro sobre un fondo gris. Su sensibilidad puede mejorarse con tratamiento alcalino de la membrana con un 1% de KOH seguido de varios lavados con PBS.<sup>21</sup>

## Inmunodetección

Una vez que las proteínas se retienen en la fase sólida (membrana), los sitios vacíos y no específicos de la membrana deben bloquearse. El bloqueo implica

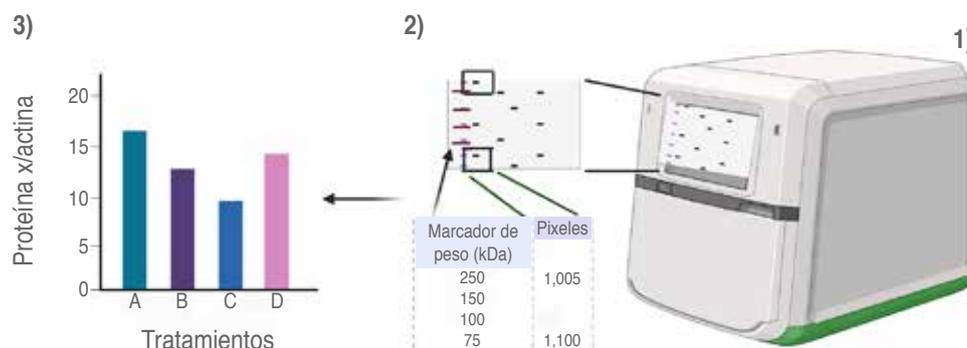
la incubación con agentes que contienen una alta concentración de proteínas inespecíficas en PBS Tween-20 que puedan unirse a los sitios donde no hay proteína de interés en la membrana, evitando así la unión inespecífica del anticuerpo, esto reduce el ruido de fondo porque el anticuerpo añadido sólo puede unirse a los sitios de las proteínas de interés.<sup>12,18</sup> Algunos agentes bloqueantes que contienen proteínas, contemplan al suero de ternera, de caballo o fetal bovino y Tween-20 (detergente). Sin embargo, los detergentes no iónicos deben usarse con precaución, ya que pueden solubilizar las proteínas transferidas a la membrana. No obstante, la leche desnatada y la albúmina de suero bovino (BSA, por sus siglas en inglés) son los más empleados. La leche desnatada tiene una función insuficiente en el análisis de proteínas fosforiladas porque contiene caseína, una fosfoproteína que puede competir por el sitio de unión del anticuerpo, reduciendo así la intensidad de una señal no específica. El tiempo de incubación del bloqueo es de 3 horas con leche desnatada en PBS Tween a 10% o toda la noche, cuando el porcentaje es de 5%. Si se emplea BSA a 5% el bloqueo es de una hora.<sup>12,18</sup>

Una vez bloqueadas las membranas, se incuban con el anticuerpo primario específico de la proteína de interés. Se emplean dos tipos de anticuerpos, los policlonales que reconocen varias regiones o epítomos del antígeno, y los anticuerpos monoclonales que son más específicos al reconocer una sola región o epítopo del antígeno.<sup>12</sup> Además, es importante mencionar que, de acuerdo al tipo de anticuerpo empleado, es el tipo de detección directa o indirecta; es decir, cuando se emplea un anticuerpo primario acoplado o conjugado a un agente revelador como una enzima, la detección es directa porque no es necesario incubarlo con un



**Figura 2:**

Tipos de detección antigénica. 1) Detección directa en la que el anticuerpo primario se encuentra conjugado a una enzima o fluoróforo. 2) Detección indirecta en la que se emplea un anticuerpo secundario acoplado a una enzima o fluoróforo.



**Figura 3:** Detección por quimioluminiscencia. 1) Detección de la quimioluminiscencia a través de un sistema de fotodocumentación con cámara digital. 2) Análisis densitométrico de cada banda detectada con un *software* especializado. 3) Gráfico del análisis densitométrico, determinado como la expresión de la proteína de interés.

anticuerpo secundario. Una detección indirecta se da de manera frecuente porque el anticuerpo primario no se encuentra acoplado o conjugado, de tal manera que se requiere de una incubación posterior con un anticuerpo secundario que se encuentra conjugado a fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano (HRP, por sus siglas en inglés) o fluoróforos específicos (Figura 2).

Los anticuerpos secundarios se unen a los anticuerpos primarios en la parte que no está unida al antígeno o fracción cristalizante y se seleccionan dependiendo de la especie en la que se encuentre hecho el anticuerpo primario. La incubación con los anticuerpos primarios y secundarios se realiza con diluciones adecuadas típicamente para anticuerpos monoclonales y secundarios, hechos en cabra o conejo con un rango de dilución de 1:30,000 a 1:120,000; y para anticuerpos no monoclonales, las diluciones pueden ser más bajas. Es importante señalar que se deben realizar varios lavados de 5 minutos cada uno con PBS Tween entre el anticuerpo primario y el secundario, así como dos lavados de 5 minutos con PBS Tween y dos más de PBS posterior a la incubación del anticuerpo secundario para así poder revelar las membranas, ya sea por método colorimétrico, quimioluminiscente o fluorescente, mediante una cámara o dispositivo de imágenes o placas radiográficas.<sup>12,16,18</sup>

El método colorimétrico o cromogénico, es quizá el más simple y rentable ya que emplea un anticuerpo secundario que ha sido conjugado previamente con HRP o fosfatasa alcalina (140 kDa). La reacción de la enzima con el sustrato produce productos coloreados insolubles que precipitan en la membrana. Los sustratos como el TMB (3,3',5,5'-tetrametilbencidina), 4-CN (4-cloro-1-naftol), DAB (3,3'-tetrahidrocloruro de diaminobencidina) se utilizan con HRP; por ejemplo,

HRP oxida a la DAB generando un color marrón. Sustratos para la fosfatasa alcalina consideran al BCIP (5-bromo-4-cloro-3'-indolilfosfato-p-toluidina-sal) y NBT (cloruro de nitro-azul de tetrazolio) y se produce un precipitado negro-púrpura insoluble. La cantidad de colorante convertido es proporcional a la cantidad de la proteína en la muestra. La cuantificación se puede realizar escaneando la transferencia con un fotodocumentador o con un escáner estándar y analizando la intensidad de la tinción de la banca a través de un *software* que se encuentre en el fotodocumentador o a través de un *software* disponible gratuitamente como NIH Image J (<https://imagej.net/ij/>).<sup>16,22</sup>

A medida que avanza la investigación de proteínas, el uso de la HRP (40 kDa) se ha hecho más frecuente debido a su estabilidad y tamaño más pequeño en contraste a la fosfatasa alcalina, lo que permite conjugar más anticuerpos. Además, los sustratos quimioluminiscentes para HRP han permitido mayor sensibilidad.<sup>22</sup>

El método de detección quimioluminiscente emplea anticuerpos secundarios conjugados a HRP. En presencia de la enzima HRP y peróxido de hidrógeno, el luminol se oxida, formando un producto denominado 3-aminoftalato que libera energía en forma de luz que se captura en una película radiográfica o en forma digital utilizando una cámara digital para identificar la proteína de interés. Dentro de los sustratos más populares para este método, está el luminol. La sensibilidad de este método depende de la linealidad de detección, que por lo general está presente en cargas menores a 5 µg. Se considera un método de inmunodetección semicuantitativo, debido a que el punto de saturación en la señal es un factor importante para determinar las diferencias en los niveles de expresión de las muestras y podría dar lugar a mediciones inexactas. Además, es

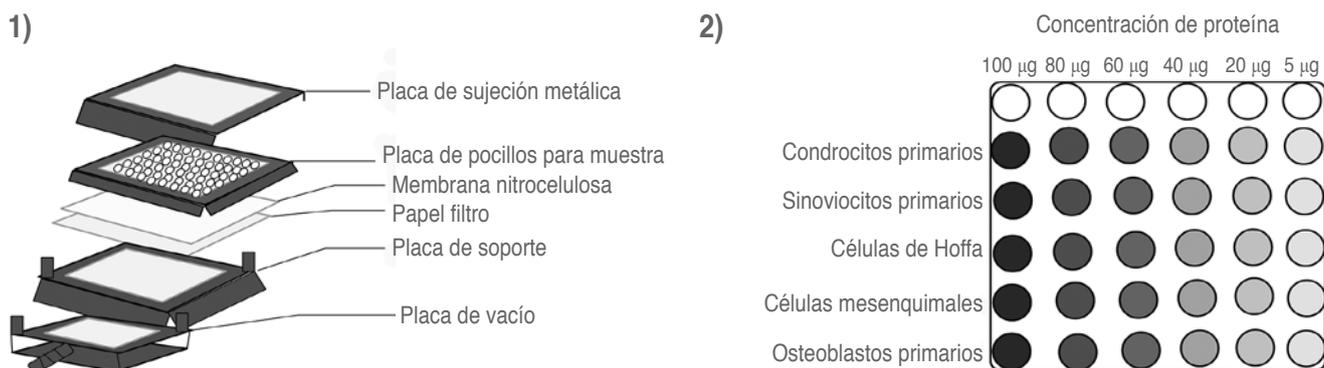
importante señalar que a pesar de que la actividad de la HRP continúe mientras el sustrato esté disponible, es posible que la HRP se inactive por la exposición prolongada al sustrato, ya que los radicales libres generados durante la reacción de oxidación pueden unirse a la HRP; además, los radicales libres pueden también dañar el antígeno, anticuerpo y membrana impidiendo su eficiencia. Para finalizar, en este método, la imagen capturada permite la cuantificación en píxeles de cada banda, tanto de la proteína de interés como de la proteína constitutiva (actina) que se obtiene mediante un análisis densitométrico empleando el *software* de análisis incluido en los sistemas digitales. Después se realiza una normalización dividiendo los píxeles de la proteína de interés entre los píxeles de la actina. El resultado de este cociente se grafica para visualizar los cambios en la expresión proteica (Figura 3).<sup>12,22</sup>

Por último, el método de inmunodetección fluorescente, se realiza cuando hay dos proteínas de interés y se requiere de alta sensibilidad. Para la detección de éste, es necesario utilizar anticuerpos secundarios acoplados a un marcador fluorescente o fluoróforo, cuyos enlaces químicos se excitan al absorber un fotón de una longitud de onda que hace que emitan luz a una distancia más larga, creando una señal de detección lineal. También, es importante señalar que en este método deben emplearse membranas de fluorescencia o tratadas, porque los polímeros de las membranas autofluorescen en el rango visible del espectro, lo que puede interferir con la detección. Además de emplear fluoróforos con espectros de emisión de excitación que no se superponga, son fundamentales para la

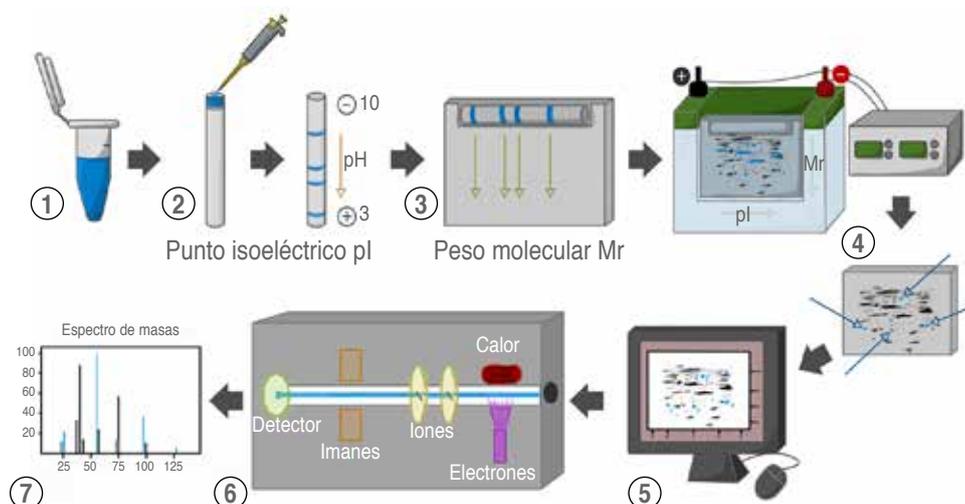
identificación de las proteínas de interés. Un ejemplo de estos son los DyLight 3 de Thermo Scientific que consideran los de 549 y 649 nm o los fluoróforos cercanos al infrarrojo como los DyLight 680 y 800. Estos últimos son particularmente útiles porque las proteínas y los polímeros de la membrana tiene menos autofluorescencia dentro de estos rangos espectrales, dando como resultado menor fondo y mayor sensibilidad.<sup>12,22</sup>

Para detectar estas señales es necesario un equipo que cuente con una cámara digital con filtros de diferentes longitudes de onda que detecten la luz emitida. Las imágenes capturadas se analizan con el mismo principio de las imágenes capturadas por quimioluminiscencia. Sin embargo, el resultado es cuantitativo debido a la estabilidad de la señal, a diferencia del método de inmunodetección por quimioluminiscencia.<sup>12,22</sup>

Una vez descrita esta técnica, es importante enfatizar que a lo largo de los años ha sido considerada el estándar de oro para la determinación de proteínas. Sin embargo, ha ido implementando cambios con la finalidad de tener mayor sensibilidad, especificidad y eficiencia para obtener resultados. Esto la convierte en una herramienta importante tanto en la investigación biomédica, para estudiar la expresión de proteínas específicas en diversas condiciones fisiológicas y patológicas, como en el ámbito clínico. Se utiliza para el diagnóstico de enfermedades como el VIH y la identificación de marcadores tumorales. Es relevante señalar que puede complementarse con otras técnicas proteómicas, como el Dot blot, en especial para determinar la especificidad antigénica de anticuerpos.



**Figura 4:** Equipo Minifold y Dot blot. 1) Equipo de filtración acoplada a una placa de vacío para el flujo de la muestra a la membrana de nitrocelulosa. 2) Imagen de un Dot blot que muestra puntos discretos y uniformes, con diferentes concentraciones de proteína en cinco líneas celulares.



**Figura 5:** Etapas del análisis bidimensional. **1)** Preparación de la muestra obtenida de células, tejido o bacterias. **2)** Isoelectroenfoco (pI) por tubos capilares (primera dimensión). **3)** Segunda dimensión, separación por peso molecular (Mr). **4)** Tinción u observación de las proteínas. **5)** Digitalización de los patrones proteicos y análisis bioinformático especializado. **6)** Espectrometría de masas. **7)** Espectro de masas para identificación de proteínas cruciales.

## DOT BLOT

El Dot blot es una técnica de biología molecular útil para detectar, analizar e identificar biomoléculas sin separación por cromatografía; fue desarrollada en 1982, basada en técnicas previas como Northern y Southern blot (detección por sondas de ácidos nucleicos) y Western blot (detección con anticuerpos).<sup>23</sup> El DB, en relación con las proteínas, es considerado un método simple para determinar la presencia y la cantidad de una proteína antigénica, a gran escala para la búsqueda de marcadores proteicos en áreas como bacteriología, inmunología e investigación epidemiológica, demostrándolo a través de una reacción anticuerpo-antígeno.<sup>24,25</sup>

El DB hoy en día se emplea de acuerdo las especificaciones de las proteínas, como su solubilidad, ya que algunos estudios la han empleado en sustitución de una ELISA. Además, esta técnica es muy similar al WB, porque considera las condiciones de los anticuerpos como las diluciones y los tiempos de incubación. La especificidad del anticuerpo en el DB se garantiza posterior a una validación por Western blot.<sup>24</sup>

El principio de este método, al igual que el Western blot, se basa en el reconocimiento antigénico empleando en promedio una concentración de 15  $\mu\text{g}$  de proteína total, la cual se deposita en una membrana de nitrocelulosa, mediante un sistema de filtración/incu-

bación de 96 pozos, que elimina el flujo transversal de reactivos a través de la fase sólida, formando puntos discretos y uniformes para facilitar el aislamiento y la cuantificación de los resultados (Minifold I) (Figura 4).<sup>24</sup>

Otra importante participación de esta técnica, es que se ha empleado como alternativa para la cuantificación de proteínas mediante la tinción con rojo Ponceau S, un método simple, rápido, económico y más confiable que el ensayo de ácido bicinonínico, con muestras biológicas lisadas con el amortiguador RIPA.<sup>26</sup> Además, se ha empleado para determinar la identidad antigénica de vacunas conjugadas dirigidas a *Streptococcus pneumoniae* y así evitar el uso de resonancia magnética.<sup>27</sup> De tal manera que el DB resulta una técnica proteómica importante para complementar otras técnicas moleculares. Otra técnica proteómica importante es la electroforesis bidimensional en geles de poliacrilamida, la cual es considerada el mejor método conocido para llevar a cabo el análisis proteómico de una muestra biológica.

