ISSN: 2710-995X
Periodicidad: semestral

ORANGE JOURNAL

Volumen 5 Número 10
Julio - diciembre 2023
Periodicidad: Semestral

PRIMMATE

ORANGE JOURNAL

ISSN: 2710-995X

Equipo editorial

Editor en jefe
PhD. Idelsy Chil Núñez
Universidad de Oriente, Cuba

PhD. Julio César Escalona Arranz
Universidad de Oriente, Cuba
PhD. Ivette Reyes Hernández
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México
PhD. Carlos Manuel Dutok Sánchez
Universidade Federal de Amapá, Brasil
PhD. Eduardo Saguier
Washington University, St. Louis, Missouri (USA), Argentina
PhD. Reyber Parra
Universidad del Zulia, Venezuela
PhD. Ania Ochoa Pacheco
Universidad de Oriente, Cuba

IMAGEN DE PORTADA
Diseño: Julie

Editado por:

PRIMMATE

Bogotá - Colombia-Suramerica

ORANGE JOURNAL
REVISTA CIENTIFICA VIRTUAL
http://www.orangejournal.info

VOLUMEN 5, NUMERO 10

CONTENIDO

4-14 **Frecuencia fundamental y duración de vocales españolas en pacientes con enfermedad de Parkinson**
Daniel Isac Escobedo Beceiro, Osvaldo Ramón Aguilera Pacheco, Frank Sanabria Macias, Elizabet Colina Avila

15-27 **Obtención y adaptación de un hibridoma productor de anticuerpos anti-C3 a medio libre de suero**
Claudia Camila García Cruz, Gabriel Llauradó Maury, Humberto J. Morris Quevedo, Alejandro Miranda Ariza, Elizabet Galindo Arias, Suyén Rodríguez Pérez

28-37 **Automedicación en estudiantes mexicanos de Licenciatura en Farmacia infectados con SARS-CoV-2**
Paola Cristelle Aragon Calva, Arelis González Hernández, Pedro Brando Morales Hernández, Ivette Reyes Hernández, Ana María Téllez López, Isis Beatriz Bermúdez Camps

38-48 **Adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial. Intervención del farmacéutico**
Ana María De la Torre Rodríguez, Roberto Felipe Nicot Cos

49-60 **Prevalencia de las Hiperlipidemias en población de Santiago de Cuba**
Yadira Guerra Cleger, Ana Rosa Cantillo Lores, Marlen Vistel, Jorge Bosch Escobar Bosch Escobar, Idelsy Chil Núñez

ORANGE JOURNAL

Periodicidad
Semestral
Creación: Enero de 2019

Equipo editorial

Editor en jefe: – PhD. Idelsy Chil Núñez, Universidad de Oriente, Cuba
PhD. Julio César Escalona Arranz, Universidad de Oriente, Cuba
PhD. Ivette Reyes Hernández, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México
PhD. Carlos Manuel Dutok Sánchez, Universidade Federal de Amapá, Brasil
PhD. Eduardo Saguier, Washington University, St. Louis, Missouri (USA), Argentina
PhD. Reyber Parra, Universidad del Zulia, Venezuela
PhD. Ania Ochoa Pacheco, Universidad de Oriente, Cuba

Comité científico

PhD. Arelis Ábalos Rodríguez, Universidad de Oriente, Cuba
PhD. Isis Betriz Bernúdez Camps, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México
PhD. Irma Leonor Ortega López, Universidad de Oriente, Cuba
PhD. Janielle da Silva Melo, Universidade Federal de Amapá, Brasil
PhD. Niurka Dupotey Varela, Universidad de Oriente, Cuba
PhD. Yamilé Heredia Díaz, Universidad de Oriente, Cuba
PhD. José Sávio Bicho de Oliveira, Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará, Brasil
PhD. Maraelis Morales González, Universidad de Oriente, Cuba
PhD. Fabio Rodriges Trindade, Universidade Federal do Piauí, Brasil
PhD. Alina González Marañón, Universidad de Oriente, Cuba
PhD. Yunior Ramón Velázquez Labrada, Universidad de Oriente, Cuba

El contenido de los artículos y reseñas publicadas es responsabilidad de los autores y no refleja el punto de vista u opinión de Orange

Orange Journal está indexada en:

BASE · JOURNALS MASTER LIST · LatinREV · FLACSO ARGENTINA

Powered by:

Powered by: turnitin · doi crossref

doi prefix: 10.46502/issn.2710-995X

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

ORANGE JOURNAL

Orange Journal / Volumen 5 Número 10/Julio-diciembre 2023

DOI: https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2023.10.01
Cómo citar:
Escobedo Beceiro, D.I., Aguilera Pacheco, O.R., Sanabria Macias, F., & Colina Avila, E. (2023). Frecuencia fundamental y duración de vocales españolas en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Orange Journal*, 5(10), 4-14. https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2023.10.01

Frecuencia fundamental y duración de vocales españolas en pacientes con enfermedad de Parkinson

Fundamental frequency and duration from spaniard vowels in patients with Parkinson disease

Recibido: 16 de marzo de 2023 Aceptado: 21 de septiembre de 2023

Escrito por:
Daniel Isac Escobedo Beceiro[1]
https://orcid.org/0000-0002-3839-4231
Osvaldo Ramón Aguilera Pacheco[2]
https://orcid.org/0000-0003-4292-5135
Frank Sanabria Macias[3]
https://orcid.org/0000-0002-6946-0326
Elizabet Colina Avila[4]
https://orcid.org/0000-0003-4685-7811

Resumen

La Enfermedad de Parkinson se caracteriza clínicamente por la tríada clásica: temblor, rigidez e hipocinesia. Los trastornos de la voz y el habla alcanzan al 60-80% de los enfermos y han sido calificados como una "disartria hipocinética". El objetivo del trabajo es mostrar el comportamiento de la Frecuencia Fundamental o Tono y la duración en la producción de vocales en pacientes con la Enfermedad de Parkinson ante tareas de lectura. Se estudiaron enfermos con Parkinson diagnosticados según criterios del United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank. Se aplicó el método acústico a 14 casos (7 enfermos y 7 de control). Se efectuaron 3 pruebas (I, II y III) con tareas para pronunciar las vocales españolas sin interrupción, con pausa y en palabras en posición fonética normal, respectivamente. Se procesaron las pruebas con Anavoz 1.0 (software) obteniéndose la Frecuencia Fundamental (algoritmo: Simple Inverse Filter Tracking) y la duración vocálica. Se obtuvo incremento de valores de la Frecuencia Fundamental al pronunciar las vocales los enfermos. En las Pruebas I, II y III se alteró el Tono en el 80%, 57% y 42% de los enfermos, respectivamente. Los casos de control arrojaron Tono normal según sexo y edad. La duración correspondió con la naturaleza de las pruebas y la condición patológica en los pacientes. Este trabajo muestra incremento de la Frecuencia Fundamental en la pronunciación vocálica de estos pacientes, más notable en hombres. Muy útiles las tareas de lectura y la aplicación del método acústico para extraer la Frecuencia Fundamental y la duración en las pruebas. Aspectos fonéticos, fonológicos y articulatorios de tareas y pruebas son importantes para estudiar el comportamiento de la Frecuencia Fundamental, así como atributos de duración en fonemas, palabras, etc. Mejoras de diseño, métodos y herramientas, permitirán estudiar más la Frecuencia Fundamental y la duración vocálica en estos pacientes.

Palabras clave: análisis acústico, duración vocálica, enfermedad de Parkinson, frecuencia fundamental.

[1] Doctor en Ciencias Técnicas. Profesor Titular. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba.
[2] Profesor Consultante. Médico Especialista de Segundo Grado. Servicio de Neurología. Hospital Provincial Saturnino Lora, Santiago de Cuba, Cuba.
[3] Investigador. Master of Science. Arquimea Research Center, Santa Cruz de Tenerife, Islas Canarias, España.
[4] Profesora Asistente. Médico Especialista. Servicio de Neurología. Hospital Provincial Saturnino Lora, Santiago de Cuba, Cuba.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Abstract

Parkinson's disease is clinically characterized by the classic triad: tremor, rigidity and hypokinesia. Voice and speech disorders affect 60-80% of patients and have been described as "hypokinetic dysarthria". The objective of this paper is to show the behavior of the Fundamental Frequency or Pitch and the duration in vowel pronunciation in Parkinson Disease patients in reading tasks. Patients with idiopathic Parkinson Disease affected from 5 years or more diagnosed according to the criteria from United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank were studied. An acoustic method was applied to 14 cases (7 patients and 7 controls). Three acoustic tests (I, II y III) were carried out with reading tasks from pronunciation of Spaniard vowels without interruption, with pause and using vowels within words in normal phonetic position, respectively. Acoustic tests were processed using Anavoz 1.0 software, obtaining the Fundamental Frequency (Simple Inverse Filter Tracking algorithm) and the vowel duration. About the results an increase of the Fundamental Frequency was obtained in vowel pronunciation by the patients. In tests I, II and III the alterations of Pitch values was about 80%, 57% and 42% from these patients, respectively. The Control cases registered normal Pitch values according sex and age. The Duration corresponded with the nature of the tests and patients pathological conditions. A remarkable increase of Fundamental Frequency values was showed in vowel pronunciations from male patients. Very useful are reading tasks and acoustic method applied in order to obtain the Fundamental Frequency and duration of phonations. Phonetic, phonologic and articulatory aspects from tasks and tests are very important to study Fundamental Frequency behavior, as well as duration attributes from phonemes, words, etc. in these patients. Improvement on experiment, methods and tools will give more information in order to study the Fundamental Frequency behavior and vowel duration in Parkinson Disease patients.

Keywords: acoustic analysis, fundamental frequency, Parkinson disease, vowel duration.

Introducción

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno crónico y progresivo, que constituye la enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer, su incidencia anual es de 5-24 por 100 000 habitantes. Se inicia generalmente en el sexto decenio de vida. Su prevalencia varía entre 100-150 por 100 000 habitantes, siendo más frecuente en hombres. Su sustrato anatomopatológico es la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (porción compacta), locus cerúleo y núcleo motor dorsal del vago y el depósito en las supervivientes de cuerpos de Lewy. Esto conlleva a la disminución de dopamina circulante, neurotransmisor imprescindible para controlar, coordinar y regular los movimientos (Noya Chaveco et al., 2017; Ropper et al., 2020).

Su cuadro clínico es característico: temblor de reposo, rigidez, bradicinesia, alteraciones de postura y marcha, alteraciones del equilibrio y los reflejos posturales, trastornos neuropsiquiátricos, trastornos del sueño, disfunción cardiovascular, etc. (Noya Chaveco et al., 2017; Ropper et al., 2020; Lee & Koh, 2015; Pont Sunyer et al., 2015; Rodríguez-Violante, & Cervantes-Arriaga, 2011).

Los trastornos de la voz y el habla se estiman entre 60-80% de los enfermos con EP, caracterizados por alteraciones en frecuencia, duración e intensidad. Se reportan pacientes con afectaciones del tono y la prosodia. En su conjunto han sido calificados como una "disartria hipocinética" que no necesariamente se corresponde con la intensidad del resto de la sintomatología parkinsoniana (Martínez-Sánchez, 2010; Martínez-Sánchez et al., 2016). En estos pacientes las alteraciones se solapan con los cambios naturales del anciano.

Las variaciones patológicas en parámetros acústicos de la voz en estos pacientes involucran parámetros de intensidad, duración, entre otros, así como el tiempo para iniciar la sonoridad en contexto consonante-vocal (no tratado en este trabajo), y la Frecuencia Fundamental (Fo) (Martínez-Sánchez, 2010; Martínez-Sánchez et al., 2016; Aguilera Pacheco et al., 2015; Goberman et al., 2002; Prathosh et al., 2014; Pah et al., 2021) o Tono, frecuencia a la cual vibran las cuerdas vocales al producirse fonemas sonoros.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

El objetivo de este trabajo es mostrar cómo se comporta la Frecuencia Fundamental en la pronunciación de vocales y su duración en pacientes con EP ante tareas de lectura.

Marco teórico y metodología

En el trabajo los parámetros o atributos acústicos objeto de estudio son, principalmente, la Frecuencia Fundamental y la duración. El flujo de aire de los pulmones al llegar a la laringe es convertido en una serie periódica de golpes de aire usando para ello las cuerdas vocales. Este golpe de aire es el pulso de glotis cuya frecuencia es precisamente la Frecuencia Fundamental o tono, que se expresa en ciclos por segundo o Hertz (Hz). Por su parte, la duración o cantidad, dada en este estudio en segundos o milisegundos se refiere al... "mantenimiento por más o menos tiempo de una determinada configuración articulatoria" (Iribar, (s.f.)) capaz de producir un sonido que puede ser medido, y en este trabajo se trata del sonido vocálico o fonema vocálico. Como por el fenómeno de la coarticulación, la configuración articulatoria y la duración pueden verse alteradas en función del contexto fueron previstas las pruebas acústicas que se presentan. Este trabajo usa el Método Acústico para la obtención de la Frecuencia Fundamental y la duración.

En relación con la muestra de casos, se hizo un estudio prospectivo con un grupo de enfermos con EP. Todos ellos con EP primaria, de más de 5 años de evolución y compromiso motor bilateral. La muestra total: 14 casos, 7 pacientes con EP y 7 individuos sanos como control.

Los enfermos se tomaron de la consulta de Trastornos del Movimiento del Hospital Provincial Saturnino Lora de Santiago de Cuba, siendo 3 individuos del sexo masculino (42.85%) y 4 del sexo femenino (57.14%), con edades entre 54 y 78 años (edad media de 65.8 años). El tiempo de evolución de la enfermedad osciló entre 5 y 13 años (valor medio de 7.57 años). Todos los enfermos con EP primaria diagnosticada según criterios del *UKPDSBB (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank)*, y con dosis variables de Levodopa/Carbidopa. Los casos de control son 3 varones y 4 mujeres, con edades entre 52 y 66 años (edad media de 59 años), trabajadores del hospital, sin historia de demencia, trastorno neurológico o mental, alcoholismo ni tratamiento con neurolépticos o anticolinérgicos. Los integrantes de ambos grupos hablan español como lengua materna, sus características aparecen en la tabla 1.

Tabla 1.
Pacientes y casos de control

	Grupo	
	EP	**Control**
N (% hombres-mujeres)	7(42.8/57.1)	7(42.8/57.1)
Edad media	65.8	59
Tiempo de evolución de la EP (años)	7.57	
Escala de Hoehn -Yahr		
I	-	
II	-	
III	3	
IV	4	
Dosis equivalente de Levodopa (mg)	541.6	

Como síntoma inicial 4 pacientes (57.1% de los enfermos) debutaron con temblor de reposo. Dos pacientes (28.5%) presentaron rigidez como primer síntoma, y 1 paciente (14.2%) tuvo simultáneamente rigidez y temblor. El nivel cultural de los pacientes se encontró entre Secundaria Básica y Universidad. Previamente todos tenían, como complementarios de apoyo, Electromiografía de músculos agonistas y antagonistas con resultados patológicos, así como Tomografía Axial Computarizada de Cráneo que ayudó a excluir un parkisonismo de otra causa.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

***Software* Anavoz 1.0 y pruebas**

Anavoz 1.0 (Escobedo et al., 2008a; Escobedo et al., 2008b; Oppenheim & Shaffer, 1999; Escobedo, 2006; Escobedo, 2018), es un programa desarrollado en ambiente MATLAB®, con las facilidades gráficas que éste presenta (The Mathworks, 2002; 2011; 2014). Anavoz 1.0 está registrado con resultados validados y comparados (Escobedo et al., 2008a; Escobedo et al., 2008b; Kay Elemetrics Corp., 2001; Escobedo et al., 2009). Este programa muestra oscilogramas y espectrogramas para el procesamiento de las pruebas efectuadas. A través del oscilograma, en el plano Intensidad *versus* tiempo, se puede observar cada señal y medir su duración.

El espectrograma de banda estrecha (ancho de banda de 45 Hz) presenta la estructuración de armónicos. El primer armónico es la Frecuencia Fundamental, que en el Anavoz es extraída mediante un algoritmo *SIFT (Simple Inverse Filter Tracking)*. En la figura 1, parte de la portada del Anavoz 1.0 y el diagrama del algoritmo *SIFT* utilizado.

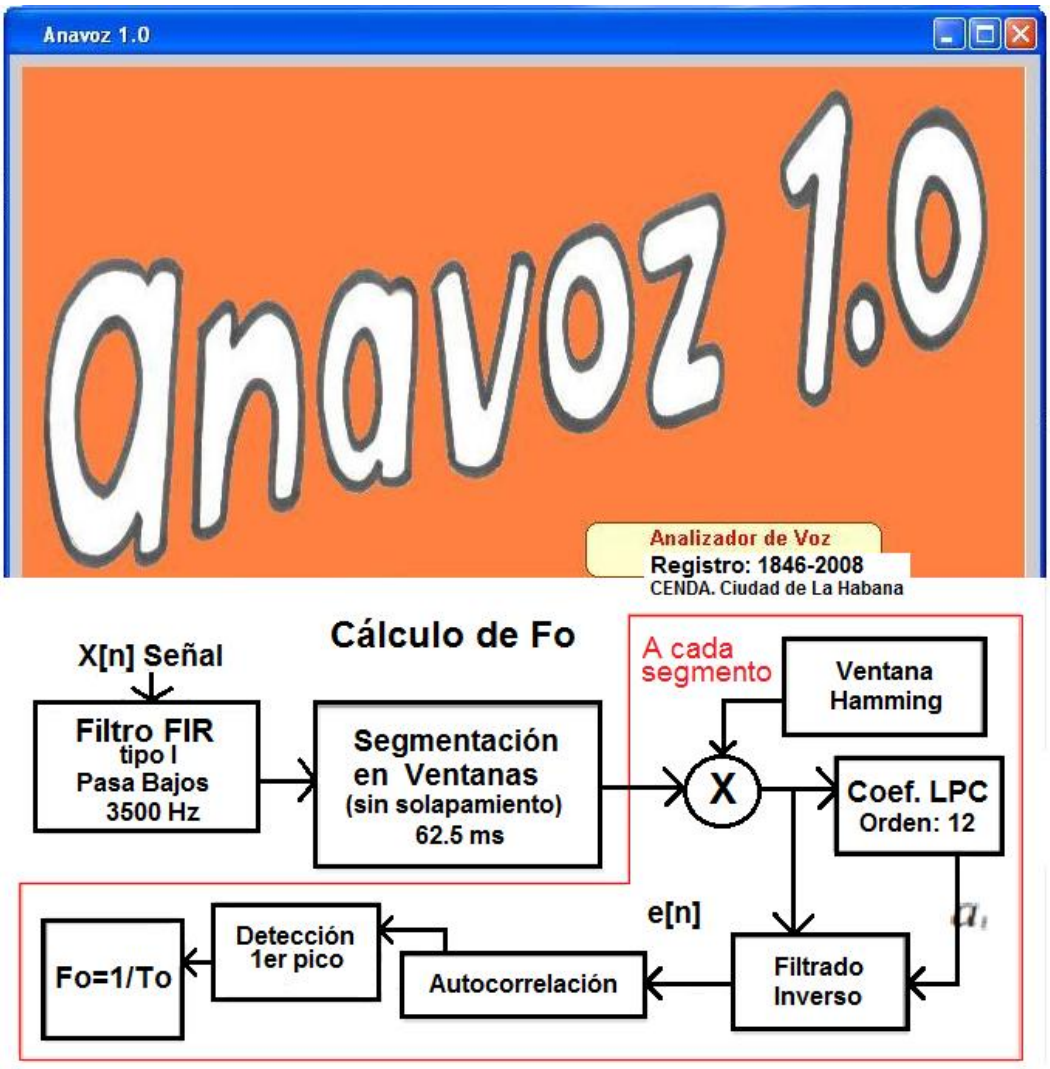

Figura 1. Parte de la portada de Anavoz 1.0 y Diagrama de bloques para el cálculo de Fo *(SIFT)*

Según el diagrama, la señal llega a un filtro digital pasa bajos *FIR (Finite Impulse Response)* tipo I con frecuencia de corte en 3500 Hz. Este algoritmo usa un enventanado de la señal sin solaparse, con duración de 62.5 milisegundos. Con cada segmento actúa una ventana Hamming, un Codificador *LPC (Linear Predicting Code)* de orden 12, así como un filtrado inverso y autocorrelación. Así de la Función de

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Autocorrelación de la Onda Residual se detecta el primer pico y el To (Período Fundamental) cuyo inverso es la Frecuencia Fundamental (Fo) (Escobedo et al., 2008a; Escobedo et al., 2008b; Oppenheim & Shaffer, 1999; Escobedo, 2006; Escobedo, 2018) completándose el cálculo de Fo. De esta forma al analizar una trama de señal vocálica en las pruebas de este trabajo, el valor de la Frecuencia Fundamental extraída en cada ventana es tomada por un estadígrafo que da como resultado su valor medio.

Los archivos de audio *(.wav)* obtenidos por el Anavoz 1.0 para extraer parámetros y procesar información tienen una duración de 12 segundos de grabación y fueron adquiridos con un micrófono HS-02B Genius y una laptop IBM®ThinkPad X4. Las grabaciones se realizaron por el mismo examinador en condiciones apropiadas para este propósito.

Cada paciente y sujeto del grupo de control, previa información de las características del examen y consentimiento, fue sometido a las 3 pruebas acústicas siguientes: Prueba I: Vocales españolas en habla continua, Prueba II: Vocales españolas aisladas con pausa y la Prueba III: Vocales españolas en palabras aisladas en posición fonética normal (pfn). En la Prueba III se emplearon las palabras: /papa/, /pepe/, /pipi/, /popo/, /pupu/, siendo tónica la vocal en pfn. En esta prueba la posición fonética normal viene dada porque cada vocal a analizar se encuentra entre la consonante labial /p/, lo que hace que la articulación de la vocal no se afecte.

Las pruebas acústicas hechas a cada paciente y caso de control, por su naturaleza, consideran la producción de vocales en diferente contexto fonético y articulatorio. En la figura 2 ejemplo de oscilograma-espectrograma de la Prueba I (Vocales en habla continua) y la Prueba II (Vocales aisladas con pausa) de un caso de control.