## ELECTROFORESIS BIDIMENSIONAL

La técnica de la electroforesis bidimensional, es considerada la más resolutive, ya que permite aislar e identificar proteínas intactas de longitud completa (alrededor de 5,000 proteínas) mediante una doble separación en un gel 2D-PAGE con base en dos características, su punto isoeléctrico (pI) y su PM.<sup>28</sup>

Puede también combinarse con diversos colorantes, así como con el uso de anticuerpos y otras técnicas de investigación como el WB que, junto con sistemas sofisticados computacionales, permiten un análisis minucioso y detallado que brinda una identificación de modificaciones postraduccionales e isoformas de proteínas a partir de una muestra biológica.<sup>29</sup>

Esta técnica comprende varias etapas, desde la preparación de la muestra, el isoelectroenfoque o primera dimensión, la etapa de equilibrio, la separación en segunda dimensión, seguido de la tinción para la observación de las proteínas, la digitalización de los patrones proteicos, análisis bioinformático especializado e identificación de proteínas cruciales por espectrometría de masas (*Figura 5*).

### Isoelectroenfoque (primera dimensión)

La base del isoelectroenfoque es el pI que considera las diferencias de cargas eléctricas que presentan las proteínas. El pI es definido como la posición en una escala de pH, en la cual la proteína no se desplaza más, ya que la carga de sus grupos funcionales ha llegado a ser de cero. Es decir, las cargas positivas y negativas de la proteína (molécula anfotérica) se han equilibrado y esto es completamente independiente de su tamaño.

Los dos métodos de separación por isoelectroenfoque son: tubos capilares, establecido por O'Farrell y las revolucionarias tiras de gradiente de pH inmovilizado (IPG strips), conceptualizadas por Görg.<sup>30,31</sup> En la actualidad, las tiras de gradiente inmovilizado son el método más eficiente y reproducible para llevar a cabo una electroforesis bidimensional exitosa, ya que los métodos de extracción, preparación y solubilización de la compleja mezcla de proteínas en las muestras son procesos altamente controlados para determinar las condiciones óptimas de la separación por isoelectroenfoque.<sup>32</sup>

### Separación de proteínas por peso molecular (segunda dimensión)

En esta etapa, las proteínas resueltas en la primera dimensión, son inmediatamente transferidas a geles convencionales de SDS-PAGE, para ser resueltas ahora de forma perpendicular de acuerdo con su peso molecular. Es importante señalar que los geles homogéneos de un solo porcentaje de acrilamida, brindan una excelente resolución a las proteínas, de tal manera, que la concentración de acrilamida, determinará

el tamaño de poro que se requiera para visualizar la proteína de interés. Así que, a menor tamaño del poro, se visualizarán proteínas de PM bajo a mediano. Por el contrario, a menor concentración de acrilamida, mayor será el tamaño del poro y entonces, las proteínas que mejor se acomodarán y se visualizarán serán las proteínas de mayor PM.<sup>33</sup>

### Visualización y detección de las proteínas en los geles

Para lograr una visualización adecuada de las proteínas en los geles de poliacrilamida, es frecuente emplear colorantes visibles (azul de Coomassie) a simple vista o bien, con metales (nitrato de plata). Esto va a depender del tipo de proteína que se quiera observar y de su abundancia en la muestra. Los colorantes son menos sensibles, es decir, la cantidad de muestra de proteína utilizada en los geles debe ser mayor; por lo tanto habrá proteínas que su concentración normal sea muy baja, por lo que no podrán ser observadas con esta tinción. En cambio, la tinción con metales es mucho más sensible y podrá detectar una variedad mucho mayor de proteínas, ya que, aunque estén en baja concentración en la muestra podrán visualizarse.<sup>34,35</sup> A pesar de las desventajas que estos tipos de tinciones presentan, se siguen utilizando ya que son los más económicos del mercado y en la actualidad han sido modificados de tal manera que, aunque su costo comercial ha aumentado, su compatibilidad con la identificación de la proteína por espectrometría de masas, ahora es posible.

Esta compatibilidad de las tinciones va a depender básicamente del proceso y de los agentes con los que se realiza la primera fase del teñido, que es la fijación de las proteínas en el gel.<sup>36</sup>

Las tinciones más novedosas son las que se realizan por medio de fluoróforos, obviamente son reactivos mucho más caros, pero tienen la gran ventaja de ser compatibles para la espectrometría de masas; algunas están basadas en extractos vegetales y otras son diseñadas químicamente de forma artificial y producidas en laboratorios. Todas son altamente sensibles, capaces de detectar rangos de concentración de proteínas muy bajos y no son observables a simple vista, sino que las imágenes deben digitalizarse con escáneres láser, ya que los fluoróforos deben ser excitados en un rango de energía específico para que las proteínas de los geles a los que están unidos, sean visibles. Por lo que este tipo de visualización permite tener resultados precisos y analizables, por medio de

programas computacionales especialmente diseñados para este propósito.<sup>37,38</sup>

La forma en que cada tinción interactúa con las proteínas es diferente, aunque una característica común de todas es que lo hacen con los aminoácidos básicos que forman a las proteínas. De manera frecuente se emplean dos tipos de tinciones a un mismo gel para obtener una buena calidad de imágenes. Otra consideración, en cuanto al proceso de tinción, es el uso de agua de buena calidad para todos los procedimientos y los lavados, ya que esto evitará que en el gel se produzca un fondo muy pesado, que impida visualizar proteínas de bajo peso molecular o menos abundantes.

Por consiguiente, el obtener patrones de proteínas inmejorables, tanto física como digitalmente, brindan una ventaja al procesamiento bioinformático, así como a la identificación de las proteínas que nos parezcan más interesantes o relevantes, por medio de la espectrometría de masas.<sup>39</sup>

### Análisis bioinformático

Para realizar un análisis bioinformático efectivo de las imágenes de geles 2D-PAGE es crucial considerar que éstas pueden presentar irregularidades causadas por ruido de fondo y distorsión. Esto incluye la presencia de polvo o residuos de colorantes en el gel, que a menudo se confunden con pequeñas proteínas, así como variaciones en la saturación debido a la iluminación desigual del sistema de adquisición, lo que puede resaltar algunas proteínas y atenuar otras.<sup>40</sup>

Otros problemas comunes incluyen la presencia de proteínas de baja abundancia que aparecen como puntos difusos o con baja intensidad, así como saturaciones de puntos y rayas causadas por un isoelectroenfoco incompleto en la primera dimensión. También se pueden observar rayas verticales debido a una mala separación en la segunda dimensión, además de variaciones de fondo en las imágenes.<sup>40</sup>

De tal manera, estas irregularidades hacen imprescindible el uso de técnicas avanzadas de procesamiento de imágenes digitales para mejorar la calidad de las imágenes y reducir el impacto de las mismas en la detección e identificación de proteínas.<sup>40</sup>

Para el análisis de este tipo de imágenes, existen varios programas comerciales como PDQuest (Bio-Rad), ImageMaster (GE HealthCare), Melanie II, ProteomeWeaver, GELLAB y Delta2D. Estos programas utilizan técnicas básicas de preprocesamiento para mejorar la apariencia de las imágenes, así como técni-

cas de segmentación y registro que ayudan en la detección de proteínas. Sin embargo, la mayoría de estas herramientas son costosas y requieren la intervención manual de un experto, por lo que el procesamiento de imágenes 2D-PAGE está lejos de ser un proceso automatizado. Los avances significativos en las capacidades computacionales para el procesamiento de imágenes y el creciente interés en el análisis proteómico basado en imágenes 2D-PAGE crean la necesidad de estudiar y desarrollar una metodología que permita procesar la información contenida en múltiples imágenes 2D-PAGE de forma automática y confiable.<sup>41,42</sup>

En el análisis de imágenes 2D-PAGE, se presentan muchos desafíos para obtener una buena caracterización de sus componentes. Por ello, es necesario utilizar técnicas de procesamiento automático para reducir el ruido, corregir el fondo, disminuir el efecto de *streaking* (rayas verticales y horizontales) y mejorar la detección de proteínas de baja abundancia (puntos difusos o de baja intensidad). El procesamiento de imágenes 2D-PAGE incluye: preprocesamiento, detección de proteínas y fusión de imágenes.<sup>41,42</sup>

El preprocesamiento tiene como objetivo mejorar la calidad de la imagen, aumentando así la posibilidad de éxito en la etapa de identificación. Además, esta etapa incluye la reducción de ruido, la normalización de intensidades y la corrección de fondo.

La detección de proteínas es importante porque, entre cientos de proteínas, permite reducir la cantidad de datos, pasando de una gran cantidad de píxeles a algunos puntos característicos. Para la detección de estos puntos característicos existen dos metodologías: la primera es la detección independiente de proteínas en una imagen 2D-PAGE y la segunda es la identificación de características comunes a partir de una imagen fusionada de varias imágenes de geles.<sup>39,40,43</sup>

La fusión de imágenes consiste en la combinación de datos de varias imágenes. Esta fusión tiene por objetivo realzar puntos que no son visibles, complementar datos y detectar cambios en un área, reemplazar datos anómalos y adicionar datos faltantes. De tal manera, este proceso de fusión debe satisfacer tres condiciones: preservación de toda la información pertinente, eliminación de información irrelevante y ruido y minimización de los artefactos y las inconsistencias en la imagen fusionada.

Por lo tanto, en el análisis proteómico de imágenes 2D-PAGE, es necesario conocer un conjunto significativo de posiciones estándar que permitan identificar proteínas en una colección de geles. Esto permite la predicción de la especie de proteína en función de su posición, a partir de lo cual se pueden identificar

las proteínas más relevantes. Posteriormente, estas proteínas serán digeridas en péptidos y analizadas mediante espectrometría de masas.<sup>39,40,43</sup>

### Espectrometría de masas

La aplicación de la espectrometría de masas vino a sustituir la clásica degradación de Edman, de tal manera que se considera el avance principal en la identificación y caracterización de proteínas y péptidos una vez que las proteínas han sido separadas mediante electroforesis bidimensional.<sup>40,43</sup>

En 1992, el grupo de Rosenfeld describió el método para digerir proteínas separadas en geles de electroforesis *in situ*, que sustituyó a los procedimientos que requerían una electrotransferencia y la digestión en la membrana.<sup>44</sup> En 1993, el grupo de Pappin describió en paralelo el uso del mapeo peptídico para la identificación de proteínas en geles, acuñando el término *Peptide Mass Fingerprinting* (PMF).<sup>45</sup>

El fundamento del espectrómetro de masas, es detectar la proporción de masa y energía de una molécula ( $m/z$ ). Se compone de un conjunto de modulares esenciales que son: una superficie de ionización para las moléculas que serán analizadas, el analizador de la masa molecular, el detector de la carga y el sistema de procesamiento de los datos obtenidos.<sup>46</sup>

En términos básicos, la espectrometría de masas consiste en someter a una proteína a una digestión enzimática, normalmente con tripsina, Glu-C proteasa o endolisina, que son capaces de romper la proteína a través de hidrólisis a nivel del enlace peptídico para obtener una serie de fragmentos peptídicos específicos, cuya masa va a servir para identificar la proteína de interés. En concreto, las enzimas rompen las proteínas en la zona carboxílica de los residuos de lisina y arginina, a menos que estén seguidos por una prolina, lo que da como resultado huellas peptídicas predecibles.

Los fragmentos peptídicos obtenidos son ionizados tras el tratamiento con un láser que les confiere carga. Los fragmentos peptídicos, una vez conferida la carga, se separan en el espectro de acuerdo con su relación masa/carga y posteriormente se analizan con un detector que es capaz de medir la intensidad de cada fragmento.<sup>43,46</sup>

Por último, la digestión de una proteína permite hacer comparaciones con las masas teóricas del conjunto de péptidos esperados, empleando bases de datos que normalmente son de acceso libre en internet (*Tabla 1*). Las huellas peptídicas resultantes del análisis por espectrometría de masas se utilizan para encontrar la homología que permitirá identificar a la

proteína. La eficiencia de esta técnica es elevada, tanto que incluso con la identificación de una secuencia de cinco residuos de aminoácidos puede ser suficiente para identificar la proteína.<sup>43</sup> Por lo tanto, en un análisis peptídico por mapeo, es necesario considerar el grado de purificación de la proteína, el número de péptidos obtenidos en el proceso de digestión, el análisis, así como la sensibilidad y precisión de la medida y la calidad de la base de datos empleada.<sup>43,47</sup>

En relación a su aplicación, esta técnica es ampliamente utilizada debido a su alto rendimiento para la identificación precisa de los componentes proteicos presentes dentro de una mezcla compleja. Se combina frecuentemente con otras técnicas, como la 2D-PAGE, donde las proteínas aisladas de las manchas de estos geles se descomponen en fragmentos para determinar modificaciones postraduccionales como glicosilación, acetilación y fosforilación o para identificar proteínas de origen desconocido, en especial de origen bacteriano con relevancia tanto ambiental como clínica. Además, esta técnica puede apoyar en el estudio biológico y fisiológico bacteriano.<sup>48</sup>

### IMPORTANCIA EN CIENCIA BÁSICA Y CLÍNICA

En los últimos años se han desarrollado diversas técnicas proteómicas como WB, DB, electroforesis 2D-PAGE y la espectrometría de masas, las cuales han tenido un gran impacto en la ciencia básica al permitir la identificación selectiva y sensible de proteínas de interés, así como de modificaciones postraduccionales como fosforilaciones en muestras heterogéneas obtenidas a partir de tejidos, cultivos celulares e incluso plasma. Esta identificación puede basarse en el tamaño molecular de la proteína mediante el uso de colorantes, anticuerpos e incluso comparaciones de masas teóricas.

En el ámbito clínico, estas técnicas han sido fundamentales para investigar los mecanismos moleculares asociados a enfermedades como el cáncer, enfermedades autoinmunes y trastornos neurológicos, así

**Tabla 1:** Bases de datos para la identificación de proteínas mediante mapeo peptídico o secuenciación de péptidos.

Mapeo peptídico	Secuenciación de péptidos
Aldente	GPMX Hunter
Mascot	Guten Tag
Mowse	Eigen MS
MS-Fit	InsPectT
PepMAPPER	MS Tag

como para la identificación de nuevos biomarcadores diagnósticos y pronósticos. Es importante señalar que también se emplean en el diagnóstico de infecciones no virales de origen fúngico, parasitario y bacteriano. Además, ha surgido una rama de la proteómica denominada farmacoproteómica, la cual estudia la respuesta farmacológica de los pacientes en función de las proteínas que expresan. En el área cardiovascular, la farmacoproteómica puede contribuir a entender los efectos pleiotrópicos de los fármacos utilizados.<sup>43,49-51</sup>

## CONCLUSIÓN

Las técnicas proteómicas tienen como objetivo determinar la expresión de proteínas de manera semicuantitativa, como en el caso del WB y el DB, o cuantitativa, como en la electroforesis bidimensional acoplada a espectrometría de masas. Estos análisis son fundamentales tanto en la investigación biomédica como en la práctica clínica para comprender el papel de las proteínas en los procesos biológicos. El futuro de estas técnicas consiste en continuar evolucionando para adaptarse a las necesidades del ámbito biomédico y clínico, aprovechando los avances en automatización, sensibilidad y capacidad para detectar simultáneamente múltiples proteínas en una sola muestra. Esto permitirá obtener resultados de alta calidad y apoyar de manera eficaz el diagnóstico temprano de enfermedades.

## Referencias

1. Sandoval-Usme MC, Umaña-Pérez A, Vallejo-Pulido AF, Arévalo-Ferro C, Sánchez-Gómez M. La proteómica en la era postgenómica. *Acta Biol Colomb.* 2009; 14 (3): 19-30.
2. Carbonara K, Andonovski M, Coorssen JR. Proteomes are of proteoforms: embracing the complexity. *Proteomes.* 2021; 9 (3): 38. doi: 10.3390/proteomes9030038.
3. Magdeldin S, Enany S, Yoshida Y, Xu B, Zhang Y, Zureena Z et al. Basics and recent advances of two dimensional- polyacrylamide gel electrophoresis. *Clin Proteomics.* 2014; 11 (1): 16. doi: 10.1186/1559-0275-11-16.
4. Stott DI. Immunoblotting, dot-blotting, and ELISPOT assays: methods and applications. *J Immunoassay.* 2000; 21 (2-3): 273-296. doi: 10.1080/01971520009349537.
5. Gallo G, Scaloni A. Differential proteomics based on 2D-difference in-gel electrophoresis and tandem mass spectrometry for the elucidation of biological processes in antibiotic-producer bacterial strains. *Methods Mol Biol.* 2018; 1716: 267-289. doi: 10.1007/978-1-4939-7528-0\_12.
6. Mishra M, Tiwari S, Gomes AV. Protein purification and analysis: next generation Western blotting techniques. *Expert Rev Proteomics.* 2017; 14 (11): 1037-1053. doi: 10.1080/14789450.2017.1388167.
7. Towbin H, Staehelin T, Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979; 76 (9): 4350-4354. doi: 10.1073/pnas.76.9.4350.
8. Taylor SC, Posch A. The design of a quantitative western blot experiment. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 361590. doi: 10.1155/2014/361590.
9. Singh KK, Gupta A, Bharti C, Sharma H. Emerging techniques of western blotting for purification and analysis of protein. *Futur J Pharm Sci.* 2021; 7: 239. Available in: <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00386-1>
10. Glatter T, Ahrné E, Schmidt A. Comparison of different sample preparation protocols reveals lysis buffer-specific extraction biases in gram-negative bacteria and human cells. *J Proteome Res.* 2015; 14 (11): 4472-4485. doi: 10.1021/acs.jproteome.5b00654.
11. Kurien BT. Western blotting for the non-expert. *Techniques in life science and biomedicine for the non-expert.* 2021. doi: 10.1007/978-3-030-70684-5.
12. Martínez-Flores K, Salazar-Anzures AT, Fernández-Torres J, Pineda C, Aguilar-González CA, López-Reyes A. Western blot: a tool in the biomedical field. *Investigación en Discapacidad.* 2024; 6 (3): 128-137.
13. Kielkopf CL, Bauer W, Urbatsch IL. Bradford assay for determining protein concentration. *Cold Spring Harb Protoc.* 2020; 2020 (4): 102269. doi: 10.1101/pdb.prot102269.
14. García-Solaesa V, Abad SC. SDS-polyacrylamide electrophoresis and western blotting applied to the study of asthma. *Methods Mol Biol.* 2016; 1434: 107-120. doi: 10.1007/978-1-4939-3652-6\_8.
15. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature.* 1970; 227 (5259): 680-685.
16. Bass JJ, Wilkinson DJ, Rankin D, Phillips BE, Szweczyk NJ, Smith K et al. An overview of technical considerations for Western blotting applications to physiological research. *Scand J Med Sci Sports.* 2017; 27 (1): 4-25. doi: 10.1111/sms.12702.
17. Gibbons J. Western blot: protein transfer overview. *N Am J Med Sci.* 2014; 6 (3): 158-159. doi: 10.4103/1947-2714.128481.
18. García Trejo JJ, Ortega R. Inmunotransferencia de geles de proteínas de poliácridamida tipo Western blot. *Mens Bioquim.* 2022; 46: 103-116.
19. Xiang Y, Zheng Y, Liu S, Liu G, Li Z, Dong W. Comparison of the sensitivity of Western blotting between PVDF and NC membranes. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 12022. doi: 10.1038/s41598-021-91521-8.
20. Kurien BT, Scofield RH. Western blotting: an introduction. *Methods Mol Biol.* 2015; 1312: 17-30. doi: 10.1007/978-1-4939-2694-7\_5.

21. Goldman A, Harper S, Speicher DW. Detection of proteins on blot membranes. *Curr Protoc Protein Sci.* 2016; 86: 10.8.1-10.8.11. doi: 10.1002/cpp.15.
22. Alegria-Schaffer A, Lodge A, Vattem K. Performing and optimizing Western blots with an emphasis on chemiluminescent detection. *Methods Enzymol.* 2009; 463: 573-599. doi: 10.1016/S0076-6879(09)63033-0.
23. Hawkes R, Niday E, Gordon J. A dot-immunobinding assay for monoclonal and other antibodies. *Anal Biochem.* 1982; 119 (1): 142-147. doi: 10.1016/0003-2697(82)90677-7.
24. Guillemin N, Meunier B, Jurie C, Cassar-Malek I, Hocquette JF, Leveziel H et al. Validation of a Dot-Blot quantitative technique for large scale analysis of beef tenderness biomarkers. *J Physiol Pharmacol.* 2009; 60 Suppl 3: 91-97.
25. Uritani M, Hamada A. A simple and inexpensive dot-blotter for immunoblotting. *Biochemical Education.* 1999; 27 (3): 169-170.
26. Helbing DL, Bohm L, Oraha N, Stabenow LK, Cui Y. A ponceau s staining-based dot blot assay for rapid protein quantification of biological samples. *Gels.* 2022; 8 (1): 43. doi: 10.3390/gels8010043.
27. Cabrera-Blanco O, Pisonero-Triana M, Rodríguez-Bejerano M et al. Dot Blot para determinar la identidad antigénica en vacunas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* serotipo 19F. *Vaccimonitor.* 2017; 26 (1): 1-7.
28. San Miguel-Hernández A, Martín-Gil FJ, Armentia-Medina A. Metodología y aplicaciones en proteómica clínica. *Dial Traspl.* 2009; 30 (4): 139-143.
29. Rozanova S, Barkovits K, Nikolov M, Schmidt C, Urlaub H, Marcus K. Quantitative mass spectrometry-based proteomics: an overview. *Methods Mol Biol.* 2021; 2228: 85-116. doi: 10.1007/978-1-0716-1024-4\_8.
30. Gorg A. Two-dimensional electrophoresis. *Nature.* 1991; 349: 545-546. Available in: <https://doi.org/10.1038/349545a0>
31. O'Farrell PH. High resolution two-dimensional electrophoresis of proteins. *J Biol Chem.* 1975; 250 (10): 4007-4021.
32. Gorg A, Obermaier C, Boguth G, Harder A, Scheibe B, Wildgruber R et al. The current state of two-dimensional electrophoresis with immobilized pH gradients. *Electrophoresis.* 2000; 21 (6): 1037-1053. doi: 10.1002/(SICI)1522-2683(20000401)21:6<1037::AID-ELPS1037>3.0.CO;2-V.
33. Wilkins MR, Pasquali C, Appel RD, Ou K, Golaz O, Sanchez JC et al. From proteins to proteomes: large scale protein identification by two-dimensional electrophoresis and amino acid analysis. *Biotechnology (N Y).* 1996; 14 (1): 61-65. doi: 10.1038/nbt0196-61.
34. Westermeier R, Naven T. *Proteomics in practice, a laboratory manual of proteome analysis.* Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH; 2002.
35. Westermeier R. *Electrophoresis in practice.* Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH; 2001.
36. Stasyk T, Hellman U, Souchelnytskyi S. Optimizing sample preparation for 2-D electrophoresis. *Life Sci.* 2001; 9: 8-11.
37. Mackintosh JA, Choi HY, Bae SH, Veal DA, Bell PJ, Ferrari BC et al. A fluorescent natural product for ultra sensitive detection of proteins in one-dimensional and two-dimensional gel electrophoresis. *Proteomics.* 2003; 3 (12): 2273-2288. doi: 10.1002/pmic.200300578.
38. Tonge R, Shaw J, Middleton B, Rowlinson R, Rayner S, Young J et al. Validation and development of fluorescence two-dimensional differential gel electrophoresis proteomics technology. *Proteomics.* 2001; 1 (3): 377-396. doi: 10.1002/1615-9861(200103)1:3<377::AID-PROT377>3.0.CO;2-6.
39. Yan JX, Harry RA, Spibey C, Dunn MJ. Postelectrophoretic staining of proteins separated by two-dimensional gel electrophoresis using SYPRO dyes. *Electrophoresis.* 2000; 21 (17): 3657-3665. doi: 10.1002/1522-2683(200011)21:17<3657::AID-ELPS3657>3.0.CO;2-2.
40. Villegas-Rivera GA, Torres-Madronero MC, Rothlisberger-Booth S, Delgado-Trejos E. Procesamiento de imágenes de electroforesis bidimensional: una revisión. *Scientia Et Technica.* 2019; 24 (1): 76-84.
41. Kendrick N, Darie CC, Hoelter M, Powers G, Johansen J. Correction to: 2D SDS PAGE in combination with western blotting and mass spectrometry is a robust method for protein analysis with many applications. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1140: C1. doi: 10.1007/978-3-030-15950-4\_47. Erratum for: *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1140: 563-574.
42. Vargas Altamirano R. Sistema informático de análisis de geles de electroforesis bidimensional: de la adquisición de imágenes a la identificación de proteínas. *Acta Nova.* 2001; 1 (1): 01-25. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1683-0789200100000007&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-0789200100000007&lng=es&tlng=es)
43. López Farré A, González Armengol J, Mateos-Cáceres PJ, Macaya C. Horizontes de la proteómica en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2008; 20 (4): 164-172.
44. Rosenfeld J, Capdevielle J, Guillemot JC, Ferrara P. In-gel digestion of proteins for internal sequence analysis after one- or two-dimensional gel electrophoresis. *Anal Biochem.* 1992; 203 (1): 173-179. doi: 10.1016/0003-2697(92)90061-b.
45. Pappin DJ, Hojrup P, Bleasby AJ. Rapid identification of proteins by peptide-mass fingerprinting. *Curr Biol.* 1993; 3 (6): 327-332. doi: 10.1016/0960-9822(93)90195-t. Erratum in: *Curr Biol.* 1993; 3 (7): 487.
46. Birhanu AG. Mass spectrometry-based proteomics as an emerging tool in clinical laboratories. *Clin Proteomics.* 2023; 20 (1): 32. doi: 10.1186/s12014-023-09424-x.
47. Abián J, Carrascal M, Gay M. Introducción a la espectrometría de masas para la caracterización de

- péptidos y proteínas en proteómica. *Proteómica*. 2008; 2: 16-35.
48. Curreem SO, Watt RM, Lau SK, Woo PC. Two-dimensional gel electrophoresis in bacterial proteomics. *Protein Cell*. 2012; 3 (5): 346-363. doi: 10.1007/s13238-012-2034-5.
  49. Begum H, Murugesan P, Tangutur AD. Western blotting: a powerful staple in scientific and biomedical research. *Biotechniques*. 2022; 73 (1): 58-69. doi: 10.2144/btn-2022-0003.
  50. Villafañez F, Gottifredi V, Soria G. Development and optimization of a miniaturized western blot-based screening platform to identify regulators of post-translational modifications. *High Throughput*. 2019; 8 (2): 15. doi: 10.3390/ht8020015.
  51. Rodríguez-Vázquez R, Mouzo D, Zapata C. Phosphoproteome analysis using two-dimensional electrophoresis coupled with chemical dephosphorylation. *Foods*. 2022; 11 (19): 3119. doi: 10.3390/foods11193119

# Los trastornos del sueño como alteraciones discapacitantes en la población general

## *Sleep disorders as disabling alterations in the general population*

Adrián Poblano,<sup>\*,‡</sup> Rafael Santana-Miranda<sup>‡</sup>

### Palabras clave:

trastornos del sueño, discapacidad, rehabilitación.

### Keywords:

sleep disorders, disability, rehabilitation.

### Resumen

Los trastornos del sueño son alteraciones que limitan el desarrollo cotidiano adecuado de la actividad física e intelectual de quienes los padecen, por lo cual se les puede considerar como alteraciones discapacitantes. En la presente revisión se analiza la clasificación de los trastornos del sueño y cómo cada alteración produce efectos funcionales discapacitantes. En forma separada se proponen diversas estrategias para la atención en rehabilitación de los trastornos del sueño.

### Abstract

*Sleep disorders are alterations that may result in limitations of the daily development of the physical and cognitive activities, and thus are considered as disabling alterations. In the present review we analyze the classification of sleep disorders and the functional alterations that each sleep disorder produce. Moreover, several strategies for attention in rehabilitation of sleep disorder are proposed.*

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud concibe la discapacidad como una limitación en la actividad humana y una restricción en la participación individual que denota aspectos negativos de la interacción de un individuo con su entorno.<sup>1</sup> La discapacidad suele dividirse en física (funcional y orgánica), sensorial (visual, auditiva, etcétera.), intelectual y mental. Sin embargo, en pocos textos se menciona a los trastornos del sueño (TS) como posibles alteraciones generadoras de discapacidad.<sup>2,3</sup>

Esta revisión tiene el objetivo de mostrar que los TS son entidades discapacitantes, así como presentar los mecanismos por los cuales generan limitaciones funcionales en la población general y que pueden ser motivo de una discapacidad, para que, quienes padecen estos trastornos, puedan ser tratados y rehabilitados en los diferentes aspectos de sus vidas.

## LA CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

La tercera y última Clasificación Internacional de la Academia Americana de Medicina del Sueño sobre los TS los dividió en ocho principales categorías:<sup>4</sup>

**Citar como:** Poblano A, Santana-Miranda R. Los trastornos del sueño como alteraciones discapacitantes en la población general. Invest Discapacidad. 2024; 10 (3): 203-210. <https://dx.doi.org/10.35366/118259>

\* Laboratorio de Neurofisiología Cognoscitiva. Instituto Nacional de Rehabilitación. Ciudad de México, México.

‡ Clínica de Trastornos del Sueño. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

### Correspondencia:

**Adrián Poblano**

Calzada Xochimilco Núm. 289, Col. Arenal Guadalupe, 14389, alcaldía Tlalpan, Ciudad de México, México.