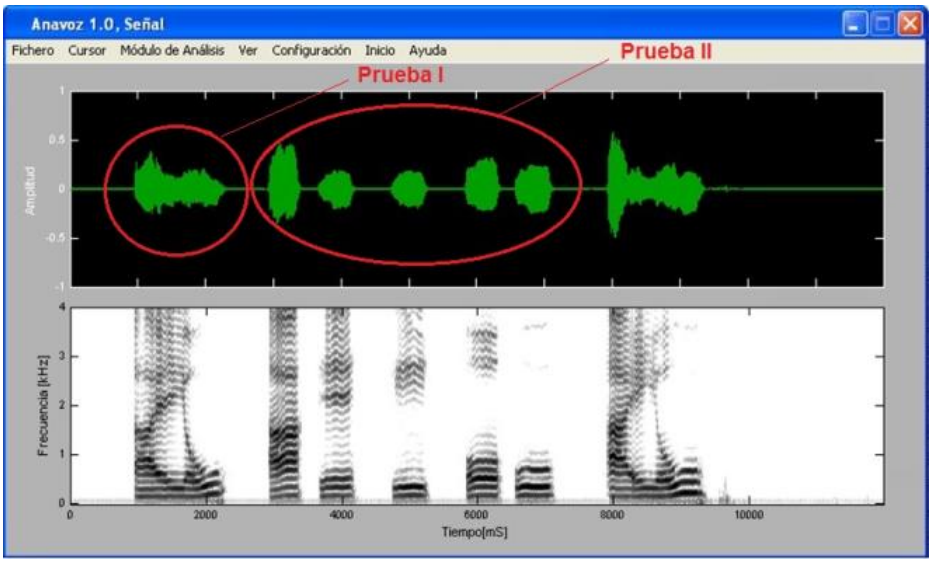

Figura 2. Oscilograma (superior)-Espectrograma (inferior) de una combinación de las Pruebas I y II del caso de control C-09

Del mismo caso de control, la figura 3 muestra el oscilograma-espectrograma de la Prueba III (Vocales en palabras aisladas en posición fonética normal).

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

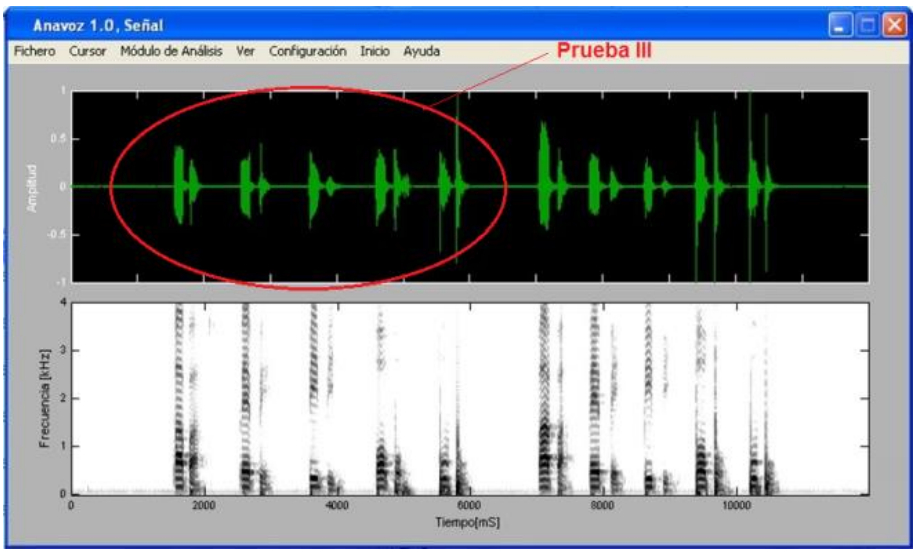

Figura 3. Oscilograma (superior)-Espectrograma (inferior) de la Prueba III del caso de control C-09

El contexto de obtención de una vocal en posición fonética normal es muy importante cuando se estudia la pronunciación de dicha vocal sin la influencia de los fonemas de su entorno. Así puede observarse en el espectrograma de la figura 3, como se aprecian los armónicos (surcos negros) de cada vocal tónica aislada entre la consonante en cada palabra portadora de la Prueba III.

En este trabajo, en cada prueba efectuada, según la parte de señal objeto de estudio o interés, la herramienta de *software* Anavoz permite seleccionar una trama de análisis, medir en ella la duración y calcular la Fo en dicha trama. A modo de ejemplo, véase la figura 4.

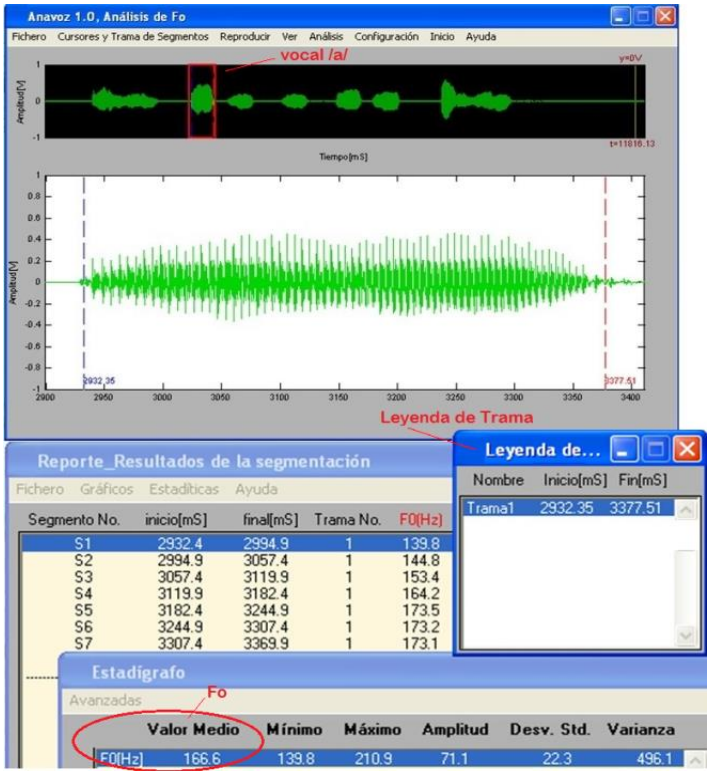

Figura 4. Usando Anavoz 1.0, selección de la vocal /a/ en Prueba II y obtención de duración y Fo en el caso de control C-09

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

En la figura 4 se tiene la selección de la vocal /a/ en la prueba II, su duración, a partir de la diferencia entre los valores que aparecen asociados a los cursores verticales que limitan el oscilograma de esta vocal /a/ magnificado (también dichos valores están en la Leyenda de Trama), y el valor medio de la frecuencia fundamental de esta vocal en el estadígrafo correspondiente.

Los rangos de Frecuencia Fundamental para hombres y mujeres utilizados en el trabajo tienen como valor medio 135 Hz y 215 Hz, respectivamente. Estos valores son muy cercanos a 132 Hz y 223 Hz como valores medios de Fo de hombres y mujeres respectivamente, dados por Antonio Quilis (1981).

Resultados

La tabla 2 presenta los resultados de las pruebas efectuadas.

Prueba I

Con la herramienta de *software* Anavoz 1.0 se grabó y analizó la pronunciación de las vocales /a/, /e/, /i/, /o/, /u/, sin interrupción entre ellas, obteniéndose Fo, su Coeficiente de variación (relación entre la Desviación standard y el valor medio de Fo) y la duración del conjunto /aeiou/.

Tabla 2.
Resultados de las Pruebas I, II y III

				Prueba I: Vocales españolas en habla continua			**Prueba II: Vocales españolas aisladas con pausa**			**Prueba III: Vocales españolas en palabras aisladas en pfn**		
							Valor medio			**Valor medio**		
Caso	**Sexo**	**Edad**	**T. evol**	**d**	**Fo**	**Cv**	**d**	**Fo**	**Cv**	**d**	**Fo**	**Cv**
01	M	65	11	1278	181	62	291	151	16	120	152	11
02	F	66	5	1355	268	120	336	190	23	120	221	10
03	F	68	13	-	-	-	232	232	59	136	197	8
04	M	78	6	910	204	11	341	212	25	151	209	8
05	F	72	5	-	-	-	283	229	35	132	212	3
06	F	58	5	910	195	28	360	187	16	143	187	3
07	M	54	8	774	203	36	193	189	10	116	201	4
C-08	M	59	Control	1045	144	62	283	139	36	120	145	16
C-09	M	62	Control	1258	160	13	434	161	16	108	167	5
C-10	F	66	Control	1916	151	30	295	147	13	143	205	12
C-11	F	63	Control	619	151	32	248	150	14	136	204	40
C-12	M	59	Control	-	-	-	267	116	31	128	125	2
C-13	F	52	Control	871	219	22	376	220	16	147	222	23
C-14	F	52	Control	929	193	55	407	202	43	124	213	3

T. evol: Tiempo de evolución de la EP en años; d: Duración en milisegundos (ms); Fo: Frecuencia. Fundamental en Hertz (Hz); Cv: Coeficiente de variación de la Fo en por ciento.

En esta prueba se observa un incremento en el valor de la Fo en la mayor parte de los pacientes con EP. El caso 06 mostró valor de la Fo dentro del rango normal y los casos 03, 05 y 12 no pudieron cumplir la tarea. Los casos del grupo de control mostraron valores normales de la Fo.

En los casos con EP de esta prueba, se encontró alteración de Fo en todos los varones (100%) y en la mitad de las mujeres (50%). La alteración del valor de la Fo considerando los dos sexos fue en 4 de 5 casos (80%).

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Prueba II

En la Prueba II, se procesó con la herramienta Anavoz 1.0 la grabación de las vocales aisladas con pausa y se extrajo de cada vocal Fo, su Coeficiente de variación y la duración, en la tabla 2 aparecen sus valores medios.

En la Prueba II la Fo se comportó elevada nuevamente en la mayor parte de los enfermos con EP, no así en el grupo de control. Se comprobó la existencia de diferencias significativas de la Fo por cada vocal para una misma persona.

La alteración del valor de Fo en los casos patológicos de esta prueba se describe de la siguiente forma: en 2 de los 3 varones (66%), en solo dos de las 4 mujeres (50%). Esta alteración en ambos sexos fue en 4 de 7 pacientes (57%).

Prueba III

Después de digitalizar y procesar la grabación de la Prueba III para cada caso con el Anavoz 1.0, se obtuvo el valor de Fo, el correspondiente Coeficiente de variación y la duración, tomando para estos tres parámetros sus valores medios, véase la tabla 2. Los parámetros enunciados se obtuvieron en las palabras: /papa/, /pepe/, /pipi/, /popo/, /pupu/, siendo tónica la vocal en posición fonética normal, que en este caso se logra por estar la vocal en cada palabra utilizada en la prueba entre una consonante labial (ejemplo: /p/). Esta prueba para el análisis de las vocales es más rigurosa que las anteriores desde el punto de vista acústico.

Las alteraciones del valor de la Fo en los pacientes en esta prueba fue: en 2 varones de 3 (66%), en las mujeres 1 de 4 (25%) y en ambos sexos 3 pacientes de 7 (42%). Los casos del grupo de control mostraron valores normales de la Fo.

Luego de observar en la tabla 2 los resultados en forma individual, se promediaron los valores de la duración y la Frecuencia Fundamental por grupos o categorías: pacientes e individuos del grupo de control, divididos por sexo, en cada una de las pruebas, véase la tabla 3. La categoría tiempo de evolución no fue considerada porque los enfermos 1 y 3 tenían valores muy por encima del promedio, lo que afectaría el resultado. Lo mismo ocurre con el estadio de Hoehn y Yahr ya que todos los enfermos estaban en las categorías III y IV.

Tabla 3.
Comparación de los resultados por categorías (valor medio)

Categoría	Prueba I		Prueba II		Prueba III	
	d	Fo	d	Fo	d	Fo
Pacientes	1045	210	291	191	131	197
Casos de control	1106	170	330	162	181	183
Pacientes masculinos	987	196	275	184	129	187
Casos de control masculinos	1152	152	328	139	119	146
Pacientes femeninos	1133	232	303	210	133	204
Casos de control femeninos	1084	179	332	180	138	211

d: Duración en milisegundos (ms); Fo: Frecuencia Fundamental en Hertz (Hz)

Discusión

El análisis de los resultados obtenidos nos muestra que la Fo estuvo elevada en los pacientes con EP en relación con el grupo control en las tres pruebas realizadas (Prueba I: 80%; Prueba II: 57%; Prueba III: 42%, respectivamente). Cuando se realiza el análisis por sexo observamos que existen diferencias en la cuantía y regularidad de dicho incremento. Los pacientes del sexo masculino mostraron un marcado incremento de la Fo en relación con los varones del grupo de control en las tres pruebas efectuadas, alcanzando valores fuera del rango normal para su sexo. La mayor elevación promedio se obtuvo en la

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Prueba I (vocales españolas en habla continua), donde se hace evidente la influencia del conjunto vocálico (no aislado) con todas sus transiciones. En el caso de las enfermas también se produjo elevación de la Fo, pero no en la cuantía y regularidad observada en los hombres, ya que observamos que en la Prueba III (vocales españolas en palabras aisladas en pfn) el valor de Fo en los casos de control superó el de las pacientes. Al igual que en el sexo masculino, la mayor elevación se produjo en la Prueba I.

En el caso de la Prueba II (vocales españolas aisladas con pausa) y la Prueba III (vocales españolas en palabras aisladas en pfn) se observó incremento de la Fo en los enfermos en relación con los casos de control como ya se había expresado, sin llegar a los valores de la Prueba I. Esto se explica desde el punto de vista acústico debido a la propia naturaleza de las diferentes pruebas, ya que mientras en la Prueba I existe un solapamiento de los sonidos (vocales españolas en habla continua), en la Prueba II solo se está estudiando la Fo en cada vocal de manera aislada mediando pausas y en el caso de la Prueba III, aunque la vocal está dentro de las palabras portadoras (/papa/, /pepe/, /pipi/, /popo/, /pupu/), las vocales en sí se encuentran en pfn, es decir, tienen un aislamiento de contexto determinado por esta posición fonética, debido a que como se explicó, cada vocal se encuentra entre una consonante labial que no afecta la articulación de cada vocal, que como es conocido es eminentemente lingual.

Respecto a la duración de las pruebas, según tabla 3, debe notarse que la Prueba I es de mayor duración, debido a que contiene todas las vocales. En la Prueba II, de duración promedio intermedia, está condicionada al hecho de que cada sonido vocálico está aislado por pausa y para la producción de cada vocal se toma un tiempo (tiempo de establecimiento) por el requerimiento de posición de los órganos articulatorios para la emisión. La Prueba III es de menor duración promedio ya que la vocal está contenida dentro de cada palabra portadora, es decir, no está afectada por el tiempo que toma cada vocal en la Prueba II y al estar en pfn solo se considera y de manera aún más precisa la duración de cada vocal en sí.

Por otra parte, si se compara la duración empleada por los pacientes en cada prueba con la duración en los casos de control, ver tabla 3, en todas las pruebas, además de lo antes explicado dado la naturaleza de cada prueba, prevalece el mejor estado del aparato fonador de los casos de control y las mejores condiciones para la producción vocal de los casos de control frente a los casos con EP. Es decir, los casos de control toman mayor tiempo para la realización vocálica, no solo por las condiciones mejores para la fonación, sino que estos casos tienen mayor capacidad respiratoria y por ende exhiben un valor mayor del tiempo máximo de fonación *(MPT: Maximum Phonation Time)*, que las cifras encontradas en los casos patológicos Aguilera Pacheco et al. (2015). El *MPT* es una variable no tratada en este trabajo, entre otras, que ayudan a una mejor comprensión.

En el trabajo se presenta el Coeficiente de variación de las pruebas efectuadas como medida de dispersión, como se ve en la tabla 2, el que se muestra en cada prueba. Esto de hecho tiene una estrecha correspondencia con el coeficiente de dispersión de Fo que es mayor en la Prueba I y va siendo menor en el resto de las pruebas. En ello influye la naturaleza de la prueba acústica en sí.

El valor medio del Coeficiente de variación en por ciento de la Prueba I en los pacientes es mayor que el valor correspondiente en los casos de control. Sucede igual que en la Pueba II, pero cada vez la diferencia entre los valores medios del Coeficiente de variación entre pacientes y casos de control se va reajustando según el rigor acústico.

Conclusiones

El trabajo muestra un incremento de la Frecuencia Fundamental en la pronunciación de vocales en un grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson, al compararlos con un grupo de control. Este incremento es más notable en enfermos del sexo masculino y evidencia la utilidad de las tareas de lectura y del método acústico para extraer la Fo y la duración vocálica a partir de las pruebas desarrolladas. Es importante considerar características fonéticas, fonológicas y articulatorias de las tareas de habla, lectura y pruebas acústicas para un mejor estudio y evaluación del comportamiento de la frecuencia fundamental, otros parámetros de ésta, así como atributos de duración de fonemas, palabras, frases y oraciones de hablantes aquejados por esta enfermedad. Los resultados indican que reajustes para mejor diseño de experimento y uso de métodos y

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

herramientas apropiadas, conllevarán a una mejor evaluación de la Fo y la duración vocálica en estos pacientes.

Referencias bibliográficas

Aguilera Pacheco, O. R., Escobedo Beceiro, D. I., Sanabria Macias, F., & Nuñez Lahera, I. (2015). Alteración de parámetros acústicos de la voz y el habla en la enfermedad de Parkinson. *XIV Simposio Internacional de Comunicación Social. Comunicación Social: Retos y Perspectivas* (2), 679-684. Ediciones Centro de Lingüística Aplicada, Santiago de Cuba.

Escobedo, D. I., Sanabria, F., Cano, S. D., & Marañón, E. J. (2008a). Analizador de voz, llanto infantil y habla usando Matlab. *FIE'08, Conferencia Internacional, 5ta Edición.* Santiago de Cuba: *Universidad de Oriente.*

Escobedo, D. I., Sanabria, F., Cano, S. D. & Marañón, E. J. (2008b). *Manual de Usuario Anavoz 1.0* (Registro: 1846-2008). Santiago de Cuba: Universidad de Oriente.

Escobedo Beceiro, D. I. (2006). *Análisis acústico del llanto del niño recién nacido orientado al diagnóstico de patología en su neurodesarrollo debido a Hipoxia* (Tesis de Doctorado), Universidad de Oriente, Santiago de Cuba.

Escobedo Beceiro, D. I. (2018). *Análisis acústico del llanto del niño recién nacido: Una metodología*. Riga, Letonia: Editorial Académica Española, OmniScriptum Publishing Group.

Escobedo Beceiro, D. I., Sanabria Macias, F., Cano Ortiz, S. D., & Marañón Reyes, E. J. (2009). Adaptación del diagrama de bloques de un algoritmo para la extracción de la frecuencia fundamental en el llanto infantil. *Ciencia en su PC. CITMA*, (2), 50-60

Goberman, A., Coelho, C. & Robb, M. (2002). Phonatory characteristics of Parkinsonian speech before and after morning medication: the ON and OFF states. *Journal of Communication Disorders*, 35(3), 217-239.

Iribar, A. (s.f.). Fonética. Caracterización de los suprasegmentos. *Apuntes elementales*. Recuperado de http://paginaspersonales.deusto.es/airibar/Fonetica/Apuntes/07.html

Kay Elemetrics Corp. (2001). *Kay's Acoustic and Speech Products: CSL, Multi-Speech, Visi-Pitch III, Sona-Speech*. N. J., USA.: Kay Elemetrics Corp. Recuperado de https://acortar.link/4q6zES

Lee, H. M. & Koh, S. B. (2015). Many Faces of Parkinson's Disease: Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Journal of movement disorders*, 8(2), 92-97.

Martínez-Sánchez, F. (2010). Trastornos del habla y la voz en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*., *51*(9), 542-550.

Martínez-Sánchez, F., Meilán, J. J. G., Carro, J., Íniguez, C. G., Millian-Morell, L., Valverde, I. P., ... & López, D. E. (2016). Estudio controlado del ritmo del habla en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*, *31*(7), 466-472.

Noya Chaveco, M.E., Moya González, N.L., Llamos Sierra, N., Morales Larramendi, R., … & Pedroso Delgado, J. (2017). *Roca Goderich. Temas de Medicina Interna.* La Habana, Cuba: Editorial de Ciencias Médicas.

Oppenheim, A., & Shaffer, R. (1999). *Discrete-Time Signal Processing*. Prentice Hall Signal Processing Series. New Jersey: Prentice Hall, Inc.

Pah, N. D., Motin, M. A., Kempster, P., & Kumar, D. K. (2021). Detecting Effect of Levodopa in Parkinson's Disease Patients Using Sustained Phonemes. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*, 9, 1-9.

Pont Sunyer, C., Hotter, A., Gaig, C., Seppi, K., Compta, Y., Katzenschlager R. ... & Tolosa, E. (2015). The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (The ONSET PD Study). *Movement Disorders*, *30*(2), 229-237.

Prathosh, A. P., Ramakrishnan, A. G., & Ananthapadmanabha, T. V. (2014). Estimation of voice-onset time in continuous speech using temporal measures. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 136(2), EL122-EL128.

Quilis, A. (1981). *Fonética Acústica de la Lengua Española*. Madrid: Editorial Gredos S.A.

Rodríguez-Violante, M., & Cervantes-Arriaga, A. (2011). Detección y manejo de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson: impacto en su prevalencia. *Revista médica de Chile*, *139*(8), 1032-1038.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Ropper, A. H., Samuels, M. A., Klein, J. P., & Prasad, S. (2020). *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 11th ed. New York: McGraw-Hill.