**E-mail:** drdislexia@yahoo.com.mx

Recibido: 8 de mayo del 2024

Aceptado: 10 de julio del 2024



1. Insomnio, se define como la incapacidad para dormir o mantener el sueño en contra de la voluntad de hacerlo. Hay dos tipos de insomnio: el agudo y el crónico.
2. Los trastornos respiratorios relacionados al sueño, principalmente el ronquido, la apnea obstructiva, la apnea central y mixta, los trastornos hipoventilatorios del sueño y la hipoxemia del sueño.
3. Trastornos centrales de hipersomnolencia, entre los que se encuentra la narcolepsia tipos I y II, la hipersomnolencia idiopática, el síndrome de Kleine-Levin y el síndrome de sueño insuficiente.
4. Los trastornos del ciclo circadiano sueño/vigilia, entre los que se hallan el trastorno de fase retardada de sueño, la fase adelantada de sueño, el trastorno de sueño en horario irregular, el trastorno por fase fuera de 24 horas de sueño, trastorno por guardias de trabajo (*shift-work*, por su denominación en inglés) y el trastorno por viajes de varios meridianos (*jet-lag*, por su denominación en inglés).
5. Las parasomnias, que son aquellas que se producen en el sueño sin movimientos oculares rápidos (no-MOR) como el despertar confuso, terrores nocturnos, sonambulismo, trastorno de la alimentación del sueño. Las parasomnias en sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) como el trastorno conductual del sueño MOR, la parálisis del sueño, trastorno por pesadillas. Otras parasomnias como el síndrome de explosión cefálica, las alucinaciones relacionadas al sueño, enuresis nocturna y los somniloquios.
6. Trastornos del movimiento relacionados al sueño, entre los que se encuentran el síndrome de piernas inquietas, el trastorno de movimientos periódicos de las extremidades, calambres de piernas relacionadas al sueño, bruxismo nocturno, trastorno de movimientos rítmicos relacionados al sueño, mioclono benigno de la infancia, el mioclono propioespinal al inicio del sueño, el mioclono fragmentario excesivo, temblor de pies hipnogénico, activación alternante muscular de piernas y las sacudidas hípnicas.
7. Trastornos médicos y neurológicos relacionados al sueño, como el insomnio familiar fatal, la epilepsia relacionada al sueño, cefalea relacionada al sueño, laringoespasma relacionado al sueño, reflujo gastroesofágico relacionado al sueño y la isquemia miocárdica relacionada al sueño.
8. Los trastornos del sueño inducidos por el uso de diversas sustancias como los producidos por ciertos medicamentos o por el abuso de sustancias psicotrópicas.

## PAPEL FUNCIONAL DEL SUEÑO

El sueño es un estado funcional circadiano activo que tiene varias consecuencias. En niños es la base para la recuperación funcional, el crecimiento longitudinal y para el desarrollo de funciones neuronales como el incremento de la eficiencia sináptica y la limpieza de neurotoxinas, que a la vez influyen en las funciones cerebrales superiores como la memoria, el aprendizaje, la conducta, la emoción y el talento. Por otra parte, se ha mostrado que también refuerza a los sistemas osteomuscular e inmunológico.<sup>5</sup>

En los adultos, el sueño ayuda a mejorar la salud cardiovascular, la salud mental, los procesos cognitivos, la inmunidad, la salud reproductiva y la regulación hormonal.<sup>6</sup> Es por ello que los TS producirán efectos deletéreos en todas estas funciones y aquellas que son dependientes de éstas.

## RESUMEN DE LOS MECANISMOS NEUROFISIOLÓGICOS DEL SUEÑO

Existen diversas redes neuronales promotoras de los diversos estados funcionales que se presentan durante la vigilia y el sueño. En la vigilia, la formación reticular activadora ascendente y el núcleo hipotalámico posterior influyen sobre los núcleos talámicos inespecíficos que incrementan el tono de la corteza cerebral. Para mantener la vigilia, el hipotálamo secreta hipocretinas, mientras que en el tallo cerebral el núcleo del rafé libera serotonina y el *locus coeruleus* secreta noradrenalina. Por su parte el núcleo de Meynert libera acetilcolina y la amígdala y el núcleo supraquiasmático, dopamina.<sup>7</sup>

En el sueño no-MOR, la secreción de hipocretinas es inhibida por descargas GABAérgicas y galaninérgicas del núcleo preóptico ventrolateral que disminuye la actividad de las redes promotoras de la vigilia. La actividad de los núcleos reticulares talámicos genera los husos de sueño por desaferentación cortical, inhibiendo las fibras sensoriales aferentes inespecíficas. Por su parte el núcleo del fascículo solitario se activa influyendo sobre la actividad del mesencéfalo, hipotálamo, tálamo y sistema límbico produciendo una hiperpolarización progresiva de los núcleos reticulares talámicos hasta que desaparecen los husos de sueño y se activan los núcleos dorsales talámicos que proyectan a la corteza produciendo la actividad en delta característica del sueño profundo.<sup>7</sup>

Las redes neuronales promotoras del sueño MOR se originan principalmente en el núcleo reticular

pontino *oralis* que a través de fibras ascendentes activadoras originan las descargas de MOR, auxiliados por el *locus coeruleus* noradrenérgico y el núcleo del raquí (serotoninérgico), incrementando la actividad del núcleo geniculado y la corteza cerebral.<sup>8</sup> El comportamiento de estos ciclos es de tipo circadiano coordinado por el núcleo supraquiasmático en el hipotálamo, quien cronometra el tiempo de duración de cada ciclo sueño-vigilia.

Por otra parte, existe un sistema neuroendocrino de promoción del sueño, activo, en especial, en etapas tempranas del desarrollo a través de la melatonina; hormona que es producida principalmente por la glándula pineal y en menor grado por la retina. Su secreción es estimulada por la oscuridad e inhibida por la iluminación. Ejerce sus acciones por dos tipos de receptores. Actúa como un antioxidante catabolizando radicales libres excesivos generados por el metabolismo celular y produciendo inhibición de las redes neurales promotoras de la vigilia en forma circadiana.<sup>9</sup>

### EFFECTOS DISCAPACITANTES FUNCIONALES DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

#### Insomnio

Se calcula que 10% de la población adulta lo padecen en forma crónica mientras que 20% lo ha sufrido de manera transitoria. Produce al día siguiente de la noche insomne irritabilidad, fatiga y deterioro cognitivo.<sup>10</sup> En observaciones llevadas a cabo tras la privación aguda de sueño se ha reportado un efecto nocivo sobre la atención y la memoria. Por ejemplo, Muto y asociados observaron en 12 voluntarios sanos tras una noche de total privación de sueño, mediante resonancia magnéti-

ca funcional (fMRI) y por la prueba de redes de atención (que examina alerta, orientación y atención ejecutiva), un incremento en los tiempos de reacción de todos los componentes de la prueba en forma inespecífica y alteraciones en los componentes de orientación y ejecutivos, así como una alteración talámica en la fMRI.<sup>11</sup> Las consecuencias discapacitantes del insomnio en el entorno laboral pueden ser variadas. Daley y colegas observaron las consecuencias del insomnio en la demanda de servicios de salud, ausentismo laboral, productividad y accidentes. Ellos concluyeron que el insomnio está asociado a un incremento en la morbilidad que demanda atención médica, ausentismo en el trabajo, reducida productividad e incremento del riesgo de accidentes en vehículos.<sup>12</sup> También se ha observado un impacto negativo en el rendimiento académico. Alqudah y colaboradores realizaron un estudio transversal con cuestionarios autoadministrados a estudiantes médicos y paramédicos, como el índice de severidad del insomnio (ISI) y el promedio de calificaciones acumulativas por grado (CGPA, por sus siglas en inglés). Ellos encontraron una prevalencia de 26% de insomnio en su muestra. Los estudiantes que reportaron un sueño adecuado presentaron un mejor rendimiento académico, mejor calidad de sueño y menor índice de insomnio (*Tabla 1*).<sup>13</sup>

#### Trastornos respiratorios relacionados al sueño

En un importante estudio con una muestra de 602 trabajadores masculinos y femeninos de 30-60 años, mediante polisomnografía, se detectó que 24% de los hombres y 9% de las mujeres presentaban criterios de diagnóstico positivos de apnea obstructiva del sueño, definida como el cese del flujo ventilatorio con

**Tabla 1:** Tipo de trastorno del sueño y discapacidad secundaria originada.

Tipo de alteración	Efecto discapacitante	Referencia
Insomnio	Irritabilidad, fatiga y deterioro cognitivo	10
Trastornos respiratorios	Insuficiencia cardiaca congestiva, riesgo de síndrome metabólico y diabetes <i>mellitus</i> tipo II, insuficiencia vascular cerebral, demencia, depresión y accidentes serios y fatales	15
Trastornos de hipersomnolencia	Hipersomnolencia, irritabilidad, alucinaciones, cataplejía	18
Trastornos del ciclo circadiano	Privación del reposo, alteración del talante y cognición, fatiga e irritabilidad	20
Parasomnias	Angustia, aislamiento, insomnio, actuación de los sueños con autolesiones o daños a terceros, parálisis	23
Trastornos del movimiento	Somnolencia excesiva diurna, irritabilidad, cansancio, trastornos en la atención y memoria	25

preservación de movimientos respiratorios, que con frecuencia son acompañados de ronquido, valorados mediante el índice de apnea-hipopnea.<sup>14</sup> Al romper en varias ocasiones durante la noche la arquitectura fisiológica del sueño por los episodios de alertamiento ante la hipoxia secundaria, la apnea obstructiva del sueño presenta una somnolencia excesiva diurna significativa en forma matinal, secundariamente. Las complicaciones para la salud de la apnea del sueño son la producción de una insuficiencia cardiaca congestiva, riesgo incrementado de síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo II, insuficiencia vascular cerebral, demencia, depresión y mayor frecuencia de accidentes serios y fatales,<sup>15</sup> con todas sus consecuencias limitantes conocidas. Por estas razones es importante considerar seriamente a la apnea del sueño como una alteración funcional discapacitante (*Tabla 1*).<sup>16</sup>

### Trastornos centrales con hipersomnolencia

La narcolepsia es una enfermedad relativamente rara, se calcula que tiene una prevalencia de 25 por 100,000 habitantes, aunque se presume que puede haber un subregistro significativo por la falta de una identificación diagnóstica adecuada.<sup>17</sup> Se presenta clínicamente como episodios de hipersomnia súbitos y frecuentes que pueden estar acompañados de alucinaciones y cataplejía, la hipersomnolencia limita, de manera considerable, el desempeño académico y laboral de las personas que la padecen, los síntomas que presentan pueden ser confundidos con trastornos psiquiátricos, la hipersomnolencia e irritabilidad diurnas pueden confundirse con trastornos de atención o conductuales.<sup>18</sup> Las personas que la padecen pueden tener serias limitantes en su desarrollo familiar, social, laboral y aislarse socialmente si no son identificadas y tratadas de manera correcta (*Tabla 1*).

### Trastornos del ciclo circadiano sueño/vigilia

1. Fase retrasada de sueño. Es el trastorno más común de las alteraciones del ciclo circadiano, se le ha calculado una prevalencia de 3.3% en estudiantes de 18-35 años.<sup>19</sup> Se presenta como un retardo significativo en el tiempo para acostarse a dormir de acuerdo con las normas del entorno social (usualmente después de las 2:00 am), así como una seria dificultad para despertar por la mañana. Se produce una privación del tiempo de reposo en sueño con una consecuente alteración en el talante, cognición, así como fatiga e irritabilidad.<sup>20</sup>

2. Trastorno por guardias de trabajo. El trabajo con guardias nocturnas o con jornadas continuas de 24 o más horas aumenta gradualmente en las sociedades contemporáneas en grupos especiales como médicos, paramédicos, enfermeras, bomberos, policías, personal de atención continua de clientes bancarios, etcétera. Se calcula que hasta 15% de la planta laboral puede tener algún tipo de empleo en estos horarios. Por lo tanto, muchos de estos trabajadores desarrollaran esta alteración por estar activos en un horario antinatural. La prevalencia del trastorno de este tipo ha sido calculada, por ejemplo, en el personal de enfermería, se ha observado que 2.6-9.5% de enfermeras con guardias nocturnas y 6% de personal con trabajo en horario nocturno presentan esta alteración.<sup>21</sup> Los pacientes con este trastorno presentan tanto síntomas de somnolencia excesiva diurna al día siguiente de la guardia, como de insomnio al intentar dormir por la mañana. Por estas razones es muy importante tratar a los pacientes con trastorno por guardias de trabajo para que puedan ser funcionales en sus ambientes tanto social, familiar y laboral (*Tabla 1*).

### Parasomnias

Las parasomnias son eventos clínicos o experiencias individuales indeseables que se producen al inicio, durante el sueño, o bien durante una transición del estado funcional hípnico o del despertar. Alrededor de 70% de una población estudiada a lo largo de la vida experimentó algún tipo de parasomnia.<sup>22</sup> Entre las limitaciones que pueden originar las parasomnias no-MOR están: angustia ante la pareja y los compañeros de trabajo de dormitorio por una conducta bizarra durante el sueño, aislamiento, inseguridad al irse a dormir e insomnio. Entre las limitaciones originadas por las parasomnias MOR están: actuar los sueños con autolesiones o daños a terceros, parálisis durante situaciones de emergencia, etcétera; como ha sido observado en una población de médicos residentes con varias guardias nocturnas a la semana (*Tabla 1*).<sup>23</sup> La principal complicación de la enuresis nocturna del sueño es un daño en la autoestima del niño. Por otra parte, en la senectud el control cortical del reflejo de micción se deteriora y luego se puede llegar a perder.<sup>24,25</sup>

### Trastornos del movimiento relacionados al sueño

1. El síndrome de piernas inquietas tiene una prevalencia de alrededor de 6.6 % en población adulta de

18-35 años, 4.1% fueron varones y 7.3% mujeres.<sup>26</sup> Usualmente se produce tras una deficiencia en hierro o durante el embarazo, uremia y polineuropatía. Presenta una inquietud motora de extremidades inferiores tal que impide el inicio del sueño provocando limitaciones significativas en las funciones cognitivas y la salud mental secundarias.

2. Se estima que el trastorno de movimientos periódicos de las extremidades tiene una prevalencia de 4-11% en adultos.<sup>27</sup> Esta alteración fractura la arquitectura del sueño provocando somnolencia excesiva diurna con irritabilidad, cansancio, trastornos en la atención y memoria subsecuentes.
3. El bruxismo durante el sueño suele presentarse entre 3-6%, principalmente en poblaciones pediátricas. Produce limitaciones como dolor e inmovilidad orofacial y daños en la estructura de las piezas dentales, así como cefalea y trastornos conductuales matutinos (*Tabla 1*).<sup>28</sup>

### El tratamiento y la rehabilitación en los TS

1. Insomnio crónico. Se pueden utilizar las medidas de higiene del sueño y evitar el consumo de estimulantes, farmacoterapia y terapia cognitivo-conductual. Aunque la farmacoterapia que utiliza benzodiazepinas y otros hipnóticos puede producir una mejoría rápida, sus efectos a mediano y largo plazo son significativos, produciendo tolerancia al medicamento, dependencia farmacológica y varios efectos secundarios. La terapia conductual es más tardada y costosa. Por estas razones se ha recomendado un tratamiento mixto con un periodo breve de tratamiento medicamentoso seguido de una terapia conductual sostenida,<sup>29</sup> auxiliada mediante el uso de las medidas de higiene del sueño, si bien cada caso debe ser individualizado. Además, se trabajará en la rehabilitación de las funciones cerebrales superiores como p. ej. la atención que puede estar comprometida con la enfermedad.
2. Apnea obstructiva del sueño. Es la forma más común de los trastornos respiratorios del sueño. El tratamiento es múltiple y multidisciplinario e incluye evitar el consumo de bebidas alcohólicas, uso de medidas de higiene de sueño, la reducción del peso corporal e implementación de un régimen de ejercicio regular, el uso de la ventilación no invasiva mediante equipos de administración de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés) durante el sueño, uso de distractores anteriores mandibulares durante

el dormir y tratamiento quirúrgico de la faringe y tejidos vecinos cuando esté indicado; hoy en día se encuentra bajo investigación la estimulación del nervio vago.<sup>30</sup> Con cada episodio de apnea/hipopnea suele producirse un microdespertar. Por esta razón en este tipo de pacientes se rehabilitarán las funciones cardiopulmonares afectadas y las funciones cerebrales superiores, como p. ej. la memoria que suele estar alterada.