The Mathworks. (2002). Help Matlab, version 6.5.0.180913 (R13). Recuperado de http://www.mathworks.com/

The Mathworks. (2011). Help Matlab, version 7.13.0.564 (R2011b). Recuperado de http://www.mathworks.com/

The Mathworks. (2014). Help Matlab, version 8.3.0.532 (R2014a). Recuperado de http://www.mathworks.com/

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

ORANGE JOURNAL

Orange Journal / Volumen 5 Número 10/Julio-diciembre 2023

DOI: https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2023.10.02
Cómo citar:
García Cruz, C.C., Llauradó Maury, G., Morris Quevedo, H.J., Miranda Ariza, A., Galindo Arias, E., & Rodríguez Pérez, S. (2023). Obtención y adaptación de un hibridoma productor de anticuerpos anti-C3 a medio libre de suero. *Orange Journal*, 5(10), 15-27. https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2023.10.02

Obtención y adaptación de un hibridoma productor de anticuerpos anti-C3 a medio libre de suero

Obtaining and adapting an anti-C3 hybridoma to serum and protein-free medium

Recibido: 16 de septiembre de 2023 Aceptado: 15 de noviembre de 2023

Escrito por:
Claudia Camila García Cruz[1]
https://orcid.org/0009-0008-8186-2783
Gabriel Llauradó Maury[2]
https://orcid.org/0000-0001-5961-9375
Humberto J. Morris Quevedo[3]
https://orcid.org/0000-0002-3916-8594
Alejandro Miranda Ariza[4]
https://orcid.org/0009-0001-5784-5990
Elizabet Galindo Arias[5]
https://orcid.org/0009-0009-9451-5315
Suyén Rodríguez Pérez[6]
https://orcid.org/0000-0002-8019-1315

Resumen

El suero de Coombs o reactivo antiglobulínico humano poliespecífico permite visualizar la presencia de anticuerpos anti-eritrocitarios incompletos o componentes del factor C3 del sistema del complemento humano adheridos a sus membranas. Es de gran importancia clínica para estudiar patologías como la enfermedad hemolítica del recién nacido, enfermedades hemolíticas autoinmunes, entre otras. Actualmente existe la necesidad de cubrir la demanda hospitalaria a través de la producción nacional. El hibridoma secretor de anticuerpos monoclonales anti-C3 generado para la producción del reactivo de Coombs debe pasar por un proceso de adaptación a medio libre de suero y proteínas debido a las desventajas que puede traer el medio que se usa tradicionalmente para su cultivo. El presente tema de investigación propone demostrar que los medios libres de suero y proteínas seleccionados son adecuados para el cultivo del hibridoma. Se realizó un estudio experimental en el Laboratorio de anticuerpos y biomodelos experimentales, de Santiago de Cuba desde abril a noviembre de 2022. Se obtuvieron linfocitos B anti-C3 a partir de la sensibilización de ratones BALB/c. Se generó un hibridoma secretor de anticuerpos anti-C3 y se evaluó su adaptación en las formulaciones preparadas a partir de los medios MB02, MB03 y MB04,

[1] Lic. en Biología. Centro de Biofísica Médica. Reserva científica. Departamento Biofísica. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba.
[2] DrC. Ciencias Médicas. Centro de Estudios de Biotecnología Industrial. Profesor Titular. Biotecnología. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba.
[3] DrC. Ciencias Biológicas. Centro de Estudios de Biotecnología Industrial. Director de Ciencia, Innovación y Posgrado del Centro. Profesor Titular. Ciencias Biológicas, Biotecnología. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba.
[4] MSc. Biotecnología Industrial. CIM-Labex. Jefe de Departamento de Innovación y Desarrollo. Biotecnología Industrial, Santiago de Cuba, Cuba.
[5] Lic. en Biología. CIM-Labex. Especialista III en Investigación, Innovación y Desarrollo. Biotecnología Industrial. Departamento Innovación y Desarrollo, Santiago de Cuba, Cuba.
[6] Dr. Ciencias Naturales. CIM-Labex. Directora del centro. Biotecnología, Santiago de Cuba, Cuba.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

todas de producción nacional por lo que proporcionan ventajas económicas. El anticuerpo monoclonal obtenido podrá ser utilizado para el desarrollo de un reactivo antiglobulínico humano poliespecífico que permitirá satisfacer la demanda hospitalaria nacional, garantizando la calidad de la atención en la salud pública y la sustitución de importaciones.

Palabras clave: Factor C3 del Sistema de Complemento, hibridoma anti-C3, medio libre de suero y proteínas, suero antiglobulínico humano.

Abstract

Coombs serum or polyspecific human antiglobulin reagent allows visualizing the presence of incomplete anti-erythrocyte studies or components of factor C3 of the human complement system adhered to their membranes. It is of great clinical importance to study pathologies such as the disease hemolytic of the newborn, autoimmune hemolytic diseases, among others. Currently, there is a need to cover the hospital demand through national production. The secretory hybridoma of anti-C3 monoclonal studies generated for the production of the Coombs reagent must go through a process of adaptation to serum and protein-free media due to the disadvantages that the traditionally used medium can bring for its cultivation. The current research topic proposes to demonstrate that the selected serum and protein-free media are suitable for hybridoma cultivation. An experimental study was carried out at the Laboratory of Antibodies and Experimental Biomodels in Santiago de Cuba from April to November 2022. Anti-C3 B lymphocytes from the sensitivity of BALB/c mice were obtained. A secreting hybridoma of anti-C3 tests was generated and its adaptation was evacuated in formulations prepared from the MB02, MB03 and MB04 media. Two medium formulations were obtained which, since they are nationally produced, lead to economic advantages. The obtained monoclonal antibodies can be used for the development of a polyspecific human antiglobulin reagent that will satisfy the national hospital demand, guaranteeing the quality of public health care and the substitution of imports.

Keywords: Factor C3 of the Complement System, human antiglobulin serum, anti-C3 hybridoma, serum and protein-free media.

Introducción

El reactivo tipo suero de Coombs (suero antiglobulínico humano) está diseñado para visualizar mediante la reacción de aglutinación de eritrocitos, la presencia de anticuerpos antieritrocitarios incompletos en el suero de un donante (Prueba de Coombs Indirecta), o para detectar mediante la prueba de Coombs directa la presencia de eritrocitos sensibilizados con anticuerpos o con componentes del complemento adheridos en sus membranas (Rodríguez-Leyva et al., 2010). Este reactivo juega un papel importante en las pruebas de compatibilidad donante receptor en las transfusiones sanguíneas, en el trasplante de órganos y se utiliza para detectar conflictos materno-fetales en el programa atención materno-infantil (PAMI) en Cuba (Theis & Hashmi, 2020).

En general se pueden encontrar tres tipos de reactivos antiglobulínicos en el mercado: el suero monoespecífico anti-C3, el suero monoespecífico anti-IgG y el suero poliespecífico anti-IgG/anti-C3, siendo este último el más demandado por el sistema internacional de salud (International Reference Reagents, 2013). El componente anti-IgG del suero poliespecífico es usualmente policlonal, mientras el componente anti-C3, si bien se siguen comercializando variantes de origen policlonal, es el de origen monoclonal el que ha ganado preponderancia en el mercado y constituye la referencia internacional actual (Rapid Labs, 2020), (GUOTIENT, 2022).

Los reactivos antiglobulínicos humanos son ampliamente utilizados en los bancos de sangre y en los laboratorios clínicos (Theis & Hashmi, 2020). Actualmente su demanda se cubre mediante la importación de estos reactivos formulados al granel de un proveedor único en Europa (Spinreact, 2017). Esta situación constituye una vulnerabilidad para la práctica inmunohematológica y transfusional en Cuba.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

El hibridoma secretor de anticuerpos monoclonales (AcM) anti-C3, generado para la producción del reactivo de Coombs, se cultiva en el medio que tradicionalmente es usado para el cultivo de células y que contiene suero fetal bovino en su formulación. La utilización de este medio, a pesar de tener ciertas ventajas en cuanto al crecimiento celular, trae consigo ciertas desventajas al verse afectado por enfermedades, cuestiones económicas, políticas y éticas (Simancas-Escorcia, & Diaz-Caballero, 2019). Por estas razones el hibridoma obtenido debe pasar por un proceso de adaptación a otro medio de cultivo. El Centro de Inmunología Molecular dispone de medios libres de suero fetal bovino y proteínas (MLS): MB02, MB03 y MB04. El medio MB03, es el que tradicionalmente se usa para el cultivo de hibridomas y células de mieloma (Palacio-Oliva & Pérez-Yanes, 2019). La fusión de este medio con uno de los otros, pudiera proporcionar un medio de cultivo efectivo para la adaptación del hibridoma generado.

Las evidencias científicas en Cuba basadas en la obtención y adaptación de hibridomas secretores de anticuerpos anti-C3 en medio de cultivo libre de suero y proteínas son limitadas y atentan contra la calidad del reactivo de Coombs, lo cual constituye un problema científico. El presente trabajo pretende demostrar que los MLS seleccionados son adecuados para el cultivo de un hibridoma de ratón secretor de AcM contra el factor C3 del sistema del complemento humano de producción nacional. Para ello es necesario obtener linfocitos B contra el factor C3 del sistema del complemento humano a partir de la sensibilización de ratones BALB/c. Luego, generar un hibridoma secretor de anticuerpos anti-C3 a partir de la fusión de células B con células de mieloma. Para finalmente, evaluar la adaptación del hibridoma secretor de anticuerpos anti-C3 en los medios seleccionados a partir de un estudio de cinética.

Desde el punto de vista económico el estudio propone la obtención de un hibridoma productor de AcM anti-C3 para la producción del reactivo de Coombs nacional y de dos medios de cultivo libre de suero fetal bovino y proteínas que sustituirán importaciones. En lo social, la investigación proporcionará un formulado con calidad que podrá ser utilizado en los servicios hospitalarios y de banco de sangre para el diagnóstico y detección temprana de enfermedades hematológicas, detección de conflictos materno-fetales y pruebas de compatibilidad donante-receptor.

Marco teórico

Para la generación del anticuerpo monoclonal según la tecnología clásica (de George Köhler y Cesar Milstein) es necesaria la producción de una línea celular estable secretora de estos anticuerpos. Esta línea celular se conoce como hibridoma y consiste en células inmortales que tienen la capacidad virtualmente ilimitada de producir anticuerpos monoclonales. Para su producción son necesarios dos tipos de células. La primera célula involucrada es un linfocito B de un animal previamente inmunizado con el antígeno de interés, que aporta la memoria inmune y la capacidad de producir anticuerpos contra el antígeno específico. La segunda es una célula de mieloma que aporta su capacidad de división ilimitada (inmortalidad), no secretora de anticuerpos para que los únicos obtenidos sean los de las células plasmáticas del animal inmunizado y deficiente en la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa (HGPRT), útil en el proceso de selección posterior de los hibridomas (Machado et al., 2006), (Ruiz et al., 2007).

Los principales medios de cultivo para el crecimiento de diferentes líneas celulares se componen de proteínas y nutrientes. Los más usados son sueros provenientes de los bovinos, en especial de los fetos o ejemplares adultos, estos sueros poseen una mezcla de glucosa, proteínas, vitaminas, oligoelementos, hormonas y factores de crecimiento. Estos factores son fundamentales para el mantenimiento, crecimiento y desarrollo de las líneas celulares, por lo que es considerado como uno de los suplementos tradicionales en los medios de cultivo (Rivera-Rivera, 2019). La inclusión del suero animal en estos medios más definidos aceleró el crecimiento de las células, con aumento de la población total. No obstante, el uso de suero animal en el medio de cultivo no sólo favorecía la proliferación y la supervivencia de las células en cultivo, si no que la composición indefinida del mismo constituía una seria desventaja al tener un efecto no deseado sobre las células en estudio. Además, dado que la concentración de los componentes del suero animal puede variar entre lotes, la respuesta celular no siempre es la misma (Rivera-Rivera, 2019), (Simancas-Escorcia, & Diaz-Caballero, 2019). Por otro lado, esta práctica implica un costo económico elevado; mientras que la corta caducidad del suero limita la cantidad almacenada. También es necesario tener en cuenta que la abundancia de nutrientes en el suero no sólo permite el crecimiento celular, sino que

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

favorece el crecimiento de bacterias, hongos, parásitos y virus, lo que en ocasiones puede llevar a la contaminación y pérdida del cultivo (Rivera-Rivera, 2019), (Simancas-Escorcia, & Diaz-Caballero, 2019). Otros inconvenientes en el uso de suero en el medio de cultivo lo constituyen el riesgo de transmisión de enfermedades y que la obtención del suero animal tiene implicaciones éticas, ya que su obtención requiere del uso o sacrificio de animales y es en muchas ocasiones rechazada por grupos protectores de los derechos de los animales. Debido a todo lo anterior la disposición del suero animal puede verse afectado por enfermedades, economía, razones políticas y éticas (Simancas-Escorcia, & Diaz-Caballero, 2019).

Metodología

Se realizó un estudio experimental en el Laboratorio de Anticuerpos y Biomodelos Experimentales (LABEX-CIM), de Santiago de Cuba desde el mes de abril a noviembre del año 2022 para la obtención de un hibridoma secretor de un anticuerpo monoclonal anti-C3 del sistema de complemento humano y su posterior adaptación a medio libre de suero y proteínas.

A. Preparación del inmunógeno

Para la preparación del inmunógeno se realizó el recubrimiento de eritrocitos de ratón con C3hu a partir de suero humano normal de sangre del grupo O^+, estimulando la ruta alternativa de activación del complemento. El método de recubrimiento se ejecutó aplicando algunas modificaciones al procedimiento normalizado de operación de LABEX A5 PNO.011 "Actividad anti–Complemento del Suero de Coombs" del proceso de Inspección y ensayo de LABEX.

Se colectó sangre de ratones BALB/c en Citrato de Sodio al 3.8% para prevenir la coagulación sanguínea y se centrifugó para colectar los eritrocitos. Estos fueron lavados tres veces en solución salina fisiológica (SSF) a 1500 rpm en una centrífuga Selecta (Medifriger). A estos eritrocitos lavados se le añadió 0.5mL de suero humano absorbido, 0.1mL de cloruro de magnesio y 19.8 mL del buffer (PBS), se agitó suavemente y se mantuvo aproximadamente a 0°C durante 30 min. Para degradar los fragmentos adheridos C3b a C3d, la suspensión celular fue centrifugada, se desechó el sobrenadante y los eritrocitos recubiertos se incubaron con Tripsina porcina al 0.1% a 37°C durante 30 min. Posteriormente las células fueron lavadas tres veces con SSF. El resultado se comprobó midiendo potencia de aglutinación anti-C3d de un suero antiglobulínico humano poliespecífico anti-IgG-C3 por la prueba de antiglobulina.

Se tomaron 100 µL del reactivo comercial y se enfrentó con 50µL de la suspensión de eritrocitos recubiertos con C3d al 5% en SSF suplementada con Seroalbúmina Bovina al 2% en tubos de ensayo. Los tubos se incubaron a temperatura del local durante cinco min, se centrifugaron a 1000 rpm por un min y se leyó la intensidad de aglutinación en una escala de 0 a 5+. Como control negativo se emplearon eritrocitos humanos no recubiertos.

Una vez comprobado el recubrimiento se preparó la suspensión inmunogénica (1×10^8 eritrocitos de ratón recubiertos en 0,5 mL de tampón fosfato salino) para cada biomodelo. Para su preparación se realizó el conteo de los eritrocitos recubiertos en cámara de Neubauer. Se aplicaron inyecciones intraperitoneales del inmunógeno a 12 ratones BALB/c hembras de 6 a 8 semanas de edad, en dos esquemas de inmunización.

Esquema 1: Cinco inmunizaciones separadas por intervalos de siete días (días 0, 7, 14, 21 y 28). Este esquema se aplicó a los biomodelos 1-6.

Esquema 2: Cuatro inmunizaciones separadas por intervalos de 10 días (días 0, 10, 20 y 30). Este esquema se aplicó a los biomodelos 7-12.

B. Obtención de las células parentales

El día 34, un volumen de 250mL de sangre fue colectado por la zona submandibular de cada ratón, y se determinó la actividad aglutinante anti-C3d en suero sanguíneo. Se seleccionó el ratón con mayor intensidad de aglutinación para la extracción de esplenocitos. El criterio de selección fue de intensidad de

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

aglutinación mínima de 1+. Los esplenocitos fueron extraídos por perfusión del bazo del ratón sensibilizado seleccionado con medio de cultivo sin suero.

Las células de mieloma de ratón que fueron utilizadas pertenecen a la línea celular X63-Ag8.653 procedentes de un cultivo en crecimiento exponencial en medio de cultivo DMEM/F12 (Gibco, USA) suplementado con 3.50g/L de Hepes (Sigma, USA), 2.44g/L de Bicarbonato de Sodio (Sigma, USA), y 80mL/L de Suero Fetal Bovino (Gibco, USA).

Los esplenocitos del ratón sensibilizado y las células de mieloma fueron fusionadas en una proporción 3:1. La suspensión celular se centrifugó y las células fueron suspendidas en 200mL de medio HAT. La suspensión se homogeneizó y se sembró en placas de cultivo de 96 pozos de fondo plano (GBO, Alemania), las que se incubaron a 37°C, 5% CO_2. Al octavo día de incubación se remplazaron 100µL de cada pozo con 150 µL de medio HAT y se mantuvo la incubación.

Después de varios días en incubación se identificaron los pozos que presentaron un cambio de coloración en el medio de cultivo y que pudo apreciarse a simple vista el crecimiento y expansión de las colonias celulares. Se tomaron muestras y se realizó la técnica de aglutinación en tubos frente a eritrocitos humanos revestidos con C3d. Los pozos con mayor intensidad de aglutinación anti-C3b y anti-C3d fueron sometidos a clonaciones por diluciones limitantes sucesivas a una célula por pozo aproximadamente. Los clones correspondientes a las muestras con mayor título se expandieron para congelar y evaluar las propiedades de los AcM.

C. Propiedades inmunohematológicas de los anticuerpos anti-C3

Se realizaron pruebas de especificidad (solo deben presentar aglutinación con eritrocitos cubiertos con C3b y C3d) y potencia de aglutinación (eritrocitos recubiertos con C3b en títulos no menor que 1:4 y con C3d con un título no menor que 1:1 y reacción de 2+ de aglutinación, lo cual fue comparado con un lote de suero de referencia).

D. Adaptación del hibridoma a medio libre de suero y proteínas

Se descongelaron las células de hibridoma obtenidas (HLH01) y se sembraron en frascos en medio DMEM-F12. Se mantuvieron bajo las condiciones de cultivo siguientes: encubadas a 37ºC, con un 5% de CO_2, en la atmósfera única. Se comenzó la adaptación secuencial sustituyendo el medio con suero por los medios libres de suero y proteínas. Se trabajó con las células cada 48 h. Una vez lograda la adaptación se expandió el cultivo a *spinner* (tipo de recipiente que se utiliza para cultivar células en suspensión, cuenta con un dispositivo agitador que se utiliza para mover el contenido que generalmente es una mezcla de células, medio y productos del metabolismo celular) y se continuó tratando hasta que las células cumplieron los criterios de adaptación necesarios: viabilidad mínima del 90%, concentración de $1x10^6$ cel/mL y potencia de aglutinación mínima de cuatro para C3b y de 8 para C3d. Cuando se cumplieron estos criterios se realizó un estudio de cinética para evaluar si las formulaciones de medio son aptas para el cultivo del hibridoma HLH01.

Se utilizó el medio DMEM-F12 como control para evaluar la adaptación en las formulaciones de medio MB03/MB02 (MB02 y MB03) y MB03/ MB04 (MB03 y MB04) en *spinner* a una velocidad de 60 rpm y una concentración de 0,3 cel/mL en un volumen de 500 mL. Se tomaron muestras cada 24 h del cultivo y se midió potencia de aglutinación para C3b y C3d a través de la técnica de hemaglutinación directa con eritrocitos humanos revestidos con C3b y C3d respectivamente. Se midió, además, concentración y viabilidad por conteo en cámara de Neubauer diluyendo previamente la muestra en el colorante vital azul tripano. Estas mediciones se realizaron hasta que la viabilidad llegó al 50%.

E. Análisis estadístico

Los datos fueron analizados utilizando los softwares GraphPad Prism 7 (Windows, V. 7.04, 2017), StatGraphics Centurion (Windows, V15.1.0, 2009) y Microsoft Excel (Windows 2016). Los resultados se

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

analizaron estadísticamente y se expresaron como la media aritmética ± desviación estándar. Se aplicó una prueba ANOVA de clasificación simple seguida, en caso de ser necesario, de la prueba de Tukey. Se aceptaron como significativas las diferencias a $p \leq 0,05$.

Resultados y discusión

A. Linfocitos B sensibilizados contra el factor C3

Durante el recubrimiento de los eritrocitos para la preparación del inmunógeno la potencia anti-C3b observada fue de 8, mientras la potencia anti-C3d estuvo en el rango de 16 a 32. En la figura 1 se muestran los resultados obtenidos en el proceso de recubrimiento de eritrocitos a partir de las desviaciones estándar.

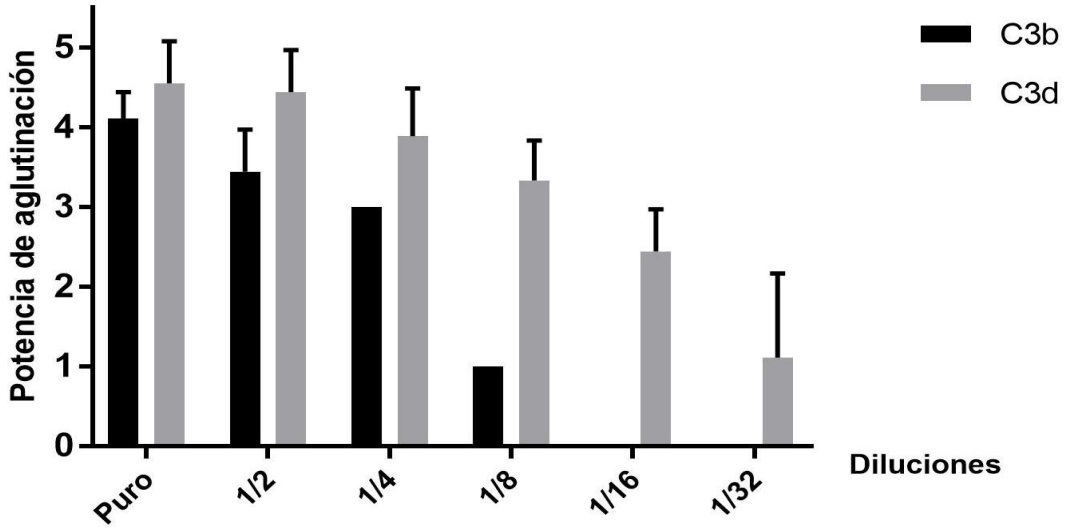

Figura 1. Potencia de aglutinación contra las diluciones, en los fragmentos C3b y C3d respectivamente.

El fragmento C3d del Sistema de Complemento humano es una proteína de aproximadamente que presenta complejidad estructural dada su naturaleza proteica, además es fácilmente degradable. En cuanto a la cantidad de inmunógeno se reportan inmunizaciones con 4 x 10^7 eritrocitos revestidos, en otros casos de 2 x 10^6 a 5 x 10^7 (Yokoyama et al., 2013), (Cruz & León, 2007), una cantidad menor que la utilizada en este experimento, pero igualmente se presentan resultados satisfactorios.

B. Obtención de las células parentales

La intensidad de aglutinación del ratón donante de los esplenocitos (biomodelo 3) para fusión celular fue de 1+. No obstante, en etapas posteriores de trabajo se logró extraer del bazo 18x10^7 células con un 98% de viabilidad, lo que representa un buen resultado. Cruz & León (2007), extrajeron 5 x 10^7 esplenocitos.