3. Narcolepsia tipo I y II. El tratamiento de la hipersomnolencia idiopática central se basa en la administración de fármacos como el metilfenidato y el modafinilo, este último aprobado en Europa desde 2011. Recién en EUA se aprobó también el uso del oxibato de sodio.<sup>31</sup> La terapia ocupacional es muy importante en estos pacientes ya que estas alteraciones son muy discapacitantes en el plano escolar y del trabajo.
4. Trastornos del ciclo circadiano sueño/vigilia. La terapia de control de la iluminación, administración de melatonina cuando esté indicada, la terapia cognitivo-conductual, la implementación de las medidas de higiene del sueño y un programa individualizado de ejercicio, son las bases del tratamiento de estos desórdenes.<sup>32</sup> Se evitará la autoadministración de hipnóticos y se trabajará en la rehabilitación de las funciones ejecutivas cerebrales.
5. Parasomnias. Las parasomnias no-MOR por su carácter benigno y su tendencia a la remisión con la maduración neurológica, son tratadas mediante la implementación de medidas de higiene del sueño, terapia cognitivo-conductual, extensión del sueño, siestas programadas y programas de yoga-relajación.<sup>33</sup> Por lo general no requieren rehabilitación. Por el contrario, el trastorno conductual del sueño MOR conlleva el riesgo potencial de lesiones al paciente, su acompañante o terceros por la actuación motora de los sueños agresivos, por tal razón los medicamentos que reducen la intensidad del trastorno como la melatonina, el clonazepam y otros deben ser considerados en su terapia, además de medidas cognitivo-conductuales y de contención.<sup>33</sup> Como la mayoría de estos pacientes sufre también de alguna enfermedad neurodegenerativa, como la enfermedad de Parkinson, la terapia física rehabilitatoria puede estar indicada. En otras parasomnias, como la enuresis primaria nocturna, el tratamiento debe ser individualizado; cualquier otro trastorno del sueño y urológico concomitante debe ser eliminado. La terapia conductual puede ser útil e incluye: prohibir cualquier castigo al paciente, restricción de líquidos antes de dormir,

orinar antes de acostarse, despertares programados para orinar, evitar el consumo de alimentos con estimulantes y diuréticos desde la tarde, entrenamiento de los músculos del piso pélvico anterior y responsabilizar al niño del aseo de sus prendas de dormir. En una segunda fase del tratamiento se puede usar una alarma de enuresis, que es un dispositivo que se activa con la humedad y suena para despertar al paciente.<sup>34</sup> Recientemente, se ha investigado la administración de desmopresina en combinación con fármacos anticolinérgicos con resultados alentadores. Otro tratamiento novedoso es la electroestimulación del nervio tibial posterior durante varias sesiones para el tratamiento de los niños con enuresis monosintomática resistente.<sup>35</sup>

6. Trastornos del movimiento relacionados al sueño. En el síndrome de piernas inquietas y el trastorno de movimientos periódicos de las extremidades, se deben identificar los niveles de ferritina (que suelen ser bajos en estos pacientes) y administrar una suplementación nutricional férrica, medidas de higiene del sueño, masaje y baño con agua caliente antes de dormir, además hay que evitar el consumo de estimulantes. Se han usado fármacos agonistas dopaminérgicos (pramipexol y el ropinirol) que han mostrado ofrecer una buena respuesta terapéutica.<sup>36</sup> Como estas alteraciones disrupten la arquitectura del sueño y se asocian a microdespertares con los movimientos durante el sueño, suele haber somnolencia excesiva diurna y alteración de las funciones cognitivas. La rehabilitación neuropsicológica puede estar indicada en estas enfermedades. En el bruxismo el tratamiento incluye medidas de rehabilitación estomatológica, la retroalimentación neurofisiológica y la aplicación de toxina botulínica como los tratamientos más promisorios.<sup>37</sup>

## COMENTARIOS Y DISCUSIÓN

### Principal aportación

A lo largo de esta revisión se ha presentado como los TS producen diversas alteraciones que son discapacitantes para los pacientes que lo padecen, así como las medidas utilizadas en su tratamiento y rehabilitación. Casi todos los tipos de TS producen alguna limitación funcional, por lo que conviene que los médicos y otros profesionales de la rehabilitación estén actualizados en los conocimientos de la patología de los TS y sus consecuencias. Como ya se ha presentado, diversos tipos de tratamientos rehabilitatorios están indicados en

pacientes con TS, lo cual podría abordarse en siguientes revisiones y protocolos de investigación original.

### Relevancia clínica

A partir del conocimiento de las consecuencias limitantes secundarias a un TS, conviene poner más atención en las secuelas originadas por éstos. Los médicos y terapeutas en rehabilitación neuropsicológica, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales estarán comprometidos en las medidas de reintegración física y mental de pacientes que sufren TS. Por otra parte, los especialistas en medicina del sueño pueden integrarse al equipo de rehabilitación para vencer la discapacidad y ofrecer un tratamiento lo más integral posible a los pacientes que sufren de alguna discapacidad.

### Áreas de oportunidad

Los TS tienen una alta frecuencia en la población general. En poblaciones pediátricas se ha detectado que puede haber una prevalencia de 2.36%. De éstos los más frecuentes fueron trastornos respiratorios durante el sueño (1.17%), insomnio (0.52%) y trastornos no especificados (0.64%).<sup>38</sup> En poblaciones geriátricas se ha detectado que 4.46% de la población puede tener una mala calidad de sueño.<sup>39</sup> Torre-Bouscoulet y colegas estudiaron 4,533 participantes adultos de los cuales 1,062 residían en la Ciudad de México, 1,173 en Santiago de Chile, 1,357 en Caracas y 941 en Montevideo, del total de sujetos estudiados se reporta una prevalencia de 60.2% de personas con ronquido, apnea en 12.3% e insomnio en 34.7%.<sup>40</sup>

Por lo tanto, la integración del estudio de los TS con un enfoque rehabilitatorio abre un amplio camino promisorio y novedoso hacia el panorama del combate contra la discapacidad en nuestro país.

En la atención de los pacientes con diversas discapacidades, el tratamiento integral se orienta hacia la colaboración entre varios especialistas en rehabilitación y los de medicina del sueño para lograr una reincorporación de los pacientes discapacitados a los entornos escolar, laboral, familiar o social.

En el ámbito académico, se pueden proponer cátedras de TS en los planes de estudio de los especialistas en medicina de rehabilitación y en las carreras de terapeutas y rehabilitadores. En otra dirección también se pueden promover cursos, talleres y diplomados del TS entre el personal de rehabilitación.

En la investigación se recomienda la planeación y realización de protocolos de investigación en relación

con los TS y sus consecuencias discapacitantes y en otro sentido, estudiar a los pacientes con discapacidades y los TS que sufren. Esto implicará mejores medidas y tratamientos rehabilitatorios integradores con profundo beneficio social.

## CONCLUSIÓN

Los TS son muy comunes en la población general y producen varias alteraciones funcionales discapacitantes. Por lo tanto, deben ser conocidos por los médicos especialistas y terapeutas en rehabilitación con el objeto de poder brindar una reintegración integral. Por otro lado, los pacientes con alguna discapacidad también pueden tener TS que deben ser estudiados y rehabilitados como parte de su tratamiento integral.

## GLOSARIO

**Apnea de sueño.** Cese periódico de la respiración durante el sueño > 3 s que puede acompañarse de hipoxia, bradicardia y/o hipotensión arterial.<sup>4</sup>

**Hipnogénico.** Que tiene su origen en el sueño.

**Insomnio.** Dificultad persistente para iniciar el sueño, mantenerlo o consolidarlo, ocurre bajo adecuadas condiciones de descanso y que producen diversas alteraciones diurnas adversas.<sup>4</sup>

**Narcolepsia.** Alteración crónica con hipersomnolencia diurna irresistible que no es causada por alteraciones del sueño nocturno o por alteración de los ritmos circadianos.<sup>4</sup>

**Parasomnias.** Eventos clínicos indeseables o experiencias que ocurren al iniciar el sueño sin movimientos oculares rápidos (no-MOR), de movimientos oculares rápidos (MOR) o transiciones del sueño.<sup>4</sup>

**Ronquido.** Ruido producido en la vía aérea superior causado por la vibración de los tejidos locales, principalmente durante la inspiración.<sup>4</sup>

**Síndrome de Kleine-Levine.** Alteración periódica recurrente del sueño caracterizada por episodios de somnolencia excesiva asociada a una disfunción cognoscitiva, hiperfagia e hipersexualidad.<sup>4</sup>

**Sonambulismo.** Trastorno crónico con episodios de deambulación durante el sueño asociados a un pseudodespertar confuso y/o conducta ambulatoria bizarra.

## Referencias

1. World Health Organization. How to use the ICF. A practical manual for using the International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva: WHO; 2013.
2. Stucki A, Cieza A, Michel F, Stucki G, Bentley A, Culebras A et al. Developing ICF core sets for persons with sleep disorders based on the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Sleep Med.* 2008; 9 (2): 191-198.
3. Gradinger F, Cieza A, Stucki A, Michel F, Bentley A, Oksenberg A, et al. Part 1. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) core sets for persons with sleep disorders: results of the consensus process integrating evidence from preparatory studies. *Sleep Med.* 2011; 12 (1): 92-96.
4. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: AASM; 2013.
5. Rana M, Rifo-Allende C, Mesa-Latorre T, Rosso-Astorga K, Torres AR. Sueño en niños: fisiología y actualización de la revisión de la literatura. *Medicina (Buenos Aires).* 2019; 79 suppl 3: 25-28.
6. Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023; 77: 59-69.
7. Prerau MJ, Brown RE, Biancho MT, Ellenbogen JM, Purdon PL. Sleep neurophysiological dynamics through the lens of multipaper spectral analysis. *Physiology (Bethesda).* 2017; 32: 6092.
8. Hericé C, Patel AA, Sakata S. Circuit mechanisms and computational models of REM sleep. *Neurosci Res.* 2019; 140: 77-92.
9. Ahman SB, Ali A, Bilal M, Rashid SD, Wani AB, Bhat RR et al. Melatonin and health: insights of melatonin action, biological functions, and associated disorders. *Cell Mol Neurobiol.* 2023; 43: 2437-2458.
10. Morin CH, Jarrin DC. Epidemiology of insomnia: prevalence, course, risk factors, and public health burden. *Sleep Med Clin.* 2022; 17 (2): 173-191.
11. Muto V, Shaffil-le Bourdieu A, Matarazzo L, Foret A, Mascetti L, Jaspard M et al. Influence of acute sleep loss on the neural correlates of alerting, orientating and executive attention components. *J Sleep Res.* 2012; 21 (6): 648-658.
12. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Gregoire JP, Savard J, Baillatgeon L. Insomnia and its relationship to health-care utilization, work absenteeism, productivity and accidents. *Sleep Med.* 2009; 10 (4): 427-438.
13. Alqudah M, Balousha SAM, Al-Shboul O, Al-Dwairi A, Alfaqih MA, Alzouni KH. Insomnia among medical and paramedical students in Jordan: impact on academic performance. *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 7136906.
14. Young T, Paita M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993; 328 (17): 1230-1235.
15. Walia HK. Beyond heart health: consequences of obstructive sleep apnea. *Cleve Clin J Med.* 2019; 86 (9 suppl 1): 19-25.

16. Lima-Silva FS, da Silva-Becerra JP, Carneiro-Mota B, Silva-de Oliveira AC, Alves Sobreira-Neto MA, Sulyvan-de Castro S et al. Are the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) domains considered in the obstructive sleep apnea instruments? An integrative review. *Sleep Breath*. 2021; 25 (2): 1089-1100.
17. Doherty L, Crowe C, Sweeney B. National narcolepsy survey. *Ir Med J*. 2010; 103 (4): 110, 112-113.
18. Postiglione E, Antelmi E, Pizza F, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Plazzi G. The clinical spectrum of childhood narcolepsy. *Sleep Med Rev*. 2018; 38: 70-85.
19. Siverstein B, Harvey AG, Gradsar M, Pallesen S, Hysing M. Delayed sleep phase disorder in young adults: prevalence and correlates from a national survey of Norwegian university students. *Sleep Med*. 2021; 77: 184-191.
20. Nesbitt AD, Dijk DJ. Out of synch with society: an update on delayed sleep phase disorder. *Curr Opin Pulm Med*. 2014; 20 (6): 581-587.
21. Vanttola P, Puttonen S, Karhula K, Oksanen T, Harma M. Prevalence of shift work disorder among hospital personnel: a cross-sectional study using objective working hour data. *J Sleep Res*. 2020; 29 (3): e12906.
22. Oluwole OSA. Lifetime prevalence and incidence of parasomnias in a population of young adult Nigerians. *J Neurol*. 2010; 257 (7): 1141-1147.
23. Ariza-Serrano J, Santana-Vargas D, Millan-Rosas G, Santana-Miranda R, Rosenthal L, Poblano A. Parasomnias related to shift work disorder among medical residents during the first year of training in Mexico. *Sleep Biol Rhythms*. 2023; 21 (1): 105-111.
24. Kilic A, Hacıhamdioglu DO, Tural E, Karademir F. Evaluation of neuropsychological development of children diagnosed with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: a pilot study. *Turkish J Urol*. 2020; 46 (4): 320-325.
25. Lee SH, Cho ST, Na HR, Ko SB, Park MH. Urinary incontinence in patients with Alzheimer's disease: relationship between symptom status and urodynamical diagnoses. *Int J Urol*. 2014; 21 (7): 683-687.
26. Davaadorj A, Byambajav P, Munkhsukh MU, Och M, Zorigt S, Boldbaatar D et al. Prevalence of restless leg syndrome in Mongolian adults: Mon-TimeLine study. *J Integr Neurosci*. 2021; 20 (2): 405-409.
27. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movements disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev*. 2006; 10 (3): 169-177.
28. Firman M, Reyes M, Becerra N, Flores G, Weitzman M, Espinoza P. Bruxismo del sueño en niños y adolescentes. *Rev Chil Pediatr*. 2015; 86 (5): 373-379.
29. Rasu RS, Balkrishnan R, Shenolikar RA, Nahata MC. Treatment of insomnia: a review and update. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2005; 5 (6): 733-740.
30. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review. *JAMA*. 2020; 323 (4): 1389-1400.
31. Arnulf I, Thomas R, Roy A, Dauvilliers Y. Update on the treatment of idiopathic hypersomnia: progress, challenges, and expert opinion. *Sleep Med Rev*. 2023; 69: 101766.
32. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy L, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). an update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2015; 11 (10): 1199-1236.
33. Mundt JM, Schuiling MD, Warlick C, Dietch JR, Wescott AB, Hagensars M et al. Behavioral and psychological treatments for NREM parasomnias: a systematic review. *Sleep Med*. 2023; 111: 36-53.
34. Malkani R. Rapid eye movement sleep behavioral disorder: management and prognostic counseling. *Sleep Med Clin*. 2024; 19 (1): 83-92.
35. Correa-Moretti E, Bezerra da Silva I, Boavigem A, Jaguaribe-de Lima AM, Lemos A. Interventions for enuresis in children and adolescents: an overview of systematic reviews. *Curr Pediatr Rev*. 2014; 20 (1): 76-88.
36. Wilt TJ, MacDonald R, Ouellette J. Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2013; 173: 496-505.
37. Soares da Silva L, Silva de Amorim C, Baraúna-Magno M, Tavares-Silva C, Cople-Maia L. Effects of different interventions on bruxism: an overview of systematic reviews. *Sleep Breath*. 2014; 28 (3): 1465-1476.
38. Williamson AA, Uwah EA, Min J, Zhang X, Griffis H, Cielo CM et al. Diagnosis of sleep disorders in child healthcare settings. *Sleep Med*. 2024; 119: 80-87.
39. Muhammad T, Pai M, Sruti Anil Kumar AH, Lekshmi PR, Sekher TV. Association between neighbourhood safety, social cohesion, sleep quality and sleep duration among older adults in India: findings from the Study on Global Ageing and Adult Health (WHO-SAGE), 2015. *Psychogeriatrics*. 2024; 24 (4): 789-801.
40. Torre-Bouscoulet L, Vázquez-García JC, Muciño A, Márquez M, López MV, Montes de Oca M et al. Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. *J Clin Sleep Med*. 2008; 4 (6): 579-585.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.