En la fase de fusión celular, luego de la siembra en las placas de 96 pozos se observaron células X63-Ag8.653 fusionadas entre sí, células X63-Ag8.653 y esplenocitos no fusionados, así como células X63-Ag8.653 fusionadas con esplenocitos (Figura 2). Se consideró este último grupo como una fusión exitosa para lograr los hibridomas deseados.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

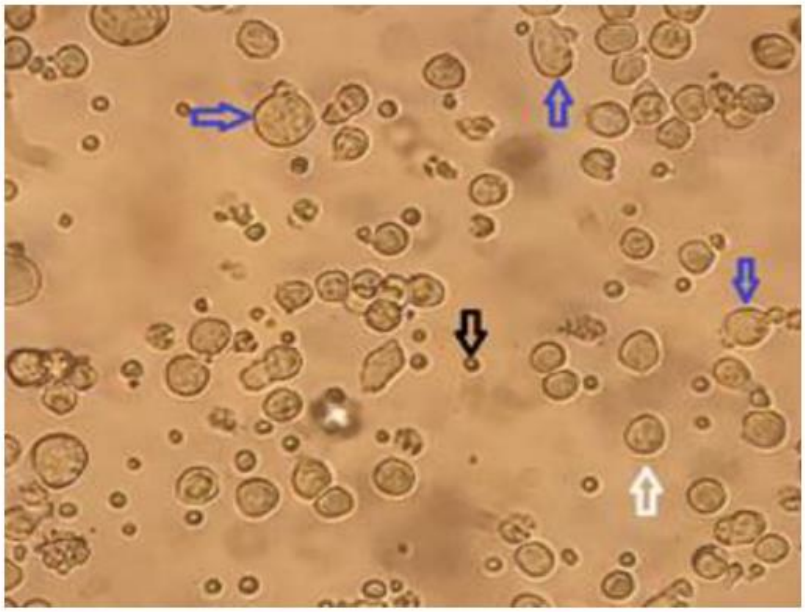

Figura 2. Fotografía tomada al micoscopio óptico con un enfoque a 400X de las células recién sometidas a la técnica de fusión celular con Polietilenglicol. Fecha blanca: célula X63-Ag8.653 no fusionada. Flecha negra: esplenocito no fusionado. Fechas azules: Células X63-Ag8.653 y esplenocitos fusionados.

Como resultados de la fusión celular se contó al microscopio un total de 5978 colonias en 959 pozos de los 960 sembrados. La eficiencia de fusión (porcentaje de pozos con crecimiento de colonias con respecto al total de pozos sembrados), fue de un 99,9%. Los resultados obtenidos en la presente investigación presentan mayores porcentajes que los obtenidos por Yokoyama et al., (2013), Chronopoulou et al., (2014) y Amin-Blanco et al., (2015). Este resultado se atribuye fundamentalmente al esquema de inmunización aplicado y la calidad y concentración del antígeno que se empleó, lo que permitió una densidad celular de siembra en las placas superior al valor recomendado cuando se establece una concentración de siembra.

Se detectaron un total de 59 pozos con actividad anti-C3d con intensidad de aglutinación variada, los cuales quedaron distribuidos heterogéneamente entre las placas en un rango desde cero hasta 12 por placa. Amin-Blanco et al., (2015) obtuvo un total de 33 pozos con anticuerpos específicos en su investigación. La eficiencia de fusión específica (el porcentaje de pozos con actividad anti-C3d con respecto al total de pozos con colonias en crecimiento) es de 6,15%, resultado que supera al esperado por Yokoyama et al., (2013).

En cuanto a los clones, de manera general la potencia de aglutinación se comportó de forma similar durante los días evaluados, superando los requisitos establecidos, encontrándose en el rango de 1/128-1/512 dependiendo del día. Este resultado coincide con lo reportado por Pérez-Bernal et al., (2021). Los tres que lograron mantenerse después de tres clonaciones presentaron una potencia de aglutinación elevada que supera los requisitos establecidos para la producción del suero de Coombs. Por esta razón se escogieron para la siguiente etapa.

C. Propiedades inmunohematológicas de los anticuerpos anti-C3

Los resultados fueron satisfactorios obteniéndose que para todos los clones no hubo aglutinación anti-C4d, anti-IgG (excepto con la referencia poliespecífica) y con eritrocitos no sensibilizados (Tabla I).

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Tabla I.
Título de aglutinación de los AcM

Muestra	O+	C3b	C3d	C4d	IgG
Ref. poliespecífica	0	1/8	1/128	0	1/256
Ref. monoespecífica	0	1/32	1/64	0	0
4D9	0	1/64	1/512	0	0
7D11	0	1/16	1/512	0	0
7E6	0	1/32	1/512	0	0

Si bien los títulos de aglutinación de eritrocitos revestidos con C3d fueron similares en los tres casos, con el anticuerpo del clon 4D9 en sobrenadante de cultivo, se midió una mayor potencia de aglutinación frente a eritrocitos recubiertos con C3b. No obstante, la diferencia observada no descarta el potencial de los clones 7D11 y 7E6 para el desarrollo de reactivos antiglobulínicos anti-complemento. Por esta razón fueron expandidos en cultivo celular y finalmente congelados en nitrógeno líquido.

D. Adaptación del hibridoma a medio libre de suero y proteínas

Durante todo el proceso de adaptación las células en ambos medios se mostraron con confluencia alta, a pesar de que poco a poco fuera disminuyendo el porcentaje de medio DEMEM/F12. No obstante, al tener el medio completamente libre de suero fetal bobino la confluencia que se observó fue media alta. Simancas (2019) afirma que las células cultivadas en medio libre de suero y proteínas crecen a menor velocidad y tienden a formar líneas celulares más lentamente debido a la carencia de los factores proliferativos presentes en el suero animal. Sin embargo, se observó al microscopio un número elevado de células vivas y en el estudio de cinética se comprobó que el crecimiento celular no se vio afectado. La morfología de las células no presentó cambios al microscopio óptico. Se observaban redondeadas y brillantes y sin cambios en el tamaño promedio de las células, tanto antes como después de la adaptación.

Se comprobó que no hubo variación la capacidad productora de las células durante todo el proceso. Si bien la potencia de aglutinación se modificó, durante todo el periodo de adaptación no se obtuvieron valores por debajo de los requisitos necesarios para la producción del Suero de Coombs comercial. Después del paso de varios días en los que las células tuvieron más tiempo de adaptación al medio, se observó un incremento en la potencia de aglutinación, tanto para C3b como para C3d. Esto se debe a lo afirmado por Simancas (2019) sobre la necesidad de las células de tener el tiempo suficiente para madurar y producir una gran cantidad de anticuerpos monoclonales que puedan provocar una potencia de aglutinación más intensa.

En la figura 3 se muestran los resultados relacionados con la viabilidad de las células en los dos medios de cultivo empleados, además del medio de control (DMEM/F12).

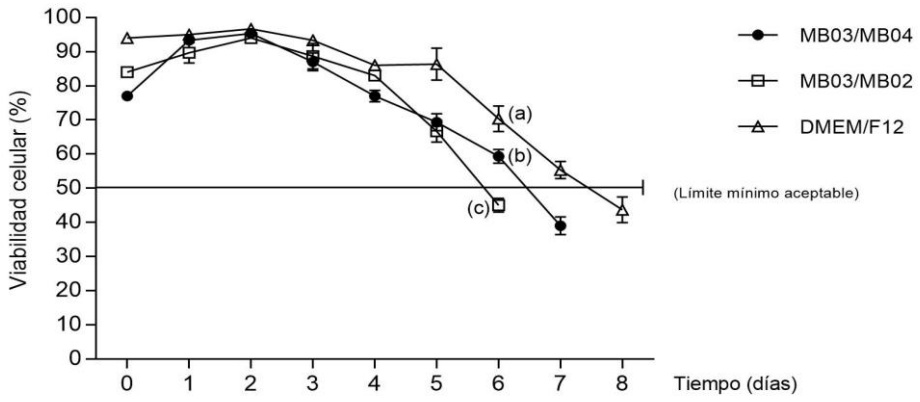

Figura 3. Viabilidad celular de los hibridomas anti-C3 en los medios de cultivo MB03/MB04, MB03/MB02 y el medio de control DEMEM/F12. Letras distintas (a,b,c), indican diferencias significativas según un ANOVA de clasificación simple acoplado a la prueba de rangos múltiple de Tukey ($p<0.05$).

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Durante el desarrollo del estudio se logró llevar la viabilidad a un valor mayor del 90%, incluso los medios MB03/MB04 y DMEM/F12 alcanzaron valores mayores e iguales que 95%. Otros autores han reportado valores de viabilidad similares para los cultivos en medios libres de suero y proteínas como Aragón (2013).

En el caso del medio MB03/MB02 solo se realizó el estudio hasta el día 6, donde se observó una caída brusca de la viabilidad por debajo del 50% (límite mínimo aceptable en el que se considera que el medio es apto), alcanzando un valor de 45% como promedio. El medio MB03/MB04 logró mantenerse un día más donde alcanzó un valor promedio de 39%. En cambio, el medio control se mantuvo durante ocho días en el estudio donde se obtuvo un promedio de 44% de viabilidad aproximadamente, en este ultimo día.

De manera general se aprecia inicialmente un aumento de la viabilidad en los medios utilizados para el estudio, conjuntamente con el control. Este aumento se observa en los dos primeros días y luego comienza a disminuir en los próximos días debido a la pérdida de nutrientes en el medio y el envejecimiento de este. Khurshid et al., (2014) reportó la viabilidad máxima el día cuatro, en el presente estudio el pico de viabilidad se observó el segundo día, lo que demuestra la buena salud del cultivo que les permitió a las células proliferar más rápidamente que en otros.

En el presente estudio se puede observar una curva más pronunciada con una fase de crecimiento, un punto máximo de viabilidad (en los primeros días) y un descenso gradual en todos los medios. Este resultado demuestra que las características del medio le permitieron a las células desarrollarse correctamente, siguiendo una curva típica de viabilidad celular.

La muerte celular está dada fundamentalmente por la falta de glutamina, que al consumirse genera una acumulación de sustancias de desecho. Las reacciones de desaminación y transaminación que se llevan a cabo producto del metabolismo celular provocan la aparición de cuerpos cetónicos y amonio que vuelven tóxico el medio y envejecen el cultivo celular (van der Valk et al., 2010). Al comparar los medios MB03/MB02 y MB03/MB04 con el control no se aprecian diferencias significativas en los primeros días.

Se realizó un análisis de varianza para evaluar la viabilidad celular de los diferentes medios de cultivo en los días cinco y seis, al ser estos los que mayores diferencias mostraban. El día cinco no se encontraron diferencias significativas entre los medios con un valor de $p=0.09$; sin embargo, el sexto día si se obtuvieron diferencias significativas ($p=0.0001$). Para determinar cuál era el medio que arrojaba estos resultados se acopló el ANOVA con una prueba de Tukey, demostrando que existían diferencias significativas entre los tres.

Esta diferencia observada entre los medios muestra la cantidad de días que estos son aptos para el cultivo celular, ya que al haber una caída brusca de la viabilidad en uno de ellos ya no se puede utilizar para cultivar las células. Esto está relacionado con la disponibilidad de nutrientes en el medio y el envejecimiento de los cultivos. Como se muestra en los resultados, el medio MB03/MB02 es el que menor tiempo se mantuvo en el estudio, seguido por el medio MB03/MB04. Esto podría deberse a que la concentración de citrato férrico en el medio MB03/MB02 es más elevada que en el medio MB03/MB04. Por lo tanto, aporta más amonio como desecho al medio, elemento que es definitorio en el envejecimiento del cultivo.

No obstante, los primeros días sí muestran resultados positivos, lo que reafirma la utilidad de los medios y la necesidad de realizar cambios parciales del medio para que el cultivo recupere nutrientes. El cambio en este sentido no debe ser total, debido a que estas células se encuentran en suspensión en estos medios libres de suero, además en el cultivo también hay factores de crecimiento que producen los hibridomas y que son necesarios para la vida del cultivo.

En la figura 4 se muestra la concentración de células viables durante el estudio de cinética realizado y la desviación estándar de los datos.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

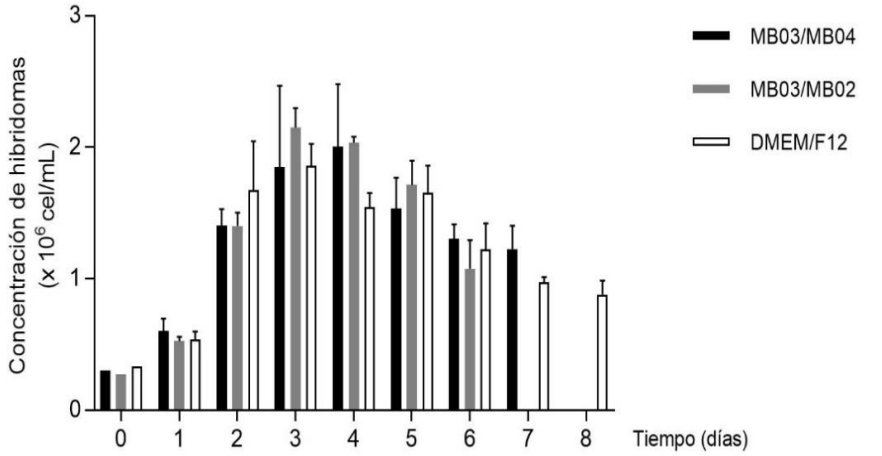

Figura 4. Concentración celular de hibridomas HLH01 en los distintos medios de cultivo. Los valores muestran la media ± la desviación típica estándar (n=3). Se aplicó un ANOVA de clasificación simple ($p<0.05$).

En cuanto a la concentración de los hibridomas, se apreció un crecimiento celular en los tres primeros días del experimento, en los distintos medios utilizados. El día cuatro la concentración mostró una tendencia a la estabilización, con un crecimiento en el medio MB03/MB04 y una disminución en los medios MB03/MB02 y DEMEM/F12. A partir del quinto día de cinética disminuye la concentración de células viables en los tres medios debido a las deficiencias que presentan los distintos sueros al llevar varios días sin tratar. Al disminuir los nutrientes, las células empiezan a morir y se afecta el crecimiento de células nuevas. Las que sobreviven no tienen los elementos en el medio que necesita para desarrollarse completamente y poder producir anticuerpos.

En los tres medios se logró una concentración superior al millón de células viables por mililitro entre los días tres y seis de la cinética. Esto indica que una vez alcanzadas las condiciones óptimas para la proliferación, sin existir limitación del sustrato energético, la velocidad de crecimiento no varía (van der Valk et al., 2010).

El medio MB03/MB02 logró un incremento en la concentración mayor de dos millones de células viables por mililitro, obteniéndose valores de $2{,}15\times10^6$ cels/mL y $2{,}04\times10^6$ cels/mL aproximadamente en los días tres y cuatro respectivamente. Este resultado supera el obtenido por Aragón (2013), cuando reporta valores de $1{,}17\times10^6$ cels/mL para el medio libre de suero y proteínas y $1{,}15\times10^6$ cels/mL para el medio suplementado con suero fetal bovino. Beltran Paschoal et al., (2014) obtuvo una concentración de $1{,}0\times10^6$ cels/mL para los dos hibridomas evaluados. En cambio, Borgiani, (2020), obtuvo valores de concentración de $2{,}0\times10^6$ cels/mL aproximadamente después de 36 horas de cultivo. Este último resultado presenta valores de concentración similares a los que se muestran en el presente estudio, pero su velocidad de crecimiento es mayor. Borgiani atribuye este resultado a que el medio utilizado para la adaptación de sus células de hibridoma es químicamente definido y formulado especialmente para ese tipo de hibridomas.

El ANOVA confirmó que no existen diferencias significativas entre los medios en los distintos días, en cuanto a la concentración de células viables. Este es un resultado positivo, ya que demuestra que ambos medios son aptos para el cultivo de hibridomas productores de anticuerpos monoclonales anti-C3, teniendo en cuenta su concentración y el crecimiento celular. Este resultado permitió demostrar que la falta de suero fetal bovino no afecta el crecimiento celular en estos medios ya que tienen los componentes necesarios para que las células se desarrollen correctamente.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

La caracterización de los anticuerpos estuvo basada en la potencia de aglutinación en las distintas diluciones, tanto para C3b como C3d (Fig. 5 y 6), obteniéndose como resultados un aumento de la potencia de aglutinación (tanto para C3b como C3d) durante los primeros días.

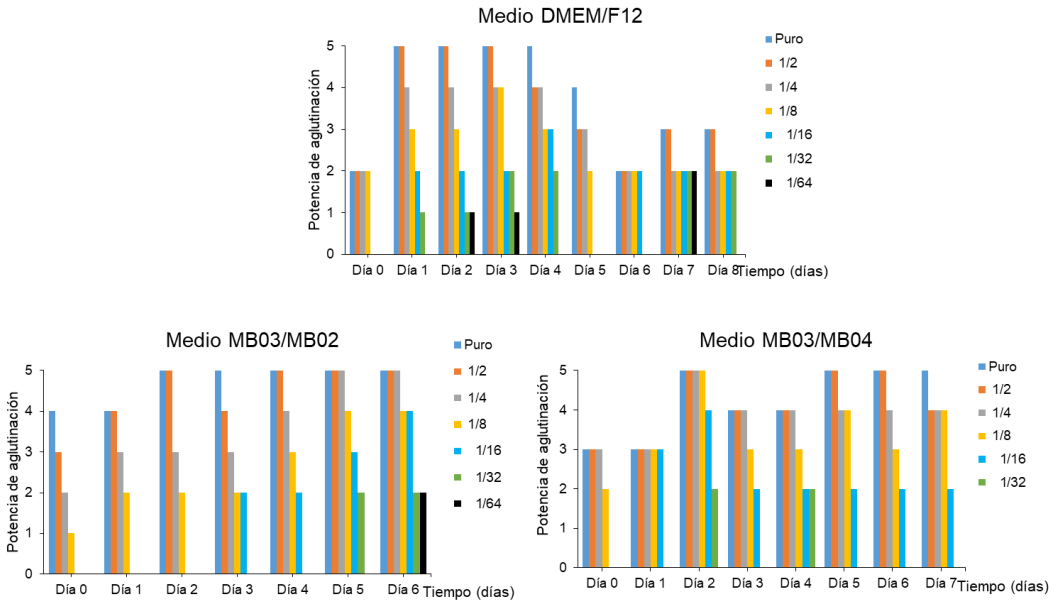

Figura 5. Potencia de aglutinación del fragmento C3b del Sistema de Complemento Humano de los dos medios en estudio y el medio control según la prueba de hemaglutinación directa con diluciones seriadas.

Con respecto a C3b se logró una potencia de aglutinación mayor de 1/4 todos los días y en los tres medios estudiados, cumpliéndose el requisito mínimo para considerar válidos los anticuerpos monoclonales para este fragmento del sistema de complemento humano. En todos los medios se obtuvo una potencia mínima de 1/8, alcanzando valores mayores a partir del día uno en los medios MB03/MB04 y DEMEM/F12 y a partir del día tres para el medio MB03/MB02. La potencia máxima obtenida fue de 1/64 para los medios DEMEM/F12 y MB03/MB02 y de 1/32 para el medio MB03/MB04.

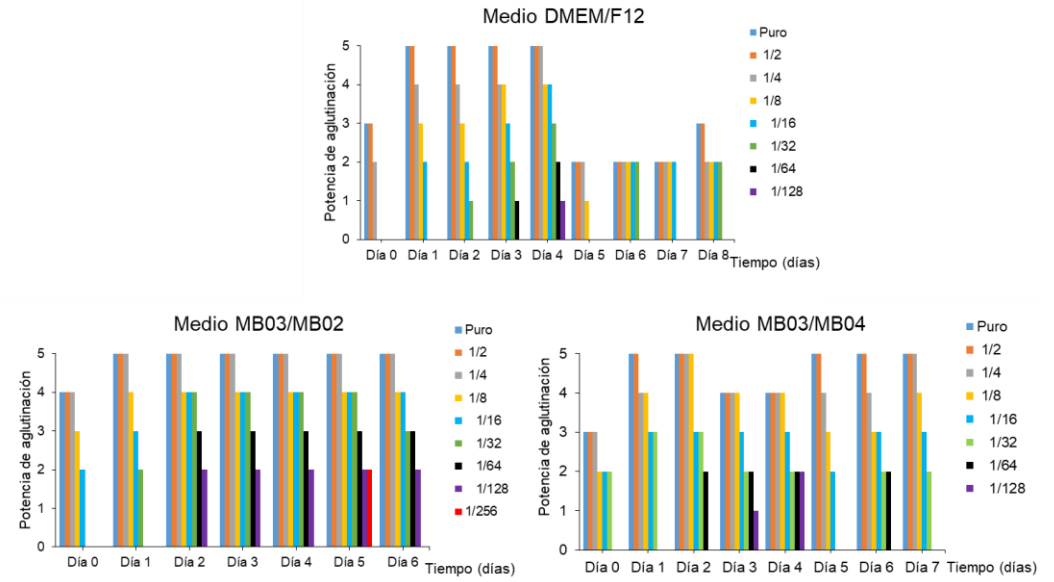

Figura 6. Potencia de aglutinación del fragmento C3d del Sistema de Complemento Humano de los dos medios en estudio y el medio control según la prueba de hemaglutinación directa con diluciones seriadas.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

En cuanto al fragmento C3d, según los requisitos que se utilizan para valorar la calidad de los anticuerpos monoclonales, se necesitaba un título de anticuerpos no menos de 1/1 (puro) y reacción de 2+ de aglutinación. Los resultados obtenidos fueron mucho mayores que los esperados, obteniéndose valores mayores que con el fragmento C3b. El día uno se alcanzaron valores mínimos de 1/16 para el medio DEMEM/F12 y de 1/32 para los dos medios en estudio, llegando a alcanzar valores de 1/128 para el medio control y MB03/MB04 y valores de 1/256 para el medio MB03/MB02.

Estos resultados se correspondieron con el aumento de la concentración y viabilidad celular observadas en la caracterización de las células de hibridoma. En los últimos días, al disminuir la concentración de células viables productoras de anticuerpos, disminuye la potencia de aglutinación, tanto para C3b como para C3d. Se pudo observar como en un mismo día la potencia va disminuyendo a medida que aumentan las diluciones, lo que reafirma la veracidad de los resultados.

No se detectaron diferencias en cuanto al medio control y los medios libres de suero y proteínas evaluados, con valores obtenidos similares en todos los medios. El método utilizado para evaluar la producción de anticuerpos (hemaglutinación) es semicuantitativo, por lo tanto, no permite cuantificar la producción de anticuerpos monoclonales por las células de hibridoma. No obstante, como se puede apreciar en las figuras 5 y 6, la potencia de aglutinación presentó valores altos y similares para todos los medios, por lo que se puede concluir que la adaptación a medio libre de suero y proteínas no afectó la producción de anticuerpos monoclonales en ninguno de los dos medios a evaluar. Se considera entonces que ambos son aptos para su utilización en el cultivo de la línea celular HLH01. Estos resultados concuerdan con los de Aragón (2013).

El método de cinética resultó de gran valor para la caracterización de hibridomas y anticuerpos producidos, aportando elementos relevantes en cuanto a la utilidad de los medios libres de sueros y proteínas seleccionados para el estudio. Considerando la similitud en los aspectos evaluados, en contraste con el medio usado tradicionalmente, se demuestra que ambos medios son aptos para el cultivo de células de la línea de hibridoma HLH01. Al garantizar que estas células se desarrollen en un medio adecuado, se obtienen anticuerpos monoclonales anti-C3 de utilidad para la futura producción del suero de Coombs comercial.