# La gota, una enfermedad metabólica actual: comorbilidades y nuevas terapias

## *Gout, a current metabolic disease: comorbidities and new therapies*

Natsuko Paniagua-Díaz,<sup>\*</sup> Javier Fernández-Torres,<sup>‡</sup> Yessica Zamudio-Cuevas,<sup>‡</sup> Karina Martínez-Flores,<sup>‡</sup> María Fernanda Pérez-Ruiz,<sup>§</sup> Ambar López-Macay<sup>‡</sup>

### Palabras clave:

gota, hiperuricemia, transportadores de uratos, ácido úrico, obesidad.

### Keywords:

*gout, hyperuricemia, urate transporters, uric acid, obesity.*

### Resumen

La gota es una enfermedad metabólica multifactorial que se asocia a hiperuricemia, síndrome metabólico, obesidad, hipertensión, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. El tratamiento tradicional se enfocó durante mucho tiempo en controlar manifestaciones clínicas como dolor agudo, enrojecimiento y edema del paciente mediante el uso de inhibidores de la síntesis de ácido úrico, colchicina y antiinflamatorios no esteroideos. Actualmente se consideran nuevos medicamentos enfocados en el control excreción-reabsorción del ácido úrico y el tratamiento de las comorbilidades de la enfermedad. En muchos países se considera que los casos de gota han ido en aumento a lo largo de la última década, algunos sugieren que esto puede deberse al incremento de enfermedades metabólicas como la obesidad y diabetes, pero también a la presencia de síndrome metabólico. En México, en los últimos años la hiperuricemia e hipertensión han aumentado a la par de la obesidad y diabetes, tanto en niños como adultos. Esta revisión está dirigida a mostrar la relevancia en el tratamiento de las comorbilidades del paciente con gota como parte importante para la prevención y combate a la enfermedad, a la par de controlar la inflamación e hiperuricemia. En países como México, la obesidad, diabetes y las enfermedades cardiovasculares son un problema de salud, es importante considerar que la prevalencia de la gota puede aumentar rápidamente en los próximos años. El correcto diagnóstico y seguimiento del paciente, es esencial para el control de la enfermedad, por lo que reconocer a la gota como una enfermedad multifactorial, donde existen diversos factores que favorecen la inflamación, ayudará a diseñar mejores estrategias terapéuticas.

### Abstract

*Gout is a multifactorial metabolic disease associated with hyperuricemia, metabolic syndrome, obesity, hypertension, hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia. Traditional treatment has long focused on controlling clinical manifestations such as acute pain, redness and edema of the patient through the use of uric acid synthesis inhibitors, colchicine and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Currently, new medications focused on the excretion-reabsorption control of uric acid are considered. In many countries it is considered that cases of gout have been increasing over the last decade, some suggest that this may be due to the increase in metabolic diseases such as obesity and diabetes but also to the presence of metabolic syndrome. In Mexico, in recent years hyperuricemia and hypertension have increased along with obesity and diabetes in both children and adults. This review is aimed at showing the importance of treating comorbidities in patients with gout as an important part of preventing and combating the disease while controlling inflammation and hyperuricemia. In countries like Mexico where obesity, diabetes and cardiovascular diseases are a health problem, it is important to consider*

\* Cohortias. Ciudad de México, México.

‡ Laboratorio de Líquido Sinovial, Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra». Ciudad de México, México.

§ Universidad Autónoma Metropolitana. Ciudad de México, México.

### Correspondencia:

**Ambar López-Macay**

Av. México Xochimilco, Núm. 289, Col. Arenal de Guadalupe, 14389, Tlalpan, Ciudad de México, México.

Tel: 59991000, ext. 19501 y 19502

**E-mail:** lopez\_macay@yahoo.com.mx

Recibido: 8 de mayo de 2024

Aceptado: 22 de julio de 2024



**Citar como:** Paniagua-Díaz N, Fernández-Torres J, Zamudio-Cuevas Y, Martínez-Flores K, Pérez-Ruiz MF, López-Macay A. La gota, una enfermedad metabólica actual: comorbilidades y nuevas terapias. Invest Discapacidad. 2024; 10 (3): 211-220. <https://dx.doi.org/10.35366/118260>



*that the prevalence of gout may increase rapidly in the coming years. In countries like Mexico where obesity, diabetes and cardiovascular diseases are a health problem, it is important to consider that the prevalence of gout may increase rapidly in the coming years. The correct diagnosis and follow-up of the patient is essential for the control of the disease, so recognizing gout as a multifactorial disease, where there are various factors that favor inflammation, will help design better therapeutic strategies.*

## INTRODUCCIÓN

La gota es una de las artritis inflamatorias más comunes y ha incrementado su prevalencia a nivel mundial en las últimas tres décadas.<sup>1-3</sup> Esta enfermedad se caracteriza por el depósito de cristales de urato monosódico (CUM) en las articulaciones, principalmente en pies, manos, rodillas y codos. Estos depósitos se forman por la sobreproducción o la hipoexcreción de ácido úrico (AU). Se sabe que existen factores de riesgo asociados a la gota, como la hipertensión, la obesidad, diabetes y también alteraciones metabólicas importantes como triglicéridos y colesterol total altos, lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajas y niveles altos de AU en sangre, por lo tanto, la dieta y factores ambientales como el consumo de alcohol pueden favorecer la presencia de los ataques agudos de gota.<sup>4,5</sup>

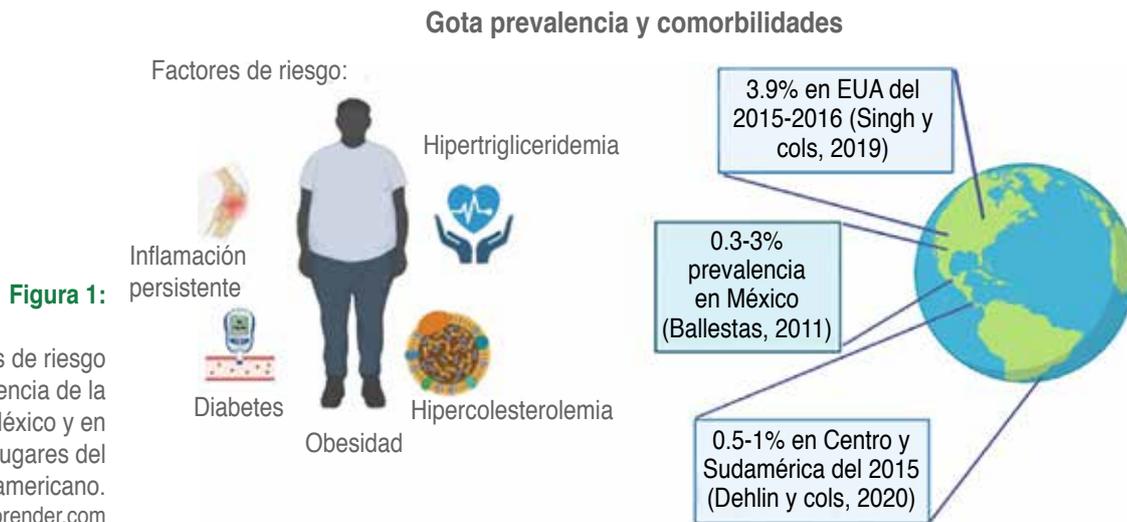
En México 70.3% de la población adulta padece obesidad y sobrepeso, lo que se asocia a desregulaciones metabólicas importantes que, junto con una pobre nutrición y el fondo genético del tipo amerindio de la población mexicana, podría favorecer el incremento de la gota en nuestro país en los últimos 15 años. Algunos reportes indican que los casos de gota podrían ser mayores a los reportados por cifras oficiales, mencionando que las cifras podrían llegar hasta

3% de prevalencia,<sup>1</sup> la **Figura 1** muestra los datos de porcentajes de prevalencia de gota estimados en México y en nuestro continente.<sup>2,6</sup>

La gota es una enfermedad que se caracteriza por un estado metabólico alterado, no sólo del ácido úrico, sino de metabolitos alterados que favorecen la inflamación, desarrollo y progresión de la enfermedad, por lo que nos enfocaremos en revisar primero su prevalencia en el continente para luego enfocarnos en el contexto del metabolismo alterado del paciente, la hiperuricemia (niveles elevados de uratos en suero) y las comorbilidades que lo acompañan para entender mejor su papel en la progresión de la enfermedad.

## PREVALENCIA DE LA GOTA EN EL CONTINENTE AMERICANO

En México no se cuentan con bases de datos epidemiológicas sobre la incidencia y prevalencia de las enfermedades reumáticas. En 2011, se aplicó la metodología del Control de las Enfermedades Reumáticas (*Community Oriented Program for control of Rheumatic Diseases [COPCORD]*), por sus siglas en inglés, en cinco estados del país para identificar la prevalencia de las artritis más comunes. Para la gota, se encontró que la prevalencia en la Ciudad de México fue de



0.4%, para Nuevo León 0.3%, Yucatán 0.1%, Sinaloa 0.06% y Chihuahua 0.8%, estimando una prevalencia en el país de 0.3%.<sup>7</sup> Sin embargo, Vázquez Mellado menciona que la gota puede ser subestimada debido a que existen periodos asintomáticos largos en la enfermedad, en un estudio realizado a través de un cuestionario aplicado a diversos especialistas médicos sobre casos de gota en conocidos y familiares, los resultados mostraron una presencia importante de casos de gota a la par de otras enfermedades articulares. Las diferencias en la frecuencia de la gota se relacionaron a la metodología, tipos de estudios y abordajes del diagnóstico, ya que este último puede ser complicado.<sup>8,9</sup>

En la práctica clínica existen diferencias en el diagnóstico de la enfermedad, por ejemplo, la gota rara vez se diagnostica utilizando el estándar de oro, que es la observación de los CUM en el microscopio (a partir de un aspirado de líquido sinovial o probables tofos). En ese sentido sólo la sintomatología del paciente, además de alguna prueba de laboratorio de sangre, ultrasonido o radiografía, es utilizada. Es por esta razón que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto para los países en vías de desarrollo, utilizar la metodología COPCORD con el fin de presentar datos más homogéneos y comparables.<sup>1</sup> Este programa identifica casos potenciales de enfermedades reumáticas mediante el uso de un cuestionario que se ha validado en muchos idiomas. Los pacientes identificados en esta encuesta son entrevistados por profesionales de la salud, y el diagnóstico se verifica por médicos o reumatólogos.<sup>1</sup> EULAR y ACR han propuesto, por separado y en conjunto, cuestionarios y criterios de diagnóstico de la enfermedad. En los países denominados economías emergentes, como México, son importantes estos tipos de programas ya que dependiendo de la región del país puede variar la infraestructura para una buena atención y un buen diagnóstico de la gota. La prevalencia de gota también será distinta dependiendo la región geográfica del paciente, ya que en las grandes ciudades, por ejemplo, el acceso a una gran variedad de alimentos puede ser mucho más fácil que en regiones aisladas o más pequeñas. Los cambios en la dieta de las poblaciones van a tener influencia en el desarrollo de más enfermedades metabólicas, es decir, una población que tenga mejores hábitos alimenticios y donde se favorezca la actividad física, tendrá menos alteraciones metabólicas como veremos más adelante. En general, el diagnóstico adecuado es importante pero hoy en día se está reconociendo la atención de las comorbi-

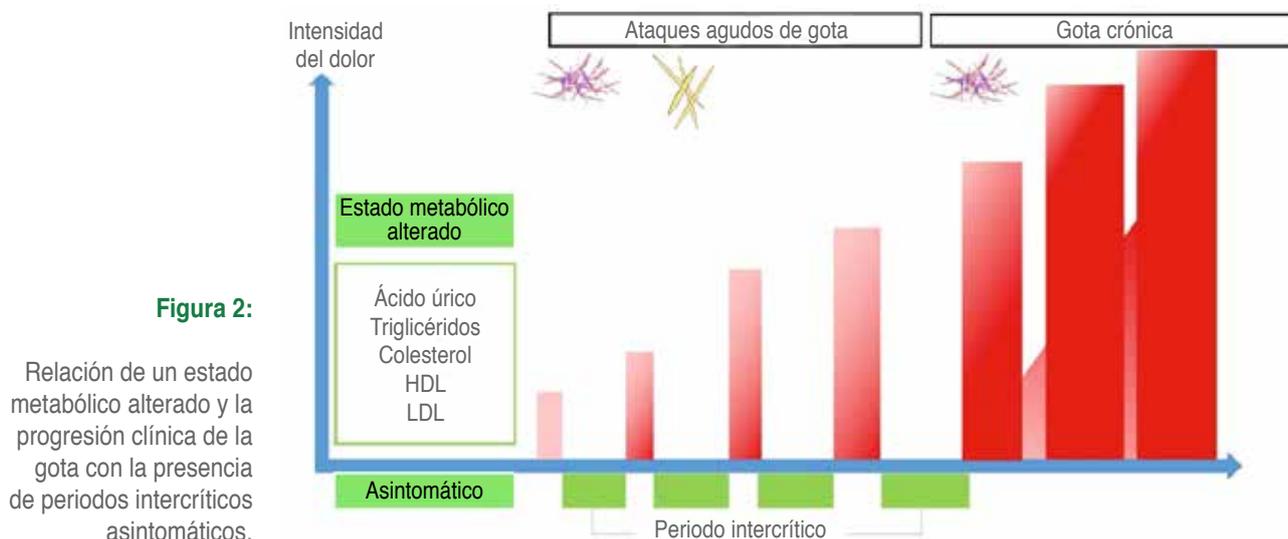
lidades del paciente, ya que éstas pueden variar, pero lo importante es detectar aquellas que contribuyen al desarrollo y progresión del primer ataque agudo.<sup>1</sup>

## HIPERURICEMIA Y GOTA

La hiperuricemia (HU) es el principal factor de riesgo para el desarrollo de gota, sin embargo, al ser una enfermedad multifactorial no es un factor suficiente para que se presente, se estima que sólo 10% de los pacientes con HU desarrollan gota.<sup>1</sup> La HU se define como el aumento de los niveles séricos de urato. En las mujeres se cataloga HU cuando se presentan concentraciones  $\geq 6.5$  mg/dL y en hombres valores  $> 7$  mg/dL de urato sérico, tener altos niveles de AU favorece la formación y precipitación de los CUM causantes de los ataques de gota.