Conclusiones

La inmunización con eritrocitos revestidos con el fragmento C3d del complemento constituyó una metodología relativamente sencilla y eficiente para la sensibilización de ratones BALB/c, proporcionando una población de linfocitos B contra el factor C3 para la fusión celular. Se generaron anticuerpos monoclonales, los cuales cumplieron los requisitos de especificidad y potencia de aglutinación requeridos para un componente anti-C3 de reactivos antiglobulínicos humanos. El estudio de cinética demostró la eficacia en la adaptación a las formulaciones de medios MB03/MB02 y MB03/MB04 del hibridoma secretor de anticuerpos monoclonales. Se demostró que ambos medios son aptos para su cultivo, garantizando un producto eficaz para la futura producción del suero de Coombs comercial de procedencia nacional.

Referentes bibliográficas

Amin-Blanco, N., Reyes-López, F., Camacho-Casanova, F., Otero-Alfaro, O., Cuello-Pérez, M., Núñez-Martínez, D., ... & García-Imía, L. G. (2015). Obtención de un anticuerpo monoclonal murino que reconoce al polisacárido capsular Vi de Salmonella Typhi. *VacciMonitor*, 24(2), 57-63.

Aragón, H., González, M., Valdés, R., Álvarez, T., Brown, E., Rodríguez, Y., ... & Wood, M. (2013). Replacement of serum supplemented medium for CB. Hep-1 hybridoma cell freezing and monoclonal antibody production. *Biotecnología Aplicada*, 30(1), 57-62.

Borgiani, A. (2020). *Adaptación del proceso de cultivo del virus rábico en células BHK con medio libre de suero* (Trabajo final de carrera), Universidad ORT Uruguay. Repositorio Académico Digital: https://dspace.ort.edu.uy/handle/20.500.11968/4646

Chronopoulou, E., Uribe-Benninghoff, A., Corbett, C. R., & Berry, J. D. (2014). Hybridoma technology for the generation of rodent mAbs via classical fusion. *Methods Mol Biol*, 1131, 47-70.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Cruz, C., & León, G. (2007). A Simple Method for the Production of Anti-C3d Monoclonal Antibody. *Hybridoma*, 26(6), 433-434.

Beltran Paschoal, J. F., Patiño, S. S., Bernardino, T., Rezende, A., Lemos, M., Pereira, C. A., & Calil Jorge, S. A. (2014, October). *Adaptation to serum-free culture of HEK 293T and Huh7. 0 cells*. In BMC Proceedings (Vol. 8, pp. 1-1). BioMed Central.

Garzón Feria, M., Megret Despaigne, R., Aldana Laterrade, A., & Brugal Mustelier, E. (2022). Comunicación del farmacéutico comunitario desde la perspectiva del paciente crónico en Santiago de Cuba. *Revista Científica Del Amazonas*, *5*(9), 5-13. https://doi.org/10.34069/RA/2022.9.01

GUOTIENT. (2022). *Polyspecific Anti-Human Globulin Reagent BLOOD GROUPING REAGENT Rabbit Polyclonal*. Murine Monoclonal Blend. United Kingdom. https://alivedx.com/wp-content/uploads/2023/09/Z350PI_07.pdf

International Reference Reagents. (2013). *Antihuman Globulin Reagent*. United Kingdom. https://europepmc.org/article/MED/10516559

Hashmi, F. K., Cail, R., Islam, M., Saleem, Z., Amin, U., Hussain, K., & Saeed, H. (2014). Adaptation of WM-68 Hybridoma Cell-line in Minimal Serum and Serum Free Culture Conditions. *Pakistan J. Zool*., 46(2), 355-362.

Machado, N. P., Tèllez, G. A., & Castaño, J. C. (2006). Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Infection*, 10(3), 186-197.

Palacio-Oliva, J. L., & Pérez-Yanes, R. A. (2019). Nuevas formulaciones de medios de cultivo libres de suero para el incremento de la productividad de la línea celular recombinante Her-1. *Revista Cubana de Ciencias Biológicas*, 7(2), 1-5.

Pérez-Bernal, M., Valdivia, O., Blanco, R., Pérez, J., Domínguez, A., Basabe, L., & Cabrera, Y. (2021). Murine Monoclonal Antibodies against the Antimicrobial Peptide Oreoch-2 from Tilapia (Oreochromis niloticus). *International Journal of Scientific Research in Biological Sciences*, 8(1), 32-35.

Rapid Labs. (2020). *Anti-human globulin (rabbit) polyspecific anti-IgG and C3d directions for use, AHG for Antiglobulin Techniques*. United Kingdom. https://acortar.link/YWfqCq

Rivera-Rivera, K. A. (2019). *Evaluación comparativa del crecimiento de la línea celular BHK 21 en un medio suplementado con suero bovino adulto y otro medio libre de suero*. (Trabajo final de carrera), Universidad de La Salle, Bogotá. Repositorio de tesis de la Universidad de La Salle https://ciencia.lasalle.edu.co/biologia/54

Rodríguez Leyva, R., Menéndez Corona, J., Silveira Sánchez, E., & Paneque Tamayo, D. (2010). "Producción de suero de Coombs en carneros inmunizados con globulinas humana opsonizadas." *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, 26(3), 228-235.

Ruiz, G. (2007). *Anticuerpos monoclonales terapéuticos. Informe de Vigilancia Tecnológica*. Editorial: Genoma España.

Simancas-Escorcia, V., & Diaz-Caballero, A. (2019). Impacto de la concentración de suero fetal bovino sobre las células epiteliales dentales. *Entramado*, 15(1), 276-284.

Spinreact. (2017). *Anti human globulin (coombs).* C. S. Coloma. España. https://acortar.link/lWRaAl

Theis, S. R., & Hashmi, M. F. (2020). *Coombs Test*. National Library of Medicine. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547707/

Van der Valk, J., Brunner, D., De Smet, K., Svenningsen, Å. F., Honegger, P., Knudsen, L. E., ... & Gstraunthaler, G. (2010). Optimization of chemically defined cell culture media–replacing fetal bovine serum in mammalian in vitro methods. *Toxicology in vitro*, 24(4), 1053-1063.

Yokoyama, W. M., Christensen, M., Santos, G. D., Miller, D., Ho, J., Wu, T., ... & Neethling, F. A. (2013). Production of monoclonal antibodies. *Current protocols in immunology*, 102(1), 2-5.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

ORANGE JOURNAL

Orange Journal / Volumen 5 Número 10/Julio-diciembre 2023

DOI: https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2023.10.03
Cómo citar:
Aragon Calva, P.C., González Hernández, A., Morales Hernández, P.B., Téllez López, A.M., & Bermúdez Camps, I.B. (2023). Automedicación en estudiantes mexicanos de Licenciatura en Farmacia infectados con SARS-CoV-2. *Orange Journal*, 5(10), 28-37. https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2023.10.03

Automedicación en estudiantes mexicanos de Licenciatura en Farmacia infectados con SARS-CoV-2

Self-medication in Mexican Bachelor of Pharmacy students infected with SARS-CoV-2

Recibido: 11 de octubre de 2023 Aceptado: 18 de diciembre de 2023

Escrito por:
Paola Cristelle Aragon Calva[1]
https://orcid.org/0009-0001-9467-0819
Arelis González Hernández[2]
https://orcid.org/0009-0004-9593-8532
Pedro Brando Morales Hernández[3]
https://orcid.org/0009-0005-2138-2671
Ivette Reyes Hernández[4]
https://orcid.org/0000-0002-0908-682X
Ana María Téllez López[5]
https://orcid.org/0000-0001-6236-6727
Isis Beatriz Bermúdez Camps[6]
https://orcid.org/0000-0003-2585-6721

Resumen

Introducción: Las altas tasas de automedicación generan un grave problema de salud pública por el aumento de la morbilidad y mortalidad. Durante la pandemia generada por infecciones debidas a SARS-CoV-2, la automedicación fue muy frecuente debido a los altos índices de defunción y por el desconocimiento de un tratamiento eficaz. Caracterizar la población que se automedica es importante para poder intervenir con programas de prevención dirigidos al uso seguro y efectivo de medicamentos en esta enfermedad. Objetivo: Caracterizar la automedicación en estudiantes de Licenciatura en Farmacia infectados por SARS-CoV-2 mediante una encuesta on line para el establecimiento de programas que permitan la automedicación responsable en esta población. Metodología: Estudio descriptivo y transversal en 167 estudiantes de la Licenciatura en Farmacia que aceptaron el llenado de una encuesta en google forms, durante el período de febrero a julio del 2022. Resultados: El 44.3% de los estudiantes encuestados se infectó por SARS-CoV-2 y el 74.3% se automedicó. El hábito prevaleció en el sexo femenino (74.2%). El motivo más frecuente de

[1] Licenciada en Farmacia, Instituto de Ciencias de la Salud. Área Académica de Farmacia. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca de Soto, Hidalgo, México.
[2] Licenciada en Farmacia, Instituto de Ciencias de la Salud. Área Académica de Farmacia. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca de Soto, Hidalgo, México.
[3] Licenciado en Farmacia, Instituto de Ciencias de la Salud. Área Académica de Farmacia. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca de Soto, Hidalgo, México.
[4] Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Investigador Tipo B. Instituto de Ciencias de la Salud. Área Académica de Farmacia. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca de Soto, Hidalgo. México.
[5] Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Investigador Asociado Tipo C. Área Académica de Farmacia. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca de Soto, Hidalgo, México.
[6] Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Investigador Tipo B. Instituto de Ciencias de la Salud. Área Académica de Farmacia. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca de Soto, Hidalgo, México.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

automedicación fue el dolor (40.3%) y el medicamento más usado fue el Paracetamol (26.6%). Se reportaron 33 reacciones adversas, presentándose en el 42.4% reacciones adversas a las tabletas del día siguiente. Conclusiones: La prevalencia de automedicación en esta población fue alta, se usaron y combinaron medicamentos que provocaron reacciones adversas y fueron usados medicamentos que requerían receta médica, por lo que es necesario implementar un programa de prevención dirigido al uso seguro y efectivo de medicamentos en esta población.

Palabras clave: Automedicación, SAS-CoV-2, Pandemia, Tratamiento eficaz, Reacciones adversas.

Abstract

Introduction: High rates of self-medication generate a serious public health problem due to increased morbidity and mortality. During the pandemic generated by infections due to SARS-CoV-2, self-medication was very common due to high death rates and lack of knowledge of effective treatment. Characterizing the population that self-medicates is important to be able to intervene with prevention programs aimed at the safe and effective use of medications in this disease. Objective: To characterize self-medication in Bachelor of Pharmacy students infected by SARS-CoV-2 through an online survey to establish programs that allow responsible self-medication in this population. Methodology: Descriptive and cross-sectional study in 167 students of the Bachelor of Pharmacy who accepted to fill out a survey in Google Forms, during the period from February to July 2022. Results: 44.3% of the students surveyed were infected by SARS-CoV -2 and 74.3% self-medicated. The habit prevailed in the female sex (74.2%). The most frequent reason for self-medication was pain (40.3%) and the most used medication was Paracetamol (26.6%). 33 adverse reactions were reported, with 42.4% presenting adverse reactions to the next-day tablets. Conclusions: The prevalence of self-medication in this population was high, medications that caused adverse reactions were used and combined, and medications that required a prescription were used, so it is necessary to implement a prevention program aimed at the safe and effective use of medications in this population.

Keywords: Self-medication, SAS-CoV-2, Pandemic, Effective treatment, Adverse reactions.

Introducción

La automedicación es un comportamiento ampliamente extendido a nivel mundial, que se produce en el 60- 70% de la población. (Awad & Eltayeb, 2007). En México el 80% de su población se automedica. (Guzmán Aguilar, 2021). La literatura refiere que la práctica de automedicación, puede enmascarar una enfermedad, retrasar la asistencia médica oportuna si el cuadro clínico se agrava, desencadenar reacciones adversas e interacciones medicamentosas, resistencia asociada con antibióticos y farmacodependencia. (Hughes et al., 2001; Alós, 2015; Fariña, 2016; Organización Mundial de la Salud, 2017).

La crisis provocada por el SARS-CoV-2 agravó la automedicación y sus consecuencias con una alta prevalencia en la población joven, por lo que resulta de interés identificar patrones y comportamientos relacionados con esta práctica, con el propósito de promover la automedicación responsable en este tipo de población, que a *priori* puede intervenir en la comunidad para garantizar el uso racional y seguro de los medicamentos en esta enfermedad.

Es por ello, que el objetivo de este trabajo fue caracterizar la automedicación en estudiantes de Licenciatura en Farmacia infectados por SARS-CoV-2 mediante una encuesta *on line* para el establecimiento de programas que permitan la automedicación responsable en esta población.

Marco teórico

La automedicación es el uso de medicamentos, sin receta, por iniciativa propia de las personas. (Federación Internacional de Farmacólogos e Industria de la Automedicación, 1999). El autocuidado se define como lo que las personas hacen por sí mismas para mantener su salud, prevenir y tratar la enfermedad. (World Health Organization, 2000). La automedicación responsable implica la iniciativa de

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

una persona para participar activamente, de forma autónoma y responsable en la gestión del diagnóstico, prevención y tratamiento de determinadas patologías o síntomas. (Ausejo & Sáenz, 2008).

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo y de corte transversal en 167 estudiantes de la Licenciatura en Farmacia del Instituto de Ciencias de la Salud (ICSa) de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH) que aceptaron el llenado de una encuesta en *google forms*, en el período de febrero a julio del 2022.

La encuesta fue validada previamente por juicio de expertos y prueba piloto en 30 estudiantes lo que permitió obtener un instrumento con 10 preguntas dirigidas a dar respuesta a las variables: edad, sexo, infección por SARS-CoV-2, semestre cursado, medicamentos utilizados en la automedicación por SARS-CoV-2, medicamentos utilizados en la automedicación por otras causas, fuente de obtención de la recomendación para la automedicación, síntomas que motivaron la automedicación, reacciones adversas presentadas y medicamentos combinados.

Cada uno de los estudiantes que participó en el estudio firmó un consentimiento informado para salvaguardar la confidencialidad de los participantes y la responsabilidad de los investigadores, según lo especificado por la declaración de Helsinki. (Mundial, 2009).

La información fue analizada con estadística descriptiva, para lo cual se utilizaron la frecuencia absoluta y porcentaje para las variables cualitativas y las medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas. El procesamiento de los datos se realizó mediante pruebas de *chi*-cuadrado con el software STATA 14.0.

Resultados

La Tabla 1 describe las características generales de la muestra entrevistada como puede observarse prevaleció el sexo femenino (70.7%) cuyas edades oscilaron entre 20-23 años (59.3%) que cursaba el primer semestre de la Licenciatura en Farmacia (24.6%), resultado significativo desde el punto de vista estadístico para la edad y el semestre cursado. El 44.3% de los estudiantes encuestados se infectó por SARS-CoV-2 y el 74.3% se automedicó (Figuras 1 y 2), siendo más frecuente este hábito en el sexo femenino (74.2%) y en los estudiantes del primer semestre de la carrera (27.4%). (Tabla 1)

Tabla 1.
Características generales de la muestra evaluada

Características	Automedicación				Total	
	Si		**No**			
	No.	**%**	**No.**	**%**	**No.**	**%**
Sexo:						
Femenino	92	74.2	26	60.5	118	**70.7**
Masculino	32	25.8	17	39.5	49	29.3
Total	124	**74.3**	43	25.7	167	100
	p= 0.09		**p>0,05**			
Edad:						
≤ 19	42	33.9	9	20.9	51	30.5
20-23	75	60.5	24	55.8	99	**59.3**
≥24	7	5.6	10	23.3	17	10.2
Total	124	74.3	43	25.7	167	100
	p= 0.003		**p≤0.05**			

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Semestre cursado:						
Primero	34	**27.4**	7	16.3	41	**24.6**
Segundo	10	8.1	-	-	10	6
Tercero	8	6.5	1	2.3	9	5.4
Cuarto	5	4.0	4	9.3	9	5.4
Quinto	10	8.1	4	9.3	14	8.4
Sexto	16	12.9	1	2.3	17	10.2
Séptimo	23	18.5	10	23.3	33	19.8
Octavo	4	3.2	2	4.7	6	3.6
Noveno	12	9.7	12	**27.9**	24	14.3
Decimo	2	1.6	2	4.7	4	2.3
Total	124	74.3	43	25.7	167	100
		p= 0.02	**p≤0.05**			

Test de *Chi* cuadrado

Fuente: Datos tomados de la planilla de recolección de datos y encuestas realizadas.

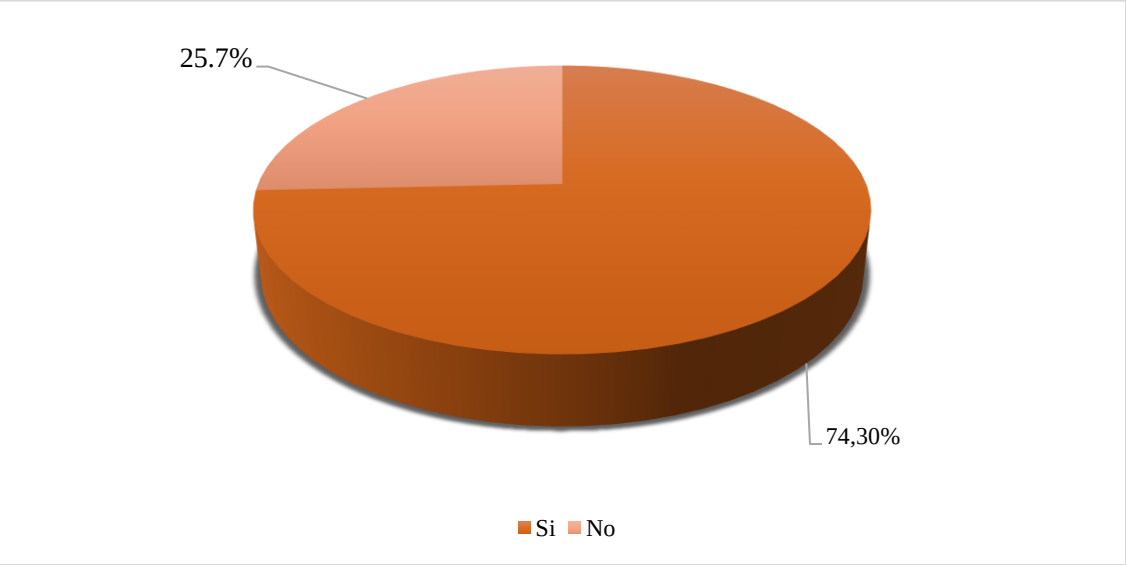

Figura 1. Automedicación en la muestra entrevistada.

Fuente: Datos tomados de la planilla de recolección de datos y encuestas realizadas.

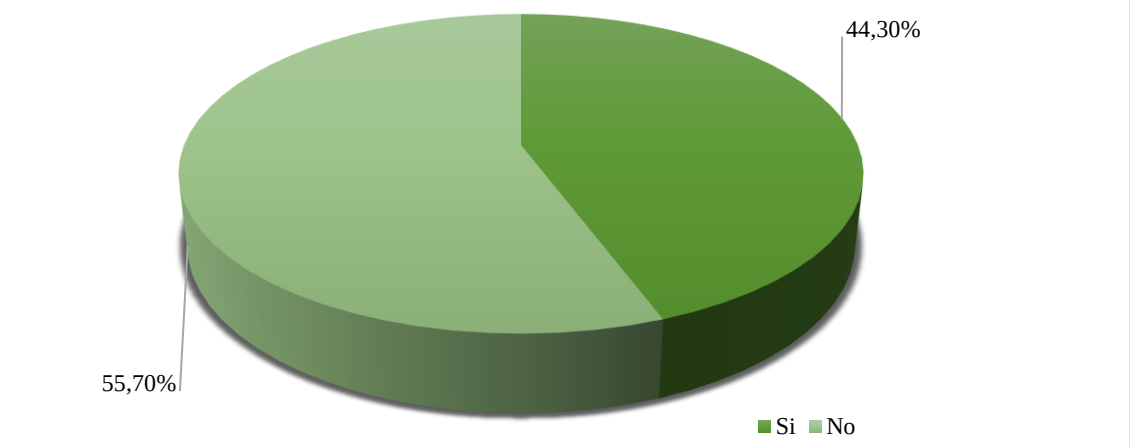

Figura 2. Infección por SARS-CoV-2 en la muestra entrevistada.

Fuente: Datos tomados de la planilla de recolección de datos y encuestas realizadas.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

En la tabla 2 se muestran los medicamentos utilizados por la muestra para automedicarse, siendo el Paracetamol (26.6%) y el Ibuprofeno (23%) los más usados. Resulta importante mencionar la presencia de automedicación con antimicrobianos, antiparasitarios, benzodiacepinas y antidepresivos; medicamentos que son dispensados en las farmacias por receta médica.

Tabla 2.
Medicamentos utilizados en la automedicación

Medicamentos	Automedicación por SARS-CoV-2		Automedicación por otras causas		Total	
	No.	**%**	**No.**	**%**	**No.**	**%**
Paracetamol	24	27.3	88	26.5	112	**26.6**
Ibuprofeno	18	20.3	79	23.7	97	23.0
Naproxeno	7	8.0	10	3.0	17	4.0
Ketorolaco	1	1.1	-	-	1	0.2
Noxaparina	-	-	2	0.6	2	0.5
Dexametasona	3	3.4	7	2.1	10	2.4
Ivermectina	2	2.3	-	-	2	0.5
Nastizol (paracetamol/ clorfenamina/ pseudoefedrina)	4	4.6	5	1.5	9	2.1
Nastiflu (paracetamol/ clorfenamina/ dextrometorfano/ fenilefrina)	3	3.4	5	1.5	8	1.9
Monóxido de cloro	1	1.1	-	-	1	0.2
Tabcin (paracetamol/ fenilefrina/ dextrometorfan/ clorfenamina)	1	1.1	-	-	1	0.2
Claritromicina	2	2.3	-	-	2	0.5
Hidrocloroquina	1	1.1	-	-	1	0.2
Tableta del día siguiente	-	-	12	3.6	12	2.9
ASA	8	9.1	13	3.9	21	5.0

Tabla 2.
Medicamentos utilizados en la automedicación (continuación)

Medicamentos	Automedicación por SARS-CoV-2		Automedicación por otras causas		Total	
	No.	**%**	**No.**	**%**	**No.**	**%**
Mebendazol	-	-	3	0.9	3	0.7
Albendazol	-	-	18	5.4	18	4.3
Amoxicilina	7	8.0	30	9.0	37	8.8
Clorfeniramina	4	4.6	13	3.9	17	4.0
Metronidazol	-	-	12	3.6	12	2.9
Ciprofloxacino	2	2.3	5	1.5	7	1.7
Clotrimazol	-	-	1	0.3	1	0.2
Cefalexina	-	-	3	0.9	3	0.7
Cetirizina	-	-	3	0.9	3	0.7

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Amikacina	-	-	2	0.6	2	0.5
Fluoxetina	-	-	2	0.6	2	0.5
Bromhexina	-	-	6	1.8	6	1.4
Clonazepam	-	-	7	2.1	7	1.7
Diazepam	-	-	5	1.5	5	1.2
Alprazolam	-	-	2	0.6	2	0.5
TOTAL	88	20.9	333	79.1	421	100

Fuente: Datos tomados de la planilla de recolección de datos y encuestas realizadas.