Esta condición puede desarrollarse por una baja excreción de AU, como consecuencia de defectos genéticos que disminuyen la depuración renal, enfermedades renales o medicamentos (diuréticos). La formación de los CUM y su depósito se debe a diversos factores fisicoquímicos como el pH y la temperatura articular, el flujo, la viscosidad y concentración de los componentes del líquido sinovial. Por otro lado, una sobreproducción de urato, debido a una dieta rica en purinas, alcoholismo o defectos congénitos de enzimas del metabolismo de las purinas como la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) o la fosforribosilfosfatasa sintetasa (PRPS) pueden llevar al desarrollo de HU.<sup>7</sup> Adicionalmente, una persona puede tener alguna o varias mutaciones que lo predispongan a tener gota, los más comunes son los polimorfismos de un solo nucleótido con mayor frecuencia en una población, éstos favorecen o inducen HU, como se ha reportado en diversos estudios genómicos. En la actualidad, la HU también se asocia como parte de los componentes para definir al síndrome metabólico, este incluye: hipertensión, triglicéridos altos, colesterol, HDL y glucosa alta. Es posible que al mantener el metabolismo alterado se activen factores proinflamatorios de manera persistente que activen la inflamación por los CUM en el primer ataque agudo.<sup>10</sup>

Los ataques agudos de gota son consecuencia de la respuesta inflamatoria a los CUM presentes en las zonas periarticulares y en el tejido celular subcutáneo, siendo una de las principales articulaciones afectadas la primera metatarsfalángica. La artritis gotosa aguda es aquella donde se presenta el ataque con la sintomatología típica como dolor agudo localizado sobre la articulación. Los periodos intercríticos asintomáticos



entre ataques pueden durar semanas, meses o años hasta que se desencadena un nuevo ataque. La gota tofácea o crónica se presenta en un estado avanzado de la enfermedad, por lo general después de 10 años del primer ataque agudo. Se puede presentar cuando no se tiene un tratamiento adecuado o no hay seguimiento de la enfermedad, disminuyendo el tiempo de los periodos intercríticos. La gota tofácea puede provocar erosión o daño articular, por los aglomerados de CUM o tofos, además de limitaciones más severas en los movimientos (Figura 2).<sup>11-13</sup> La presencia frecuente de tofos en los pacientes con gota crónica es una muestra de un mal seguimiento de su enfermedad, ya sea por parte del paciente, de su médico o de ambos. El especialista puede recibir a estos pacientes con un mal control del urato sérico, por lo tanto, con HU y tofos en diferentes articulaciones, además de más de alguna comorbilidad, por ello la importancia de la atención a las comorbilidades durante el desarrollo y progresión de la gota, sino desde antes del primer ataque. En la Figura 2 se muestran los periodos intercríticos presentes en las etapas de la progresión de la gota, así como la presencia de alteraciones metabólicas en sangre presentes en muchos pacientes, previo a un ataque agudo.

### LOS TRATAMIENTOS Y NUEVAS TERAPIAS PARA EL PACIENTE CON GOTA

El tratamiento para la gota abarca tres aspectos: controlar la inflamación durante un ataque, evitar recurrencias y disminuir los niveles séricos de urato para

evitar futuros depósitos de CUM. Para lograr estos objetivos, se implementan tratamientos farmacológicos y cambios en el estilo de vida.<sup>14,15</sup>

El objetivo del tratamiento para la gota aguda busca, en un principio, controlar el dolor y desaparecer los síntomas; para que el tratamiento sea más efectivo debe de administrarse dentro de las primeras 24 horas después de las primeras manifestaciones clínicas. Durante la fase aguda, los corticosteroides orales o intravenosos, los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) y la colchicina son los medicamentos más utilizados para eliminar la inflamación y el dolor.<sup>12,13</sup>

En la actualidad, se pueden utilizar algunos fármacos anti IL-1 $\beta$ , como el anakinra que es un antagonista del receptor de IL-1 $\beta$  para controlar la inflamación en ataque agudo y de manera crónica.<sup>16,17</sup> Después de la resolución del ataque, de dos a cuatro semanas después, en el periodo intercrítico, se sugiere que el paciente tenga alguna terapia de modificación del estilo de vida y dieta, se sugiere que la persona mantenga controlada la ingesta de alcohol, tabaco, realizar ejercicio de bajo impacto todos los días y llevar un control nutricional bajo en grasas y en alimentos ricos en purinas, con el objetivo de mantener los niveles de urato sérico en 6 mg/dL. Estas terapias pueden dividirse en dos tipos, aquellas donde se busca una dieta baja en purinas, reduciendo el consumo de alimentos ricos en purinas y otra de hidratación y control de peso, ésta para mantener una buena hidratación y peso saludable que ayude a reducir el riesgo de ataques de gota.<sup>18,19</sup> En caso de que no se

logren mantener los niveles de urato en un plazo de tres a seis meses, se implementa terapia reductora de urato (*urate lowering therapy* [ULT], por sus siglas en inglés), en la cual se administran fármacos inhibidores de la xantina oxidasa como el alopurinol, febuxostat y topiroxostat, que disminuyen los niveles séricos de AU.<sup>13,20</sup> Existen también los uricosúricos que permiten la excreción del ácido úrico en orina, como el probenecid, lesinurad y el verinurad, que es más potente que los anteriores pero que siguen en investigación para usarse en combinación con otros medicamentos. La pegloticasa es un medicamento que contiene a la enzima uricasa que es capaz de convertir el ácido úrico en alantoína y facilitar su excreción. Los medicamentos con pegloticasa se pueden utilizar en pacientes con gota crónica refractaria.<sup>21,22</sup>

### NUEVAS TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN

En años recientes se han propuesto nuevas terapias para el tratamiento de la hiperuricemia y de la gota, algunas de ellas son combinaciones de medicamentos, otras cambios en el estilo de vida y otras son nuevos medicamentos que ya se están utilizando en algunos países; los inhibidores de URAT1 y los del inflammasoma (NLRP3) son dos de ellos. En el caso de los inhibidores de URAT1, éstos pueden inhibir al transportador de uratos URAT1 en el riñón, incrementando la excreción de ácido úrico, pero se debe evaluar previamente qué personas son candidatas para utilizar este fármaco.<sup>23</sup> Los inhibidores del inflammasoma NLRP3 buscan controlar la inflamación de vía que se activa durante el reconocimiento de los cristales de urato en la articulación en el ataque agudo.<sup>24</sup> Estos tratamientos están en diferentes etapas de aprobación y uso clínico, y su disponibilidad puede variar según la región. Por otro lado, el acceso a los medicamentos más novedosos para el control de la HU o el fácil acceso a los medicamentos típicos para el tratamiento de la enfermedad, resulta más difícil en muchos países como México.

### COMBINACIONES DE TERAPIAS

En los últimos años, se ha avanzado en la combinación de diferentes terapias para mejorar la eficacia del tratamiento y reducir los efectos secundarios (en especial, en enfermedades renales presentes o defectos genéticos en la excreción del ácido úrico).<sup>25</sup> Las combinaciones de terapias pueden ser de inhibidores de la xantina oxidasa con uricosúricos, por ejemplo:

- **Lesinurad y alopurinol:** el alopurinol se usa en lugar de febuxostat. Esta combinación parece ser efectiva para pacientes que no alcanzan los objetivos de disminuir los niveles séricos de ácido úrico con alopurinol solo.
- **Lesinurad y febuxostat:** se usa lesinurad para aumentar la excreción de ácido úrico y febuxostat para reducir su producción, esta combinación ha demostrado ser eficaz en pacientes que no logran un buen control con monoterapia.
- Se pueden utilizar también, combinaciones de uricosúricos con cambios en el estilo de vida.
- **Verinurad e hidratación adecuada:** se asegura una buena hidratación y junto con el uso de verinurad, se puede mejorar la eliminación de ácido úrico a través de la orina.
- **Lesinurad y dieta baja en purinas:** se combina lesinurad con una dieta baja en purinas y se puede potenciar el efecto de reducción del ácido úrico mediante la disminución de la producción y del aumento de la excreción. Otras combinaciones pueden ser entre medicamentos como pegloticasa e inmunosupresores.
- **Anakinra y anti-IL-1 $\beta$ :** utilizar anakinra junto con otros anticuerpos contra la interleucina-1 (IL-1) puede ofrecer un mejor control de la inflamación en ataques agudos de gota.
- **Pegloticasa e inmunosupresores:** la combinación de pegloticasa con medicamentos inmunosupresores, como el metotrexato, puede reducir la formación de anticuerpos contra pegloticasa, mejorando su eficacia y duración del efecto en pacientes con gota crónica refractaria.
- **Inhibidores de URAT1 e inhibidores de la xantina oxidasa:** las combinaciones que incluyen nuevos inhibidores de URAT1 con inhibidores de la xantina oxidasa están en investigación para evaluar su eficacia y seguridad.
- **Inhibidores del inflammasoma NLRP3 y terapias antiinflamatorias:** la combinación de inhibidores del inflammasoma con otras terapias antiinflamatorias puede ofrecer reducir la inflamación y controlar los niveles de ácido úrico.

Todas estas combinaciones están diseñadas para abordar múltiples mecanismos de la hiperuricemia (por sobreproducción o deficiencia en la eliminación de ácido úrico) y proporcionar un control más completo y efectivo de la hiperuricemia y/o la gota.<sup>19</sup> En este sentido, será esencial que los pacientes consulten a un especialista para determinar la mejor combinación

terapéutica para su situación específica, teniendo en cuenta factores como la tolerancia a los medicamentos y la presencia de comorbilidades.

## OBESIDAD Y MALOS HÁBITOS

La OMS define a la obesidad y al sobrepeso como la acumulación anormal o excesiva de grasa que afecta a la salud. La clasificación de la obesidad está basada en la medición del índice de masa corporal (IMC), que se define como la relación entre peso y estatura ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). El IMC se ha utilizado como una forma de medición del sobrepeso y la obesidad, ya que es una forma práctica en la consulta para relacionar factores de riesgo como la obesidad, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y dislipidemias con enfermedades como la gota.<sup>26</sup>

La obesidad es otra de las características clínicas que se asocian de forma estrecha con la gota; el Colegio Americano de Reumatología ha reconocido una compleja relación entre la gota y la obesidad, principalmente asociada a una mala dieta que además de aumentar el peso tiende a promover la HU,<sup>27-30</sup> además se ha observado una relación «dosis dependiente» en incremento o ganancia de peso y el riesgo de padecer gota; se ha visto también una relación entre el peso ganado durante etapas tempranas adultas y el riesgo de gota,<sup>31</sup> sugiriendo que existe una relación entre los niveles de IMC y uratos.

En México, la obesidad es uno de principales problemas en la población, en 2016 de acuerdo con la Encuesta de Salud y Nutrición (ENSANUT), se reportó un 72.5% de obesidad y sobrepeso en los adultos, lo cual nos habla de alteraciones metabólicas importantes que se han incrementado en los últimos años; sin embargo, en el país no se tiene una relación entre el porcentaje de obesidad y personas con gota. Algunos estudios como los de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES, por sus siglas en inglés) de 2007-2010 en EUA, estiman que las personas con un IMC normal tienen una prevalencia de gota entre 1-2%, mientras que las personas con sobrepeso alrededor de 3% y con obesidad entre 4 y 7%.<sup>32</sup>

La incidencia de gota en el mundo ha aumentado debido al cambio de hábitos alimenticios que se han registrado desde el siglo pasado. Algunos estudios refieren que, en los últimos años, el consumo de edulcorantes con fructosa, consumo de carne y alcohol han incrementado las vías endógenas y exógenas para producir AU mediante la vía de purinas.<sup>33</sup> Alimentos como las vísceras (hígado, riñón, mollejas), sardinas,

trucha, camarones, cangrejos, carne, extractos de levadura, frijoles, lentejas, espinacas, champiñones contienen altos niveles de purinas.<sup>34-38</sup> Además de estos alimentos, el alto consumo de fructosa y bebidas azucaradas se asocian a un aumento en los niveles de AU. Se ha demostrado que los edulcorantes elevan los niveles de lactato y AU en plasma, debido a que se induce la producción de AU mediante la degradación del adenosín trifosfato (ATP) a adenosín monofosfato (AMP), aumentando el catabolismo de este último.<sup>38</sup> Uno de los transportadores de uratos que también participa en el intercambio de glucosa y fructosa es GLUT9 (SLC2A9) que, ante una alta exposición a azúcares, afecta su capacidad de transportar AU.<sup>39,40</sup> La población mexicana joven y adulta, especialmente de las ciudades densamente pobladas consume una gran cantidad de azúcares en su alimentación, a la par de tener altos índices de obesidad, por lo que es importante concientizar sobre las enfermedades metabólicas como la gota que pueden adicionarse a la obesidad y la diabetes.

## EL CONSUMO DE ALCOHOL

El consumo de alcohol es uno de los factores que se ha asociado mayormente a HU y gota, se estima que 15 g/día de alcohol incrementan un 93% de riesgo de gota comparado con las personas que no consumen alcohol. Esto se debe a que durante la ingesta de alcohol incrementa el ácido láctico y el AU<sup>41,42</sup> y su eliminación y transporte produce el intercambio de ambos por los mismos transportadores de moléculas orgánicas como los transportadores de uratos que eliminan y reabsorben el ácido úrico, por otro lado, el alcohol aumenta la degradación del ATP a AMP, lo que favorece la degradación de purinas y la síntesis de AU. Un dato importante es que la cerveza, debido a su alto contenido de guaninas, se asocia a un incremento de 2.5 de riesgo de padecer gota comparado con el licor que lo incrementa 1.6 veces.<sup>42,43</sup> Por otro lado, el consumo de cafeína en el café se ha asociado a la disminución de los niveles de AU y por lo tanto menor riesgo de gota, debido a que inhibe competitivamente a la xantina oxidasa, incluso se ha descrito que el consumo de café es inversamente proporcional a tener gota, el consumo de 4-5 tazas por día disminuye hasta un 40% de riesgo de gota.<sup>44</sup> Esta información nos indica lo importante que es el manejo de una buena alimentación en la edad adulta para evitar una hiperuricemia persistente y evitar comorbilidades como la obesidad e hipertensión que

puedan ir de la mano con la ingesta de alcohol y una dieta descontrolada.