La fuente de obtención de la recomendación para automedicarse fue por ser indicado con anterioridad por el médico 33.9% sin embargo en los estudiantes que tuvieron infección por SARS-CoV-2 fue por recomendación de amigo o familiar (38.4%). (Tabla 3)

Tabla 3.
Fuente de obtención de la recomendación para automedicarse

Fuente	Automedicación por SARS-CoV-2		Automedicación por otras causas		Total	
	No.	**%**	**No.**	**%**	**No.**	**%**
Iniciativa propia	4	15.3	6	6.1	10	8.1
Recomendación de amigo o familiar	10	**38.4**	9	9.2	19	15.3
Indicado por el médico con anterioridad	6	23.1	36	36.7	42	**33.9**
Información leída en prospecto, libro o internet	2	7.7	29	29.6	31	25.0
Recomendación por personal de enfermeria	1	3.9	5	5.1	6	4.8
Recomendación de aviso publicitario	1	3.9	3	3.1	4	3.2
Recomendación por profesional farmacéutico	2	7.7	10	10.2	12	9.7
Total	26	21.0	98	79.0	124	100

Fuente: Datos tomados de la planilla de recolección de datos y encuestas realizadas

Los síntomas motivo de automedicación que prevalecieron fueron el dolor (40.3%), los síntomas de gripe o resfrío (21.4%) y la fiebre (19.5%). (Tabla 4)

Tabla 4.
Síntomas que motivaron la automedicación

Síntomas	Automedicación por SARS-CoV-2		Automedicación por otras causas		Total	
	No.	**%**	**No.**	**%**	**No.**	**%**
Fiebre	4	15.4	20	20.5	24	19.5
Dolor	9	**34.6**	41	**41.8**	50	**40.3**
Gripe/resfrío	5	19.2	22	22.5	27	21.8
Molestias digestivas	3	11.5	5	5.1	8	6.4
Alergia	3	11.5	5	5.1	8	6.4
Embarazo no deseado	1	3.9	2	2.0	3	2.4
Dolor mestrual	1	3.9	1	1.0	2	1.6
Infección	-	-	2	2.0	2	1.6
Total	26	15.4	98	79.0	124	100

Fuente: Datos tomados de la planilla de recolección de datos y encuestas realizadas.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

En la Tabla 5 se describen las reacciones adversas reportadas, su frecuencia y los medicamentos que pudieron ser responsables de las mismas. En 2 estudiantes que tomaron el ibuprofeno y el paracetamol combinados se presentaron vómitos, dolor de riñones y náuseas. Los estudiantes encuestados reportaron 33 reacciones adversas, presentándose en el 42.4% reacciones adversas a las tabletas del día siguiente y en el 26.4% a los analgésicos y antinflamatorios. (Figura 3).

Tabla 5.
RAM y Medicamentos con probabilidad de desarrollarla

Medicamento	RAM	Frecuencia	
		No.	**%**
Tableta del día siguiente	Cólicos	2	6.1
	Ciclo mestrual irregular	6	18.2
	Dolor de cabeza	2	6.1
	Náuseas	1	3.0
	Dolor en los senos	1	3.0
	Sangrado	1	3.0
	Vómitos	1	3.0
ASA	Dolor de estómago	1	3.0
Ibuprofeno	Mareos	3	9.1
Naproxeno	Sangrado	1	3.0
	Ronchas	2	6.1
	Alergia	1	3.0
Paracetamol+	Vómitos,	2	6.1
Ibuprofeno	Dolor de riñones	2	6.1
	Náuseas	2	6.1
Nastizol/Nastiflu	Dolor de cabeza	1	3.0
Fluoxetina	Sueño	1	3.0
Amikacina	Ronchas	1	3.0
Clonazepam	Letargia	1	3.0
	Somnolencia	1	3.0
Total		33	100

Fuente: Datos tomados de la planilla de recolección de datos y encuestas realizadas.

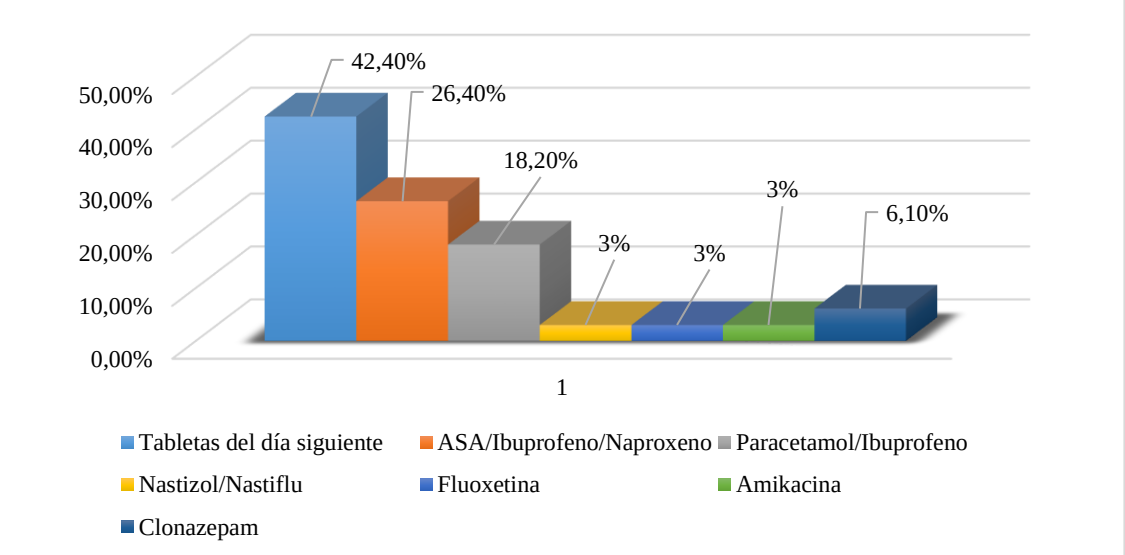

Figura 3. Reacciones adversas reportadas por la muestra entrevistada.
Fuente: Datos tomados de la planilla de recolección de datos y encuestas realizadas.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Discusión

La prevalencia de automedicación en el sexo femenino coincide con los resultados obtenidos en un estudio de automedicación realizado en una muestra de estudiantes universitarios del noreste México durante 2021, (González-González et al., 2022), así como con lo reportado por De Pablo (2011) en un estudio realizado en estudiantes universitarios colombianos.

Alucema et al., (2013) refieren que la automedicación es mayor en la mujer porque el sexo femenino tiene una mayor preocupación por su salud y por su entorno familiar, ya que son ellas quienes compran medicamentos por iniciativa propia para su familia y también tienen el hábito de almacenar continuamente medicamentos. Además, las mujeres tienen la facilidad de reconocer y expresar que tienen algún problema de salud, mientras que los hombres no lo afrontan y evitan tomar algún medicamento. Es de señalar que las mujeres tienen posibles síntomas asociados al periodo menstrual y mayor tendencia a sufrir migrañas crónicas, que requieren frecuentemente el consumo de algún determinado medicamento como analgésicos y/o antiinflamatorios no esteroidales.

Los estudiantes cuyas edades oscilaron entre 20-23 años fueron los que más llevaron la práctica de la automedicación, resultado que coincide con reportes en la literatura de otros investigadores sobre la prevalencia de este hábito en el 80% de los estudiantes con edades entre los 21 y 25 años. (De Pablo, 2011; Valdés González et al., 2018; Vera-Romero et al., 2019).

Estudios realizados por Oviedo Cordoba et al., (2021) en una Universidad de Colombia reportan que en los dos primeros años de estudio de las carreras de salud es muy frecuente la práctica de la automedicación, así como en estudiantes que ya han recibido la asignatura Farmacología.

En la muestra estudiada hubo una alta incidencia de automedicación, comportamiento muy similar al descrito en varias investigaciones sobre este tema, (De Pablo, 2011; Alucema et al., 2013; Valdés González et al., 2018; Vera et al., 2019; Oviedo Cordoba et al., 2021; López-Cabra et al., 2016) en las que se reportan cifras entre el 87% [9] y el 97%, indicativo de que esta práctica es cada vez más común entre los jóvenes. (Oviedo Cordoba et al., 2021).

El Paracetamol y el Ibuprofeno (23%) fueron los medicamentos más usados por los estudiantes que se automedicaron para la infección por SARS-CoV-2 como en los que se automedicaron por otras causas, resultado muy similar al obtenido por Alucema et al., (2013) y González-González et al., (2022), lo cual puede deberse a que en la muestra entrevistada los síntomas motivo de automedicación que prevalecieron fueron el dolor, los síntomas de gripe o resfrío y la fiebre.

Este patrón es muy referido en la literatura revisada (Souza et al., 2011; Morillo Ortega & Valencia Villegas, 2011) en la que se describe el uso de estos medicamentos para aliviar la fiebre y el dolor, así como su frecuente uso para tratar el COVID-19 durante la pandemia. (Alucema et al., 2013; Ahmed et al., 2020).

Resulta preocupante el uso frecuente de estos medicamentos en la muestra, ya que se ha comprobado que su empleo prolongado, en dosis inadecuadas y combinados entre sí; desarrollan graves reacciones adversas, como úlcera gástrica y hemorragia gastrointestinal alta, toxicidad renal y un aumento de la toxicidad hepática por sobredosis de Paracetamol. (Hardman et al., 2001).

En el presente estudio se reportó automedicación con antimicrobianos, antiparasitarios, benzodiacepinas y antidepresivos; medicamentos que son dispensados en las farmacias por receta médica y que su uso indiscriminado puede generar resistencia microbiana y exposición a reacciones adversas peligrosas como la hipersensibilidad, la farmacodependencia, el síndrome de abstinencia, entre otras. (González-González et al., 2022; Vera et al., 2019).

También es importante referir el uso de dióxido de cloro como producto preventivo para tratar el COVID-19 en 1 estudiante entrevistado. Aunque el empleo de este compuesto tuvo una baja incidencia en la

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

muestra, es importante educar a esta población sobre el uso no seguro para los humanos de este compuesto, debido a sus efectos en la supresión de la tiroides, daño al ADN y neurotoxicidad. (Malik et al., 2020; Mostajo Radji, 2021).

La fuente de obtención de la recomendación para automedicarse fue por ser indicado con anterioridad por el médico, resultado muy similar al descrito por Santos et al., (2013), sin embargo, en los estudiantes que tuvieron infección por SARS-CoV-2 fue por recomendación de amigo o familiar.

Las tabletas del día siguiente fueron el grupo de medicamentos en el cual se reportaron con mayor frecuencia reacciones adversas, resultados muy similares a los obtenidos por Soto y Roa en el 2004 en un estudio realizado en estudiantes de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla en México. (Soto Pérez de Celis, & Roa Nava, 2004).

Conclusiones

La prevalencia de automedicación en esta población fue alta, se usaron y combinaron medicamentos que provocaron reacciones adversas, así como medicamentos controlados por lo tanto la automedicación en la población objeto de estudio es irresponsable por lo que es necesario implementar un programa de prevención dirigido al uso seguro y efectivo de medicamentos en la misma.

Referencias bibliográficas

Ahmed, I., Hasan, M., Akter, R., Sarkar, B.K., Rahman, M., Sarker, M.S., & Samad, M.A. (2020). Behavioral preventive measures and the use of medicines and herbal products among the public in response to Covid-19 in Bangladesh: A cross-sectional study. *PloS One*, 15(12). E0243796. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243706

Alós, J.I. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 33(10). Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X14003413

Alucema, A., Chavarría, N., & Valdés, M. (2013). Patrones de automedicación en clientes de una farmacia comunitaria de la ciudad de Antofagasta. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 1(2), 54-63. https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=496050265002

Ausejo Segura, M., & Sáenz Calvo, A. (2008). Cómo mejorar la automedicación de nuestros pacientes? [How to improve the self-medication of our patients?]. *Atencion primaria*, 40(5), 221-223. https://doi.org/10.1157/13120013

Awad, A.I., & Eltayeb, I.B. (2007). Self-medication practices with antibiotics and antimalarials among Sudanese undergraduate university students. *Annals of Pharmacotherapy*, 41 (7-8), 1249-55.

De Pablo, M.M. (2011). Automedicación the culture in the universyty. *Revista de Investigación*, 35(73), 219-240. https://acortar.link/pHqSvu

Fariña, N. (2016). Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 14(1), 04-05. Disponible en: http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)04-005

Federación Internacional de Farmacólogos e Industria de la Automedicación (1999). *Automedicación responsable*. Disponible en: https://www.fip.org/file/1487

González-González, M. D., Yeverino-Gutiérrez, M. L., Ramírez-Estrada, K., & González-Santiago, O. (2022). Automedicación para la prevención del covid-19 en estudiantes universitarios del noreste de México. *Interciencia*, 47(6), 240-243. https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=33971864006

Guzmán Aguilar, F. (2021). La automedicación puede enmascarar y agravar enfermedades. *Gaceta UNAM*, 5(230). https://acortar.link/o0r9aM

Hardman, J.G., Limbird, L.E, & Gilman, A.G. (2001). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (10 edición). New York: McGraw-Hill, pp. 1825.

Hughes, C.M., McElnay, J.C., Fleming, G.F. (2001). Benefits and Risks of Self Medication. Drug Safety, 24,1027-37. Access: 12/05/2023. Available in: https://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200124140-00002

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

López-Cabra, C. A., Gálvez-Bermúdez, J. M., Domínguez, C. D., Urbina-Bonilla, A. D. P., Calderón-Ospina, C. A., & Vallejos-Narváez, Á. (2016). Automedicación en estudiantes de medicina de la Universidad del Rosario en Bogotá DC, Colombia. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 45(3), 374-384.

Malik, M., Tahir, M.J., Jabbar, R., Ahmed, A., & Hussain, R. (2020). Self-medication during Covid-19 pandemic: challenges and opportunities. *Drugs Therapy Perspect*, 36(12), 565-567. https://doi.org/10.1007/S40267-020-00785-Z

Morillo Ortega, M. A., & Valencia Villegas, V. M. (2011). *Factores relacionados con la automedicación en los estudiantes de enfermería de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica del Norte, en la ciudad de Ibarra en el periodo enero-agosto 2010*. (bachelor tesis), Universidad Técnica del Norte, Ecuador.

Mostajo Radji, M.A. (2021). Pseudoscience in the times of crisis: How and why chlorine dioxide consumption became popular in Latin America during the COVID-19 pandemic. *Frontiers in Political Science*, 3, 621370. https://doi.org/10.3389/FPOS.2021.621370

Mundial, A. M. (2009). Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*, 24(2), 209-212. https://doi.org/10.23938/ASSN.0522

Olivares Paizan, G., Fernández Villalón, M., Ruiz Marín, E., & Romero Pardo, G. (2022). La educación virtual en el contexto de la Educación Médica en tiempos de Covid-19. *Revista Científica Del Amazonas*, *5*(9), 39-46. https://doi.org/10.34069/RA/2022.9.04

Organización Mundial de la Salud (2017). *La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan emergentemente nuevos antibióticos*. Acceso: 27/02/2023. Disponible en: https://acortar.link/bhBwIp

Oviedo Cordoba, H., Cortina Navarro, C. E., Osorio Coronel, J. A., & Romero Torres, S. M. (2021). Realidades de la práctica de la automedicación en estudiantes de la Universidad del Magdalena. *Enfermería Global*, 20(2), 531-556. https://doi.org/10.6018/eglobal.430191

Santos, T. R. A., Lima, D. M., Nakatani, A. Y. K., Pereira, L. V., Leal, G. S., & Amaral, R. G. (2013). Medicine use by the elderly in Goiania, Midwestern Brazil. *Revista de saude publica*, 47, 94-103.

Soto Pérez de Celis, E., & Roa Nava, Y. (2004). Patrones de autoatención y automedicación entre la población estudiantil universitaria de la ciudad de Puebla. *Elementos*, 11(55-56),43-51

Souza, L. A. F., Silva, C. D. D., Ferraz, G. C., Sousa, F. A. E. F., & Pereira, L. V. (2011). Prevalencia y caracterización de la práctica de automedicación para alivio del dolor entre estudiantes universitarios de enfermería. *Revista Latino-americana de enfermagem*, 19, 245-251. http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n2/es_04.pdf

Valdés González, M., Salazar Silva, E., & Garrido, G. (2018) Comportamiento de la automedicación en estudiantes de la carrera de Química y Farmacia de la Universidad Católica del Norte. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 6(5), 326-348.

Vera-Romero, O. E., Urcia-Peláez, J. M. M., Ayala-Bravo, E., Falla-Aldana, B. S., & Díaz-Vélez, C. (2019). La Automedicación en los estudiantes de la Universidad Nacional de la Región Lambayeque durante el periodo noviembre 2010 – diciembre 2012. *Revista Del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 9(1), 20–31. https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2016.91.147

World Health Organization (2000). Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication. *WHO Drug Information*, 14(1), 18. Disponible en: https://acortar.link/kxgPHa

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

ORANGE JOURNAL

Orange Journal / Volumen 5 Número 10/Julio-diciembre 2023

DOI: https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2023.10.04
Cómo citar:
De la Torre Rodríguez, A.M., & Nicot Cos, R.F. (2023). Adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial. Intervención del farmacéutico. *Orange Journal*, 5(10), 38-48. https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2023.10.04

Adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial. Intervención del farmacéutico

Therapeutic adherence in patients with arterial hypertension. Pharmacist intervention

Recibido: 22 de julio de 2023 Aceptado: 20 de noviembre de 2023

Escrito por:
Ana María De la Torre Rodríguez[1]
https://orcid.org/0009-0004-7732-2195
Roberto Felipe Nicot Cos[2]
https://orcid.org/0009-0006-0456-0891

Resumen

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal para evaluar la adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial y la intervención del farmacéutico en el municipio Menongue, provincia Cuando Cubango, en Angola, África, en el período de septiembre 2020 a mayo de 2021. La muestra estuvo conformada por 60 pacientes autoválidos que ofrecieron su consentimiento escrito. Para determinar la adherencia terapéutica se usó el test de Batalla y el test de Morisky-Green, y se definieron dos categorías de pacientes: adherentes y no adherentes. Se analizaron los factores que pudieran estar asociados a la adherencia, y se desarrollaron intervenciones educativas durante la entrevista con el paciente, como charlas y el consejo/informativo. Los datos se recolectaron en una planilla confeccionada con este propósito, mediante el uso de la entrevista como instrumento de trabajo. Se observó un predominio del sexo masculino, en un 55%; edad promedio estuvo entre 46 y 65 años y nivel de escolaridad primario; además, se evidenció un alto consumo de tabaco y alcohol. Los antihipertensivos más utilizados fueron los diuréticos y los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos. El 40% de pacientes los pacientes se categorizó como adherentes. Factores como: desconocimiento de la enfermedad que padecen, accesibilidad al servicio médico y farmacéutico y la disponibilidad de los medicamentos, estuvieron asociados a la adherencia terapéutica. Se concluyó que la intervención del farmacéutico es primordial en el mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes, sobre todo relacionada con los medicamentos que consume.

Palabras clave: Adherencia terapéutica, medicamentos, farmacéutico, accesibilidad, test.

Abstract

An observational, descriptive and cross-sectional study was carried out with the objective of evaluating therapeutic adherence in patients with arterial hypertension and the intervention of the pharmacist in the municipality of Menongue, in the Cuando Cubango province, in Angola, Africa, in the period from September 2020 to May 2021. The sample was made up of 60 self-sufficient patients who offered their written consent. To determine therapeutic adherence, the Batalla test and the Morisky-Green test were used,

[1] Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Medicina Natural y Tradicional. Profesor asistente. Departamento de posgrado Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Cuba.
[2] Estomatólogo. Especialista de segundo grado en Estomatología General Integral, Especialista de segundo grado en Organización y Administración de Salud, Máster en Urgencias Estomatológicas, Máster en Salud Bucal Comunitaria, Profesor Auxiliar. Facultad de Estomatología, Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

defining two categories of patients: adherent and non-adherent. Furthermore, those factors that could be associated with adherence were analyzed, and educational interventions were carried out during the interview with the patient, such as talks and advice/information. The data were collected in a form prepared for this purpose, using the interview as a working instrument. The result was: a predominance of the male sex, 55%; the average age was between 46 and 65 years; The level of education was primary; and a high consumption of tobacco and alcohol was evident. The most commonly used antihypertensives were diuretics and non-dihydropyridine calcium channel blockers. 40% of patients were categorized as adherent, compared to 60% non-adherent. Factors such as: lack of knowledge of the disease they suffer from, accessibility to medical and pharmaceutical services and the availability of medications were associated with therapeutic adherence. It was concluded that the intervention of the pharmacist is of vital importance for improving the quality of life of these patients, especially related to the medications they consume.

Keywords: Therapeutic adherence, medications, pharmaceutical, accessibility, test.

Introducción

La hipertensión arterial constituye un problema de salud pública de primer orden a nivel global. Genera pérdida de años productivos y vida saludable. A ello se suma la posibilidad de generar incapacidad física, y los costos no solo para el paciente y su familia, sino también para las instituciones sanitarias. Por esto, controlar la hipertensión arterial resulta un proceso de gran complejidad y multidimensional que apuesta por la prevención, detección prematura y un tratamiento oportuno y correcto, para evitar complicaciones. En este sentido, promover el autocuidado de los pacientes a través de su educación sobre el tema, permite consolidar conductas que no sólo potencian su salud, sino que contribuyen también a transformarlos en individuos responsables y productivos. En ese contexto, los profesionales de la salud adquieren una gran relevancia, pues son ellos quienes mejor pueden identificar las necesidades del paciente, brindar atención personalizada y ayudar a identificar las mejores condiciones para el control de la enfermedad.

Según Achury Saldaña et al. (2015), la hipertensión arterial es responsable, de un modo u otro, de más del 40 % de los 58 millones de muertes que ocurren cada año en el mundo, así como de la tercera parte de la pérdida de años de vida.

La hipertensión, entre otras, es una enfermedad crónica de larga duración y, por lo general, suele progresar con lentitud, por lo que su control requiere de variados recursos sanitarios. Entre estos, se encuentran las terapias farmacológicas complejas (debido a la cantidad de medicamentos, ingestas diarias y duración del tratamiento), cuyo éxito depende cumplimiento correcto de la misma por el paciente.