### MECANISMOS DE ELIMINACIÓN DEL AU

La regulación de los niveles de ácido úrico en sangre dependerá de qué bien funcionen los mecanismos de eliminación del mismo; en los humanos, la eliminación del AU se da a nivel renal (2/3 del AU total) e intestinal (alrededor de 1/3 del AU), en intestino es gracias a la acción de las bacterias que catalizan el AU en dióxido de carbono y amoníaco, por lo que se elimina como aire intestinal o mediante su excreción renal a través de la orina. La eliminación también se puede dar a través de la saliva, lágrimas y la transpiración. El equilibrio entre la eliminación del AU y su producción es clave para mantener la homeostasis de los niveles de AU en el organismo, por lo que mutaciones que afecten la eliminación podrán tener un efecto dependiendo del sexo, edad y medio ambiente.<sup>45,46</sup>

En el riñón, la depuración renal del AU está determinada por la cantidad de urato filtrado por el glomérulo, mientras mayor sea la depuración renal, mayor será la eliminación de dicha sustancia en el plasma.<sup>47</sup> La depuración del AU se realiza en el túbulo proximal del riñón y el proceso consta de cuatro pasos: la filtración glomerular, reabsorción del urato filtrado, secreción y reabsorción postsecretoria. El primer paso es la filtración del AU total en el glomérulo, 100% del filtrado pasa al túbulo proximal en el llamado segmento S1, en donde es reabsorbido entre 98 y 100%, mientras que 0-2% del AU permanece en la luz tubular. La siguiente

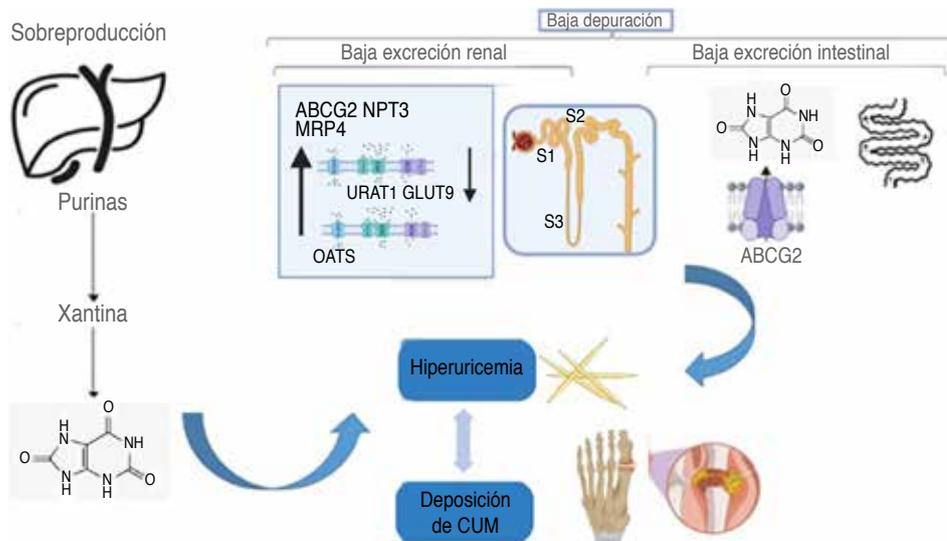
fase es la secreción en el segmento S2 del túbulo proximal de un 50% del AU que fue reabsorbido en la primera etapa (ver ubicación en *Figura 3*). Seguido de esto, sucede una reabsorción postsecretoria de 80 a 90% del AU en la parte más distal del túbulo proximal, por lo que sólo entre un 10 y 20% del AU filtrado se desecha en la orina.<sup>48</sup> La *Figura 3* muestra las diferentes vías que llevan a la HU y depósito de CUM previo al ataque agudo. La hiperinsulinemia por resistencia a la insulina, por ejemplo, puede causar reabsorción de uratos y el incremento de sodio en el túbulo proximal favoreciendo la hipertensión e HU.<sup>49,50</sup> Actualmente el control de las comorbilidades del paciente con gota es importante, ya que varias de ellas se han asociado a largo plazo con enfermedades renales (diabetes, obesidad, HU), por lo que una adecuada inspección deberá incluir un análisis de AU en sangre, en orina y un análisis de depuración de creatinina, para conocer las posibles fallas en la excreción o reabsorción de uratos a la par de una química sanguínea y con los resultados considerar un tratamiento adecuado.

### TRANSPORTADORES DE URATOS EN EL CONTROL DE LOS NIVELES DE AU

En los años 70, se empezó a entender un poco más el mecanismo del metabolismo renal, demostrando que existen transportadores de uratos en la nefrona y túbulos renales que ayudan al aclaramiento del AU sugiriendo una posible asociación entre la alteración de los transportadores y los niveles de urato sérico.<sup>51,52</sup> Hoy en día este es uno de los puntos más estudiados a

**Figura 3:**

Desarrollo de la hiperuricemia (HU) y su progresión al ataque agudo. El ataque agudo ocasionado por el depósito de cristales de urato monosódico (CUM) puede o no incluir la detección de HU en sangre, tanto por sobreproducción, como por baja depuración del ácido úrico. Se indican los segmentos S1-S3 en el túbulo proximal de la nefrona.



nivel genético de la gota e HU.<sup>53</sup> El transportador *ATP-binding cassette subfamily G member 2* o ABCG2; es un miembro de la familia de transportadores de la familia ABC dependientes de ATP, éste se ha caracterizado por su papel en el transporte de uratos en el riñón. URAT1 (*urate transporter 1*) ayuda a la filtración glomerular del AU y su reabsorción en la membrana apical de los túbulos proximales. Otro transportador es el GLUT-9 (*glucose transporter 9*), el cual también es importante para el transporte de AU en la membrana basolateral renal. Finalmente están los transportadores de fosfatos dependientes de sodio como NPT1 y NPT4, así como los transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT4 que tienen un papel importante en el transporte de uratos en el riñón (Figura 3).<sup>52-55</sup> Estudios en modelos animales e *in vitro* de HU y gota se enfocan en el silenciamiento de la expresión de estos transportadores para entender mejor su papel en la patología.<sup>56-58</sup> En todas estas moléculas se han asociado mutaciones en poblaciones que se relacionan con HU y gota, por lo que es importante su estudio molecular para entender mejor la desregulación del AU en la gota y diseñar mejores estrategias terapéuticas. Nuestro grupo de trabajo publicó recientemente que la expresión de transportadores en leucocitos de pacientes con hiperuricemia puede estar relacionada al estado metabólico alterado, así como el incremento de ABCG2 elevado por el estado hiperuricémico.<sup>10</sup>

En los últimos 20 años la incidencia de la gota ha incrementado en nuestro país, en especial en zonas urbanas donde hay acceso a una gran variedad de alimentos pero van de la mano con problemas de mala nutrición y sedentarismo, los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la gota están permitiendo el uso nuevos fármacos más específicos para un tratamiento más personalizado enfocado en los transportadores de uratos a la par de un control del metabolismo alterado con posibles comorbilidades.<sup>59-61</sup>

## CONCLUSIONES

Nuestro país, así como otros en el continente americano, sufren actualmente de un incremento de enfermedades y alteraciones metabólicas que pueden favorecer el desarrollo de gota en la etapa adulta, los malos hábitos alimenticios de nuestra población también pueden producir factores proinflamatorios que podrían favorecer un ataque agudo de gota. Hoy en día la gota no debe ser estudiada ni tratada de manera aislada de otras alteraciones metabólicas y comorbi-

lidades del paciente. La evolución de la enfermedad puede variar dependiendo del contexto geográfico, socioeconómico y cultural de la persona.

El control de la HU, aun en estado asintomático, es importante en cualquier etapa de la gota. Un diagnóstico certero y la atención de las alteraciones metabólicas asociadas a la gota permitirán mejores tratamientos, las nuevas terapias deberán proporcionar un mejor control de la enfermedad y por lo tanto una mejora en la calidad de vida del paciente.

## Referencias

1. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11 (11): 649-662.
2. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16 (7): 380-390.
3. Danve A, Sehra ST, Neogi T. Role of diet in hyperuricemia and gout. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021; 35 (4): 101723.
4. Hernández-Cuevas CB, Roque LH, Huerta-Sil G, Rojas-Serrano J, Escudero A, Perez LL et al. First acute gout attacks commonly precede features of the metabolic syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2009; 15 (2): 65-67.
5. Witt M, Schulze-Koops H. Hyperuricemia and gout: new aspects of an old disease. *Internist (Berl)*. 2016; 57 (7): 656-665.
6. Singh G, Lingala B, Mithal A. Gout and hyperuricaemia in the USA: prevalence and trends. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58 (12): 2177-2180.
7. Peláez-Ballesteros I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011; 86: 3-8.
8. García-Méndez S, Arreguín-Reyes R, López-López O, Vázquez-Mellado J. Frequency of gout according to the perception of physicians in México. *Reumatol Clin*. 2014; 10 (3): 197-198.
9. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (6): 991-999.
10. Natsuko PD, Laura SC, Denise CC, Lucio VR, Carlos AS, Fausto SM et al. Differential gene expression of ABCG2, SLC22A12, IL-1 $\beta$ , and ALPK1 in peripheral blood leukocytes of primary gout patients with hyperuricemia and their comorbidities: a case-control study. *Eur J Med Res*. 2022; 27 (1): 62.
11. Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014; 40 (2): 193-206.

12. Eggebeen AT. Gout: an update. *Am Fam Physician*. 2007; 76 (6): 801-808.
13. Ahmad MI, Masood S, Furlanetto DM, Nicolaou S. Urate crystals; beyond joints. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 649505.
14. Afinogenova Y, Danve A, Neogi T. Update on gout management: what is old and what is new. *Curr Opin Rheumatol*. 2022; 34 (2): 118-124.
15. Yakupova SP. Gout. New opportunities of diagnosis and treatment. *Ter Arkh*. 2018; 90 (5): 88-92.
16. Saag KG, Khanna PP, Keenan RT, Ohlman S, Osterling Koskinen L et al. A randomized, phase II study evaluating the efficacy and safety of anakinra in the treatment of gout flares. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (8): 1533-1542.
17. Saad Shaukat MH, Shabbir MA, Singh S, Torosoff M, Peredo-Wende R. Correction to: Anakinra for colchicine-intolerant/colchicine-resistant acute gout flare precipitated by decompensated heart failure. *Ir J Med Sci*. 2021; 190 (1): 453.
18. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72 (6): 744-760. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72 (8): 1187. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73 (3): 458.
19. Zhang Y, Chen S, Yuan M, Xu Y, Xu H. Gout and diet: a comprehensive review of mechanisms and management. *Nutrients*. 2022; 14 (17): 3525.
20. Cohen RE, Pillinger MH, Toprover M. Something old, something new: the ACR gout treatment guideline and its evolution from 2012 to 2020. *Curr Rheumatol Rep*. 2020; 23 (1): 4.
21. Quintana MJ, Shum AZ, Folse MS, Ramesh PC, Ahmadzadeh S, Varrassi G et al. Gout treatment and clinical considerations: the role of pegloticase, colchicine, and febuxostat. *Cureus*. 2023; 15 (10): e46649.
22. Schlesinger N, Lipsky PE. Pegloticase treatment of chronic refractory gout: Update on efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50 (3S): S31-S38.
23. Liu YR, Wang JQ, Li J. Role of NLRP3 in the pathogenesis and treatment of gout arthritis. *Front Immunol*. 2023; 14: 1137822.
24. He H, Jiang H, Chen Y et al. Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity. *Nat Commun*. 2018; 9: 2550.
25. Pillinger MH, Mandell BF. Therapeutic approaches in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50 (3S): S24-S30.
26. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000; 894: i-xii, 1-253.
27. Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout and metabolic syndrome: a tangled web. *Curr Rheumatol Rep*. 2017; 19 (10): 60.
28. Sumpter NA, Saag KG, Reynolds RJ, Merriman TR. Comorbidities in gout and hyperuricemia: causality or epiphenomena? *Curr Opin Rheumatol*. 2020; 32 (2): 126-133.
29. Choi HK, McCormick N, Yokose C. Excess comorbidities in gout: the causal paradigm and pleiotropic approaches to care. *Nat Rev Rheumatol*. 2022; 18 (2): 97-111.
30. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (22): 12394.
31. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med*. 2005; 165 (7): 742-748.
32. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65 (1): 127-132.
33. Kedar E, Simkin PA. A perspective on diet and gout. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012; 19 (6): 392-397.
34. Torralba KD, De Jesus E, Rachabattula S. The interplay between diet, urate transporters and the risk for gout and hyperuricemia: current and future directions. *Int J Rheum Dis*. 2012; 15 (6): 499-506.
35. Wang Y, Yang R, Cao Z, Han S, Han T, Jiang W et al. The association of food groups and consumption time with hyperuricemia: the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2018. *Nutrients*. 2023; 15 (14): 3109.
36. Rho YH, Zhu Y, Choi HK. The epidemiology of uric acid and fructose. *Semin Nephrol*. 2011; 31 (5): 410-419.
37. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI et al. Uric acid and hypertension: an update with recommendations. *Am J Hypertens*. 2020; 33 (7): 583-594.
38. Zhang C, Li L, Zhang Y, Zeng C. Recent advances in fructose intake and risk of hyperuricemia. *Biomed Pharmacother*. 2020; 131: 110795.
39. Batt C, Phipps-Green AJ, Black MA, Cadzow M, Merriman ME, Topless R et al. Sugar-sweetened beverage consumption: a risk factor for prevalent gout with SLC2A9 genotype-specific effects on serum urate and risk of gout. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (12): 2101-2106.
40. Lukkunaprasit T, Rattanasiri S, Turongkaravee S, Suvannang N, Ingsathit A, Attia J et al. The association between genetic polymorphisms in ABCG2 and SLC2A9 and urate: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2020; 21 (1): 210.
41. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 2015; 77: 323-345.
42. Estiverne C, Mandal AK, Mount DB. Molecular pathophysiology of uric acid homeostasis. *Semin Nephrol*. 2020; 40 (6): 535-549.
43. Almeida C, Neves MC, Freire MG. Towards the use of adsorption methods for the removal of purines from beer. *Molecules*. 2021; 26 (21): 6460.

44. Cornelis MC, Munafo MR. Mendelian randomization studies of coffee and caffeine consumption. *Nutrients*. 2018; 10 (10): 1343.
45. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016; 213: 8-14.
46. Yang B, Xin M, Liang S, Xu X, Cai T, Dong L et al. New insight into the management of renal excretion and hyperuricemia: Potential therapeutic strategies with natural bioactive compounds. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 1026246.
47. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol*. 2000; 152 (10): 897-907.
48. Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E, Xu N, Ishizawa K, Hosoyamada M et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017; 313 (3): F826-F834.
49. Nakamura T. Historical review of gout and hyperuricemia investigations. *Nihon Rinsho*. 2008; 66 (4): 624-635.
50. Pérez Ruiz F. Gout: past, present, and future. *Reumatol Clin*. 2011; 7 (4): 217-219.
51. Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, van Ginkel C et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019; 316 (1): F173-F185.
52. Arakawa H, Amezawa N, Kawakatsu Y, Tamai I. Renal reabsorptive transport of uric acid precursor xanthine by URAT1 and GLUT9. *Biol Pharm Bull*. 2020; 43 (11): 1792-1798.
53. Zhu W, Deng Y, Zhou X. Multiple membrane transporters and some immune regulatory genes are major genetic factors to gout. *Open Rheumatol J*. 2018; 12: 94-113.
54. García-Nieto VM, Claverie-Martín F, Moraleda-Mesa T, Perdomo-Ramírez A, Tejera-Carreño P, Córdoba-Lanus E et al. La gota asociada a reducción de la excreción renal de ácido úrico. Esa tubulopatía que no tratamos los nefrólogos. *Nefrología*. 2022; 42 (3): 273-279.
55. Jing J, Ekici AB, Sitter T, Eckardt KU, Schaeffner E, Li Y et al. Genetics of serum urate concentrations and gout in a high-risk population, patients with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 13184.
56. Lee CP, Chiang SL, Ko AM, Liu YF, Ma C, Lu CY et al. ALPK1 phosphorylates myosin IIA modulating TNF- $\alpha$  trafficking in gout flares. *Sci Rep*. 2016; 6: 25740.
57. Pineda C, Fuentes-Gómez AJ, Hernández-Díaz C, Zamudio-Cuevas Y, Fernández-Torres J, López-Macay A et al. Animal model of acute gout reproduces the inflammatory and ultrasonographic joint changes of human gout. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17 (1): 37.
58. Kim KW, Kim BM, Lee KA, Kim HS, Lee SH, Kim HR. Reciprocal interaction between macrophage migration inhibitory factor and interleukin-8 in gout. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37 (2): 270-278.
59. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016; 388 (10055): 2039-2052.
60. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet*. 2021; 397 (10287): 1843-1855.
61. Shi C, Zhou Z, Chi X, Xiu S, Yi C, Jiang Z et al. Recent advances in gout drugs. *Eur J Med Chem*. 2023; 245 (Pt 1): 114890.