Se entiende como cumplimiento y adherencia, al proceso a través del cual el paciente cumple de manera adecuada con las indicaciones del tratamiento. En la actualidad se preferencia el uso del término “adherencia”, que se define como el grado en que el comportamiento del paciente coincide con las orientaciones facultativas, tanto en el aspecto farmacológico como en el autocuidado y los cambios en su estilo de vida.

Para estudiar la adherencia se suelen usar métodos directos e indirectos. Estos últimos resultan menos fiables que los primeros, pero son más sencillos y menos costosos. Además, los métodos indirectos reflejan la conducta de los pacientes, lo que resulta de utilidad en la atención primaria de salud. Entre los métodos indirectos se encuentran: el Test de Haynes-Sackett, el Test de Morisky-Green-Levine, el Test de Batalla, etc. (Jelliffe, 2000; Pagès-Puigdemont & Valverde-Merino, 2018).

Teniendo en cuenta que existen estudios de investigación que reflejan la no adherencia terapéutica en pacientes con enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, y que esto conlleva a un aumento de las hospitalizaciones, se decidió evaluar la adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial y la intervención del farmacéutico en el municipio Menongue, de la provincia Cuando Cubango, en Angola, África, en el período comprendido entre septiembre de 2020 y mayo de 2021. Este estudio permitirá determinar cuáles son las causas del incumplimiento de la adherencia, así como precisar las necesidades educativas de estos pacientes con respecto a su enfermedad y medicación.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Objetivo general:

Determinar la adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial y la intervención del farmacéutico en el municipio Menongue, provincia Cuando Cubango, Angola, África.

Metodología

Se desarrolló un estudio observacional, descriptivo, a través de encuestas y entrevistas en pacientes con hipertensión arterial del municipio Menongue, en la provincia Cuando Cubango, en Angola, África, en el período comprendido entre septiembre de 2020 y mayo de 2021.

La muestra objeto de estudio se conformó aleatoriamente por 60 pacientes autoválidos con hipertensión arterial, quienes ofrecieron su consentimiento por escrito para participar en la investigación. Esto se hizo a través de la firma del consentimiento informado (Anexo I).

Para determinar la adherencia terapéutica se utilizó una entrevista confeccionada con ese propósito y se utilizó el método indirecto test de Morisky-Green (Anexo II).

La determinación de la adherencia terapéutica y de los factores que influyen en la misma, se realizó a partir de la entrevista de cada paciente. (Anexo III).

Para definir las necesidades educativas se analizaron los resultados de la investigación, tomando como base la planilla de recolección de datos y la entrevista previa.

Se realizó un análisis descriptivo de los resultados empleando el sistema Excel de Microsoft Office 2013. Como medida de resumen se utilizó las frecuencias absolutas y relativas (porcientos) y los resultados se muestran a través de tablas y gráficos diseñados con el mismo sistema.

Resultados y discusión

Del universo de 60 pacientes diagnosticados con hipertensión arterial, el 55% fue del sexo masculino y el 33 % femenino (Tabla 1). Se destaca que el sexo no representó un factor definitorio en la aparición de la enfermedad.

Los pacientes objeto de estudio presentaron edades comprendidas entre los 25 y 85 años, correspondiendo a esta última edad la menor cantidad de pacientes. La mayor incidencia se observó en las edades comprendidas entre los 46 años y 65 años, (23 pacientes, para un 39 %). Varios son los factores que pueden influir en este resultado, entre ellos: un estilo de vida no saludable; la poca práctica del ejercicio físico; un incremento de hábitos nocivos propios de la modernización, tales como el sedentarismo, las dietas inadecuadas, el estrés y el tabaquismo (Fauvel, 2016).

Tabla 1.
Distribución de pacientes por grupos de edad y sexo

EDAD (AÑOS)	FEMENINO		MASCULINO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
25-45	6	10	8	13	14	23
46-65	11	18	12	20	23	**39**
66-85	9	15	11	19	20	33
85	1	2	2	3	3	5
TOTAL	27	45	33	**55**	60	100

N: número de pacientes.
Fuente: Planilla de recolección de datos y entrevistas realizadas.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Le siguieron, en cuanto a incidencia, las edades comprendidas entre los 66 años y 85 años, con 20 pacientes (33 %). Este resultado puede reflejar el hecho de que a mayor edad predominan las enfermedades crónicas; suele haber un incremento progresivo de la obesidad y el sedentarismo, motivados, en lo fundamental, por cambios en sus estilos de vida y, por regla general, se consumen más medicamentos. La disminución de la prevalencia a partir de los 86 años puede estar dada por el gran número de complicaciones que acompañan estas enfermedades y por ser edades superiores a la expectativa de vida en este país.

Según se refleja en la Tabla 2, aunque el nivel de escolaridad varió entre los pacientes objeto de estudio, predominó el nivel primario (30 pacientes). Esto se relaciona el poco desarrollo socioeconómico de la provincia donde habitan la mayoría de los pacientes. Este parámetro influyó también en el lenguaje que se usó durante la entrevista y las intervenciones educativas desarrolladas; pues es de esperar que un bajo nivel cultural, producto de una educación deficiente, es uno de los factores que llevan a incumplir el tratamiento asignado. Batalla Martínez et al. (1986) y Morisky et al. (1986) también reportaron bajos niveles de escolaridad.

Tabla 2.
Distribución de pacientes por grado de escolaridad

NIVEL DE ESCOLARIDAD	NO. PACIENTES	%
PRIMARIO	30	50
SECUNDARIO	25	42
UNIVERSITARIO	5	8
TOTAL	60	100

Fuente: Planilla de recolección de datos y entrevistas realizadas.

Aunque solo aparece un 41% de pacientes fumadores en la muestra analizada, las investigaciones han demostrado que fumar también aumenta la presión arterial. Tras fumar un cigarrillo, por efecto de la nicotina, de inmediato aumentan en el organismo los niveles de las catecolaminas, sustancias que provocan la contracción de los vasos sanguíneos. Conductos más estrechos exigen una fuerza mayor para que la sangre pueda transitarlos, y esto se refleja en un incremento de las cifras de presión arterial y, por consiguiente, el riesgo de accidentes cerebro-vasculares (Vergel Rivera et al., 2009).

Se estima que unos 691 millones de personas padecen de hipertensión arterial. Esta elevada incidencia de la enfermedad la convierte en un problema de salud pública mundial, tanto por ser causa directa de discapacidad o muerte, sino por constituir el principal factor de riesgo modificable para la cardiopatía coronaria, la enfermedad cerebro-vascular, la insuficiencia cardíaca congestiva, la nefropatía terminal y la enfermedad vascular periférica.

Por ello, los farmacéuticos insisten en la importancia de los autocuidados, referidos, fundamentalmente, al uso de fármacos, té, café, bebidas alcohólicas, tabaco y alimentos. La regulación en el consumo de estos productos, es vital para prevenir complicaciones que pudieran provocar secuelas transitorias y permanentes, que disminuyan las capacidades físicas e intelectuales de estos enfermos y, por tanto, el buen desarrollo de sus actividades cotidianas (Jelliffe, 2000; Batalla Martínez et al., 1986).

Los grupos farmacológicos utilizados por los pacientes se presenta en la figura 1. Como se puede apreciar en ella, los fármacos más utilizados son los diuréticos, usados por el 65% de los pacientes. Predominó el uso de tiacidas, hidroclorotiazida y la espironolactona, seguido de los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos 35 %, nifedipino. En este sentido, se cumple lo planteado por la literatura respecto a que son los medicamentos esenciales para los pacientes de raza negra (Vergel Rivera et al., 2009).

Los diuréticos son fármacos muy útiles para el tratamiento de la hipertensión arterial. Estos poseen acción hipotensora y, a la vez, potencian la acción de otros agentes antihipertensivos. Son útiles por vía oral y sus efectos se hacen obstensibles al cabo de 2-3 semanas de tratamiento. Su uso es más eficaz en pacientes donde el componente aumento de volumen es primordial y sobre todo en hipertensos de más de 40 años.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Entre las acciones de las tiacidas (hidroclorotiazida) se destacan:

- Promueven la excreción renal de sodio, cloro, potasio y agua.
- Disminuyen la excresión de ácido úrico.
- Disminuyen la resistencia vascular periférica (RVP).
- Disminuyen el gasto cardíaco.
- Aumentan la actividad de renina.

La espironolactona, por su parte, es un diurético antagonista de la aldosterona que incrementa la excreción de sodio, cloro y agua y retiene potasio.

Los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos 35%, nifedipino, impiden la entrada de calcio a la célula, a través del bloqueo de los canales de cálcio; por lo que disminuye la RVP (vasodilatación) y de la tensión arterial (García Rodíguez, 1981; Goodman et al., 1982).

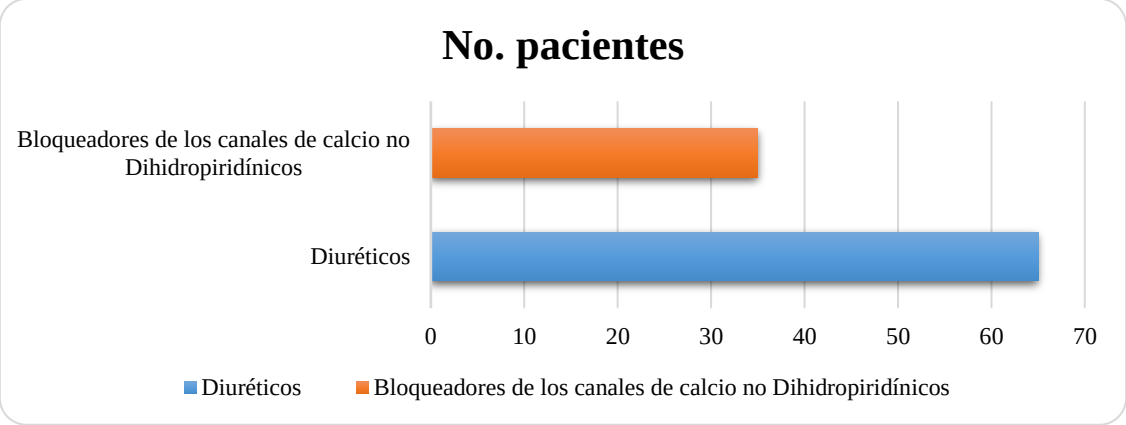

Figura 1. Grupos farmacológicos utilizados en la muestra.

En la figura 2 se observa el predominio de adherencia terapéutica en la muestra estudiada: 54 % la no adherencia y 46% la adherencia terapéutica. Estos resultados pueden reflejar el hecho de que los pacientes con enfermedades crónicas suelen seguir tratamientos que incluyen diversas variables además de los medicamentos. Entre las de mayor peso encontramos la dieta, el ejercicio físico, y otros que, en su conjunto, conforman el estilo de vida y resultan muy difíciles de modificar y aún más en esta población.

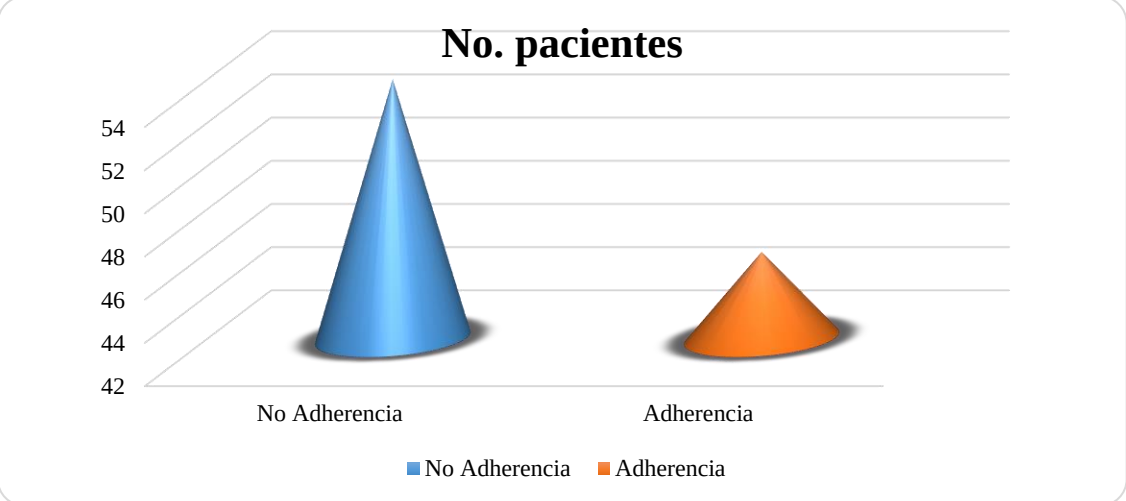

Figura 2. Adherencia terapéutica de los pacientes estudiados.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Estos resultados coinciden con otras investigaciones que señalan que los pacientes hipertensos abandonan su tratamiento ante los primeros síntomas de mejoría. Es por ello que la adherencia necesita que el plan de tratamiento sea negociado entre el profesional de la salud y el paciente.

Elevadas tasas de hospitalización, incremento de costes sanitarios y fracasos terapéuticos, que suelen condicionar el trabajo diario de los facultativos, con los consiguientes efectos en la salud del paciente (Morisky et al., 1986), son algunas de las consecuencias de la falta de adherencia. Esto ha llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a considerar este aspecto como un tema prioritario para la salud pública.

El farmacéutico puede desempeñar un papel importante en la mejora de la adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial. Algunas de las intervenciones que pueden llevar a cabo incluyen la educación del paciente sobre la enfermedad y el tratamiento, la identificación de barreras para la adherencia, la simplificación del régimen de medicación y la monitorización de la adherencia.

Los resultados obtenidos se pueden contrastar con estudios realizados en otros países. Un estudio realizado en Cuba en el año 2016 encontró que el nivel de adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial era bajo, siendo el motivo más frecuente el olvido. La adherencia al tratamiento fue del 47, 50 %, y el 39,40 % de adherencia estuvo representada por el esquema terapéutico de monoterapia. Otro estudio llevado a cabo en México en el año 2019 encontró que la falta de adherencia terapéutica es un problema de gran impacto a nivel mundial, predominando sobre todo en pacientes con enfermedades crónicas, en las cuales la adherencia a largo plazo comprende poco más del 50% (Ortega Cerda et al., 2018; Hernández-Garduño & Velasco-Murillo, 2019).

Durante este estudio se llevaron a cabo la charla y el consejo/información. Estos métodos son importantes para que el paciente pueda tener los conocimientos necesarios acerca de su enfermedad, los medicamentos y el estilo de vida a seguir. (Tabla 3)

Tabla 3.
Necesidades educativas de los pacientes

Principales problemas detectados	***Necesidades educativas de los pacientes***	***Intervención realizada por el personal de salud***
Desconocimiento de la enfermedad	Conocimiento de la enfermedad. Percepción de la gravedad de la enfermedad.	Charla educativa
Falta de una persona que le ayudara con la medicación. ***Limitación de la actividad social***	Apoyo familiar.	Consejo/Información
Suspendían el tratamiento sin consultar al médico. ***Olvido de tomar los medicamentos.*** ***Aparición de reacciones adversas medicamentosas***	Informar al paciente o familiares sobre el tratamiento. Enfatizar en la necesidad de cumplir con éste e instruirlos en cómo realizarlo, incluido qué se debe o no hacer. Comunicar al paciente o familiares sobre las posibles reacciones adversas del uso de los antihipertensivos. Orientar qué hacer en cada caso.	Consejo/Información
Accesibilidad al servicio farmacéutico, disponibilidad y costo de los medicamentos.	Cumplimiento terapéutico.	Charla educativa Consejo/información acerca del uso de plantas medicinales.

La intervención de los profesionales de farmacia en las actividades educativas encaminadas a contribuir a la prevención de la hipertensión arterial permitirá, entre otros beneficios, prevenir complicaciones que provoquen secuelas transitorias y permanentes como consecuencia de un mal manejo de la hipertensión en

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

los pacientes. De igual modo, contribuirá a mejorar la calidad de vida de estos, con la propuesta de nuevos hábitos más saludables y consejos para el autocuidado, que les ayude a cumplir con sus actividades habituales. Mediante el seguimiento farmacoterapéutico, el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades farmacológicas de cada paciente. (Cipolle, Strand & Morley, 2012; Romero et al., 2019; Viera Muñiz et al., 2022).

La charla y el consejo/información en la salud, son estrategias de intervención educativas utilizadas para mejorar la adherencia terapéutica, principalmente en esta enfermedad crónica, en la que la educación ha demostrado contribuir a una mejoría de calidad de vida de los individuos. Los profesionales de la salud (farmacéuticos) deben hacer un uso óptimo de estos momentos para educar a los pacientes, con vistas a conseguir la mayor adherencia a su tratamiento (García-Falcón et al., 2018). La educación sanitaria es un complemento indispensable en el ámbito de la atención farmacéutica. (WHO, 2013; OMS, 2017; Ziniewicz et al., 2019).

Conclusiones

La investigación realizada permitió determinar que en la muestra estudiada predominaron los pacientes masculinos, la edad promedio de 65 años, el nivel primario de escolaridad y el alto consumo de alcohol y tabaco. Asimismo, se identificó una prevalencia en el uso de los antihipertensivos, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos, entre los fármacos más usados. Se obtuvo un mayor porciento de pacientes no adherentes. La limitación de la actividad social, el acceso a los servicios farmacéuticos, la disponibilidad y costo de los medicamentos, fueron los factores que se asociaron a la adherencia terapéutica. Las intervenciones educativas realizadas por los farmacéuticos a los pacientes fueron la charla y el consejo/informativo, los cuales contribuyeron mejorar la calidad de vida de estos.

Referencias bibliográficas

Achury Saldaña, D.M., Rodríguez, S.M. & Sepúlveda Carrillo, G.J. (2015) Capacidad de Agencia de Autocuidado en las Personas con Hipertensión Arterial. *Actualizaciones en Enfermería*, *1* (1), 34-40. https://acortar.link/NP8Nl0

Batalla Martínez, C., Blanguera, A., Curana, R., García, M., Cases, I., Jordi Cases, A. & Pérez, A. (1986) Cumplimiento de la prescripción farmacológica en pacientes hipertensos. *AtenciónPrimaria*, 3: 21-24.

Cipolle, R. J., Strand, L.M., & Morley, P.C. (2012). The Patient Centered Approach to Medication Management. En: *Pharmaceutical Care Practice*. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. 3rd Edition. New York: McGraw Hill. Disponible en: http://accesspharmacy.mhmedical.com.ezproxy2.library.arizona

Fauvel, J.P. (2016). Hypertension during pregnancy: Epidemiology, definition. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, *45*(7-8 Pt 1), 618-621. Doi: 10.1016/j.lpm.2016.05.015

García Rodíguez, M. (1981). *Temas de Farmacología*. La Habana, Cuba. Editorial Ciencias Médicas, 195-203.

García-Falcón, D., Lores-Delgado, D., Dupotey-Varela, N.M., & Espino-Leyva, D.L. (2018). Atención Farmacéutica en adultos mayores hipertensos. Una experiencia en la atención primaria de salud en Cuba. *Ars Pharmaceutica* (Internet), 59(2), 91-98.

Goodman, A., Godman, L., & Gilman, A.G. (1982). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. La Habana, Cuba: Ed. Científico Técnica, 6 ed.

Hernández-Garduño, E., & Velasco-Murillo, V. (2019). Adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial: revisión sistemática. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 57, 238-2462

Jelliffe, R. (2000) Goal-oriented, model-based drug regimens: setting individualized goals for each patient. *Ther Drug Monit*, 22(3), 325-329.

Morisky, D.E., Green, L.W., & Levire, D.M. (1986) Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication and bereace. *Med Care*: 24(1), 67-74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

OMS (2017). *Documento conceptual: educación para la salud con enfoque integral*. OMS-Oficina Regional para las Américas. Recuperado de https://acortar.link/kyRnJK

Ortega Cerda, J. J., Sánchez Herrera, D., Rodríguez Miranda, Ó. A., & Ortega Legaspi, J. M. (2018). Adherencia terapéutica: un problema de atención médica. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 16(3), 226-2321

Pagès-Puigdemont, N., & Valverde-Merino, M.I. (2018). Métodos para medir la adherencia terapeútica. *Ars Pharm*, 59(3), 163-172. http://dx.doi.org/10.30827/ars.v59i3.7387

Romero, K., Murillo, F. M., Salvent, A., & Vega, V. (2019). Evaluación del uso de antibióticos en mujeres embarazadas con infección urinaria en el Centro de Salud Juan Eulogio Pazymiño del Distrito de Salud 23D02. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 84(3), 169-178. http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262019000300169

Vergel Rivera, G.M., Vergel, R., Tasé Martínez, MJ., y Groning Roque, E. (2009). *Farmacología. Proceso de Atención en Enfermería*. La Habana, Cuba. Editorial Ciencias Médicas.

Viera Muñiz, M., Lores Delgado, D., García Falcón, D., Tejeda Dilou, Y., & Clapé Laffita, O. (2022). Intervención educativa en gestantes con vaginosis bacteriana en el área de salud Julián Grimau García. *Orange Journal*, 4(7), 70-78. https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.06

WHO. (2013). *Directrices conjuntas FIP/OMS sobre Buenas Prácticas en Farmacia: Estándares para la calidad de los servicios farmacéuticos*. Recuperado de https://www.fip.org/file/1479

Ziniewicz, H., Fernández Perez, C., Moreno Sierra, J., Herráiz Martínez, M., Coronado Martín, P., Valera Arnanz, C., & Ortega Hernández-Agero, T. (2019). Diseño y validación de un Cuestionario para evaluar los Conocimientos sobre Infecciones del Tracto Genital Inferior en farmacia comunitaria. *Pharm Care Esp*, 21(2), 110-133. https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-185106

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Anexos

Anexo I: Consentimiento Informado:

Por este medio se le informa que, con vista a contribuir a la efectividad del tratamiento, a través del cumplimiento terapéutico, se realizará una investigación con pacientes que presentan la enfermedad hipertensión arterial.

Esta investigación es altamente confidencial. El formar parte de la misma es voluntario y, una vez incluido, puede abandonar su participación en este estudio sin que esto afecte su atención; pero sería de gran ayuda su colaboración.

Yo _____ a través de este documento declaro mi consentimiento para formar parte de la investigación titulada: “Adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial”.

_____

Firma

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Anexo II. Planilla de recogida de información.

1. # de Inclusión_____
2. Fecha: ___/___/___
3. Nombre y Apellidos de paciente:

   _____

4. Edad___años
5. Sexo: ☐ Femenino ☐ Masculino
6. Nivel de escolaridad:

   ☐ Primario ☐ Secundario ☐ Pre-universitario

   ☐ Técnico medio ☐ Universitario
7. Consumo de: ☐ Tabaco ☐ Alcohol
8. Diagnóstico_____
9. Medicamentos utilizados
10. Nombre Dosis Posología

    _____ _____ _____

    _____ _____ _____

    _____ _____ _____

    _____ _____ _____

    _____ _____ _____

    11. El paciente respondió correctamente:

    ____ Test de Morisky-Green ____ Test de Batalla

    12. Paciente adherido a su terapéutica: __Sí __No

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Anexo III. Entrevista al paciente.

Hola/Buenos días/tardes. Mi nombre es _____ soy estudiante de Enfermería de la Universidad Cuito Cuanavale, Menongue. Si me permite, quisiera hacerle algunas preguntas sobre su enfermedad y los medicamentos que consume. La información que me brinde podrá ayudarle a cumplir con efectividad su tratamiento. Durante la entrevista me puede manifestar cualquier inquietud o duda sobre su enfermedad o tratamiento. Estoy dispuesto/a a aclararle, de modo que usted aprenda a vivir con su enfermedad de la mejor manera posible. ¿Está dispuesto a ser entrevistado?, entonces comenzamos.

1. # de Inclusión _____
2. Fecha: ___/___/___
3. ¿Conoce su enfermedad?

☐ Sí ☐ No

4. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?

☐ Sí ☐ No

5. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?

☐ Sí ☐ No

6. Cuando se encuentra bien ¿deja de tomar la medicación?

☐ Sí ☐ No

7. Si alguna vez se siente mal ¿deja de tomarla?

☐ Sí ☐ No

8. ¿Ha dejado de tomar los medicamentos?

☐ Sí ☐ No

9. ¿Con qué frecuencia?

☐Diario ☐ Semanal ☐ Quincenal ☐ Mensual ☐ Trimestral ☐ Más

10. ¿Por cuál de las siguientes causas?

___Olvido
___Falta de evidencia clínica de mejoría.
___ Finalizar con el medicamento adquirido.
___ Alivio precoz de los signos y síntomas.
___ No disponibilidad del o de los fármacos en el Servicio Farmacéutico.
___ Presencia de efectos secundarios.
___ Otras.

11. ¿Ud. es quién va a la farmacia a comprar los medicamentos? ☐ Sí ☐No
12. ¿Se encuentra satisfecho con la atención recibida en la farmacia?

☐ Sí ☐ No

13. ¿Cómo se siente conviviendo con su enfermedad (es)?
14. ¿Conoce usted la gravedad de su enfermedad? ☐ Sí ☐ No

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

ORANGE JOURNAL

Orange Journal / Volumen 5 Número 10/Julio-diciembre 2023

DOI: https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2023.10.05
Cómo citar:
Alicia Brome, M.C., Ortiz Zamora, L., Ortiz Zamora, C., Cala Rizo, O.M., Días Ferrer, Y., & Chil Núñez, I. (2023). Prevalencia de las Hiperlipidemias en población de Santiago de Cuba. *Orange Journal*, 5(10), 49-60. https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2023.10.05

Prevalencia de las Hiperlipidemias en población de Santiago de Cuba

Prevalence of Hyperlipidaemias in the Area of Health

Recibido: 16 de octubre de 2023 Aceptado: 21 de diciembre de 2023

Escrito por:
Melissa Chrissandra Alicia Brome[1]
https://orcid.org/0009-0000-7976-5978
Lisset Ortiz Zamora[2]
https://orcid.org/0000-0002-0677-2891
Caridad Ortiz Zamora[3]
https://orcid.org/0009-0002-3345-5733
Olga de las Mercedes Cala Rizo[4]
https://orcid.org/0009-0007-7951-1821
Yanisey Días Ferrer[5]
https://orcid.org/0000-0003-1667-4029
Idelsy Chil Núñez*[6]
https://orcid.org/0000-0003-4661-0472

Resumen

Las hiperlipidemias resurgen en una nueva epidemia, manifestándose en hombres y mujeres, aunque son varios los factores que promueven su desarrollo el sobrepeso es uno de los más importantes. Considerando estos antecedentes, se decidió evaluar el comportamiento de las hiperlipidemias en el municipio de Santiago de Cuba. Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo para caracterizar la prevalencia de las hiperlipidemias y determinar posibles riesgos de padecer determinadas enfermedades en dependencia del tipo de dislipidemia. Fue analizada una muestra de 3 275 sujetos de los cuales el 73.22% fueron hombres y el 26.78% mujeres. El 45.80% de los pacientes estudiados eran portadores de algún tipo de hiperlipidemia, siendo hombres el 72.20%. Las hipercolesterolemias mostraron mayor prevalencia con un 39.72%, seguido por las hipertrigliceridemias con el 32.98% y las hiperlipidemias combinadas con el 27.30%. En cuanto al riesgo de padecer diferentes enfermedades, fue superior para la ateroesclerosis y dentro de sus manifestaciones clínicas la de mayor riesgo potencial resultaron ser las enfermedades cardiovasculares, para las cuales el 57.02% de los pacientes estudiados están en riesgo. La enfermedad que menor riesgo ofrece para la muestra analizada fue la pancreatitis.

Palabras claves: hiperlipidemias, dislipidemias, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia.

[1] Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Graduada de la Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba.
[2] Laboratorio de Anticuerpos y Biomodelos Experimentales. Centro de Inmunología Molecular, Santiago de Cuba, Cuba.
[3] Esp. Medicina Intena, Terapia Intensiva. Hospital Provincial ¨Saturnino Lora¨, Santiago de Cuba, Cuba.
[4] Esp. Bioquimica Clínica, Virtua Medical Group, Nueva Jersey, EE. UU.
[5] Esp. Laboratorio Clínico. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Dr. Joaquín Castillo Duany, Santiago de Cuba, Cuba.
[6] Doctora en Ciencias de la Salud. Profesora Titular. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba. (Autor de correspondencia)

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Abstract

The hyperlipidaemias has become a new epidemic that affects people of both sexes, although they are several the factors that promote their development the overweight are one of the most important. Considering these antecedents, the objective of our work was to evaluate the behavior of the hyperlipidaemias in the Santiago of Cuba. A descriptive and retrospective research was carried out to facilitate the characterization of the prevalence of Hyperlipidaemias and to determine the possible risks of developing predetermined illnesses associated with types of dyslipidaemias. A group of 3 275 subjects was analyzed, of which 73.22% were men. The 45.80% of the patients studied proved to be carriers of at least one type of Hyperlipidaemia, the majority being men (72.20%). The hypercholesterolemias showed the highest prevalence (39.72%), followed by the hypertriglyceridemias (32.98%) and the combined hyperlipidaemias (27.30%). In relation to possible illness risks, the possibility of atherosclerosis proved to be greater and relating to its clinical manifestations, cardiovascular disease proved to have the highest risk potential, with a value of 57.02% of the studied patients being at risk. The illness that showed least risk for the analyzed group was pancreatitis.

Keywords: hyperlipidaemias, dyslipidaemias, hypertriglyceridemias, hypercholesterolemias.

Introducción

Las biomoléculas lipídicas poseen estructuras diferentes y realizan varias funciones, pero tienen como denominador común su elevada solubilidad en compuestos orgánicos y baja en agua. Son entre los componentes de la dieta humana los nutrientes de mayor contenido energético, puesto que rinden más del doble de calorías por unidad de masa que los glúcidos y las proteínas. Su polaridad determina los procesos de digestión, absorción y transporte de estas sustancias (Cardella, 1999). Son indispensables para el organismo porque constituyen; además de la mayor fuente de energía metabólica, elementos de estructura esenciales de las membranas y orgánulos celulares, y precursores de las prostaglandinas, vitamina D, hormonas esteroideas y ácidos biliares (Roca et al., 2002).

La poca solubilidad de los lípidos en compuestos polares dificultaría su distribución en el cuerpo, especialmente mediante el plasma, a si no se asociaran entre sí y con proteínas. Existen dos modos de trasladar estas biomoléculas en el plasma: como lipoproteínas o como complejo albumina-ácido graso no esterificado y, las lipoproteínas que pueden definirse como estructuras supramoleculares formadas por la agregación de diferentes tipos de lípidos con proteínas globulares específicas llamadas apoproteínas. Las cuales transportan triacilgliceroles, los fosfolípidos y el colesterol (Cardella, 1999) desde los lugares de absorción y síntesis (intestino e hígado) hasta los de consumo o almacenamiento (Roca et al., 2002).

Variaciones en el metabolismo pueden evidenciarse por cambios en la concentración de las lipoproteínas y su composición. Constituyendo importantes factores de riesgo de entidades como la pancreatitis, enfermedades neurológicas, y de la esclerosis independientemente de su origen multicausal (Jerez et al., 2023).

Las causas fundamentales de morbi-mortalidad en países de alto desarrollo se derivan de la arteriosclerosis e incluyen diversas enfermedades como por ejemple la arteriopatía periférica y la cardiopatía isquémica. Entre los factores de riesgo que favorecen la aparición de modificaciones vasculares se incluyen la diabetes mellitus, hiperlipoproteinemias, tabaquismo e hipertensión arterial (Roca et al., 2002).

La hiperlipidemia fue definida como el aumento anormal de uno o más lípidos en sangre. Ocurre como consecuencia de varios factores interrelacionados que pueden afectar las concentraciones de las lipoproteínas plasmáticas. Estos factores pueden estar en relación con el estilo de vida o el comportamiento (ej. dieta o ejercicios), tener origen genético (ej. mutaciones en un gen regulador de niveles de lipoproteína), o metabólico (ej. diabetes mellitus u otras condiciones que puedan influir en el metabolismo de los lipoproteínas plasmáticas) (Gidding et al., 2015).

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Existen numerosos estudios epidemiológicos en el mundo que demuestran la relación existente entre la hiperlipidemia y otras enfermedades, identificándose esta como factor de riesgo modificable. (WHO, 2014; Vaziri, 2016).

Para el año 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó 17,7 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares, representando el 31% de las defunciones del orbe, siendo la primera causa de fallecimiento a nivel mundial. Del total de muertes, 6,7 millones fueron por accidentes cerebrovasculares y 7,4 millones por cardiopatía coronaria. En el 2014 la OMS afirmó que gran parte de las muertes prematuras por enfermedades no transmisibles (ENT) eran prevenibles, y, se describió que, de los 38 millones de vidas perdidas a causa de las ENT en 2012, 16 millones o el 42% fueron prematuros y evitables, frente a los 14,6 millones de 2000 (Jerez et al., 2023).

En la Habana, Cuba en el año 2005 fue realizado el Primer Consenso Nacional de Dislipoproteinemias con fines de intercambiar y debatir cómo prevenir, diagnosticar y clasificar las dislipoproteinemias (Nasiff-Hadad, & Perez, 2006).

Por todo lo antes analizado, conocer el comportamiento de la hiperlipidemia en la población, por ser un importante factor de riesgo con implicaciones a nivel de individuo, social y económico, se realiza el presente estudio que servirá de pauta para estudios posteriores e instaurar medidas encaminadas a promover salud y modificar conductas que constituyan factores de riesgo modificables, con los objetivos de caracterizar la prevalencia de las diferentes Hiperlipidemias, en base a variables clínicas, en un área de salud de Santiago de Cuba y determinar el posible riesgo potencial de padecer diversas enfermedades dependiendo del tipo de hiperlipidemia.

Marco teórico

La dislipidemia es una alteración de los lípidos a nivel sanguíneo, o sea un incremento en la concentración de triglicéridos, colesterol o de ambos en el plasma, o también un descenso en los valores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Sus causas pueden ser primarias o secundarias**.** La necesidad de mantener un estricto control sobre los parámetros lipídicos se sustenta en que la hiperlipidemia ha sido reconocida como el factor de riesgo más frecuente en la aparición de la enfermedad cardiovascular (Jerez et al., 2023).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. La muestra fue seleccionada por un muestreo aleatorio y estuvo conformada por pacientes con edades comprendidas entre 19 y 65 años (incluyendo ambas) que se realizaron determinaciones de colesterol y triglicéridos, en el periodo comprendido entre 2015-2022. El intervalo de edades se estableció según criterios del Primer Consenso Nacional de Dislipoproteinemias y el Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP) de los Estados Unidos (Nasiff-Hadad, & Perez, 2006).

Este estudio se diseñó y ejecutó cumpliendo con los principios éticos y científicos establecidos para la investigación biomédica con sujetos humanos, de acuerdo a la actualización de la Declaración de Helsinki en la Asamblea Médica General de Edimburgo, octubre 2004 y otras guías internacionales (OMS, 2000, Asamblea General de Asociación Médica Mundial, 2004). Los investigadores no tuvieron contacto directo con los pacientes en ningún momento de la investigación, ni se divulgaron los nombres de los mismos.

La caracterización de la muestra se realizó considerando las siguientes variables: sexo; niveles de colesterol, valores normales iguales o inferiores a 200 mg/dL (5.17mmol/l) y valores patológicos superiores a 200 mg/dL (5.17mmol/l); y niveles de triglicéridos, valores normales menos de 150 mg/dL (1.695 mmol/l) y valores patológicos iguales o superiores a 150mg/dL (1.695 mmol/l).

Las hiperlipidemias se clasificaron según la clasificación Terapéutica o Simplificada en:

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

- **Hipercolesterolemia:** Cuando lo valores de colesterol son superiores a 200mg/dL (5.18mmol/L)
- **Hipertrigliceridemia:** Cuando los valores de triglicéridos son iguales o superiores a 150mg/dL (1.695mmol/L)
- **Hiperlipidemia combinada:** Cuando se presentan en conjunto la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia.

A su vez estas se subclasificaron según criterios internacionales de la siguiente forma:

- **Hipercolesterolemias leves:** Valores entre 201 y 249 mg/dL (5.18 a 6.19 mmol/L) y los niveles de triglicéridos se mantengan normales.
- **Hipercolesterolemias moderadas:** Valores entre 250 y 299 mg/dL (6.21 a 7.75 mmol/L) los niveles de colesterol se mantengan normales.
- **Hipercolesterolemias graves:** Valores que superan o son igual a 300 mg/dL (7.76 mmol/L)

Las Hipertrigliceridemias se clasificaron, según criterios internacionales en (Davidson, & Pallavi Pradeep, 2023).

- **Hipertrigliceridemia leve:** Valores de triglicéridos limítrofe alto entre 150 a 199 mg/dL (1.695 a 2.249 mmol/L)
- **Hipertrigliceridemia moderada:** Valores de triglicéridos altos, de 200 a 499 mg/dL (2.26 a 5.639 mmol/L)
- **Hipertrigliceridemia grave:** Valores de triglicéridos muy altos, 500 mg/dL (5.65 mmol/L) o superior.

A su vez la Hiperlipidemia combinada, según criterios internacionales se clasifico en:

- **Hiperlipidemia leve:** Cuando la hipercolesterolemia sea leve y la hipertrigliceridemia sea leve o cuando la hipercolesterolemia sea leve y la hipertrigliceridemia moderada.
- **Hiperlipidemia moderada:** Cuando la hipercolesterolemia sea leve y la hipertrigliceridemia grave; cuando la hipercolesterolemia sea moderada combinada con hipertrigliceridemia leve, moderada o grave.
- **Hiperlipidemia grave:** Cuando la hipercolesterolemia sea grave combinada con hipertrigliceridemia leve, moderada o grave.

La prevalencia de las hiperlipidemias se clasificó, según criterio de los investigadores, en:

- **Prevalencia Alta:** Cuando represente el 67% o más del universo.
- **Prevalencia Moderada:** Cuando represente entre el 34 y el 66% del universo.
- **Prevalencia Baja:** Cuando represente el 33% o menos del universo.

Para determinar el riesgo potencial de padecer diversas enfermedades se definieron, por revisión bibliográfica, las enfermedades de mayor prevalencia en el territorio que tienen entre sus factores de riesgo las hiperlipidemias, seleccionándose la arterioesclerosis en sus diferentes localizaciones y la pancreatitis. Y se determinó a cuál de estas enfermedades podrían ser más propensos estos individuos.

Para la recogida y procesamiento de la información se utilizaron fuentes primarias como los libros de laboratorio clínico y fuentes secundarias como la Planilla de Recogida de la Información diseñada para la presente investigación. El análisis estadístico de los datos se realizó por métodos descriptivos, las tablas y gráficos se confeccionaron en Microsoft Excel versión 2013.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Resultados

Caracterización de la muestra

Se estudiaron 3 275 individuos que constituyeron la muestra. El análisis del comportamiento del sexo mostró un predominio del número de pacientes masculinos, representando el 73.22% mientras que el femenino estuvo representado solamente por 877 sujetos.

Estos resultados se contradicen con lo reportado por la Oficina Nacional de Estadística donde se plantea que en la provincia Santiago de Cuba, para la población comprendida en estas edades predomina el sexo femenino (Ministerio de Salud Pública. 2021).

En general se analizaron los resultados de las determinaciones de colesterol sanguíneo de 3 015 individuos, de los cuales el 33.43% resultaron alterados. En un estudio realizado en la Habana Vieja con una muestra representativa de 1 143 personas mayores o iguales de 15 años, obtuvieron un 25.6% de prevalencia de pacientes con valores de colesterol mayores de 6.2 mmol/L y el 50 percentil del colesterol de la población que fue de 5.3 mmol/L (Nasiff et al., 1992)

La figura 1 representa como estuvieron distribuidos los valores de colesterol según el sexo, evidenciándose un amplio predominio de los normales tanto para las mujeres como para los hombres, con 534 y 1 473 sujetos respectivamente. El porcentaje de resultados patológicos fue ligeramente superior para el sexo femenino con un 37.91% con respecto al masculino (31.65%), lo cual contradice lo reportado por la literatura, que refiere una incidencia de hipercolesterolemia superior en los hombres (Nasiff-Hadad, & Perez, 2006).

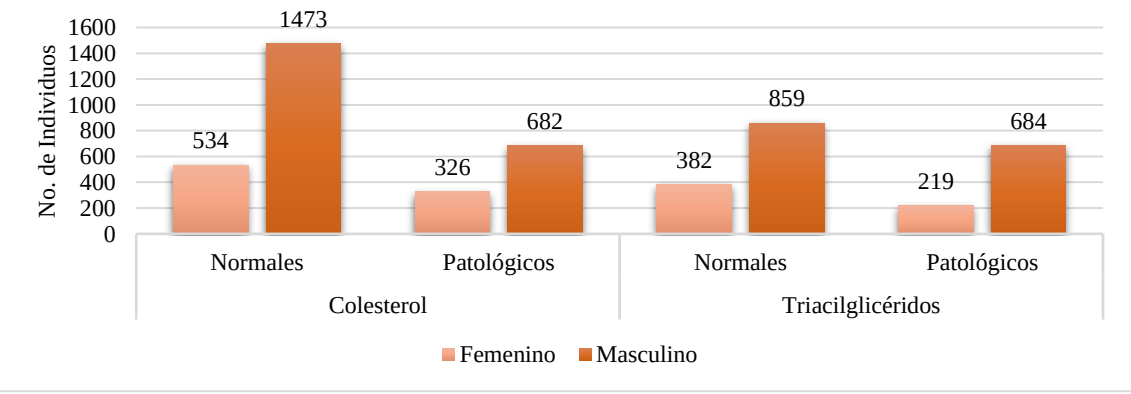

Figura 1. Distribución de los valores normales y patológicos de colesterol por sexo.
Fuente: elaborado por los autores

Para los valores normales y patológicos de los triglicéridos (Figura 1), se analizaron los resultados de 2 144 individuos, de los cuales el 42.12% estaban alterados, mostrando un porcentaje ligeramente superior al observado para el colesterol (33.43%).

De manera general se puede plantear que para ambos sexos los valores normales sobrepasan los patológicos con 163 y 175 individuos de diferencia para femenino y masculino respectivamente. Los valores superiores a los de referencia fueron más frecuentes en los hombres (44.33%) que en las mujeres (36.44%). Los resultados se corresponden con lo referido en un estudio que informa una prevalencia de hipertrigliceridemia más elevada en hombres que en mujeres, 18.6 y 4.2% respectivamente.

Caracterización de la Prevalencia de las Hiperlipidemias

De los 3 275 sujetos estudiados, el 45.80% resultaron portadores de algún tipo de hiperlipidemia y de estos el 72.20% fue del sexo masculino.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Para caracterizar la prevalencia de las hiperlipidemias primeramente se estratificaron según la clasificación simplificada o terapéutica en hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y hiperlipidemia combinada; resultados que se muestran a continuación.

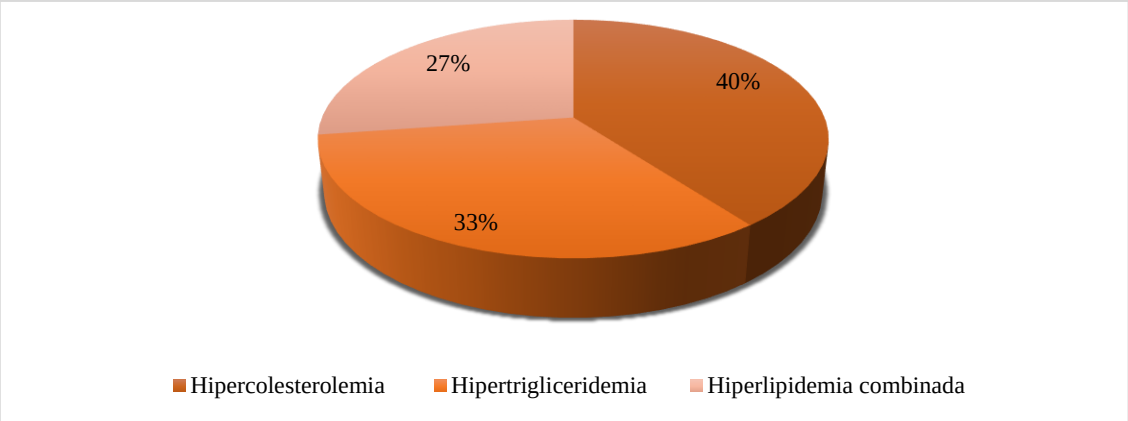

Figura 2. Distribución de las hiperlipidemias.
Fuente: elaborado por los autores

De acuerdo a lo observado en la figura 2, la hipercolesterolemia fue la patología más prevalente representando el 39.72%, aunque su relevancia sobre la hipertirgliceridemia fue solo de un 6.74% de los 1 498 pacientes analizados. Estos resultados son superiores a los obtenidos por Ruiz y colaboradores en un estudio descriptivo transversal realizado entre febrero de 2006 y enero de 2008 que abarco las regiones comprendidas desde Cienfuegos hasta Corralillo e incluyo 1 297 personas, de las cuales el 26.52% presentó hipercolesterolemia (Ruiz et al., 2009).

La frecuencia relativa de la hiperlipidemia mixta o combinada fue la más baja (27.30%) lo cual coincide con reportes de literatura especializada que refieren un 10% de prevalencia en la población adulta, menor que para la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia. La misma puede llegar a afectar el 0.5-1% de la población general (Farreras, 2000).

De la subclasificación de las hipercolesterolemias (Figura 3), se deriva que las leves son las predominantes ya que representan el 36.71%, por su parte las graves son el 6.45% de los 1 008 pacientes portadores de hipercolesterolemia.

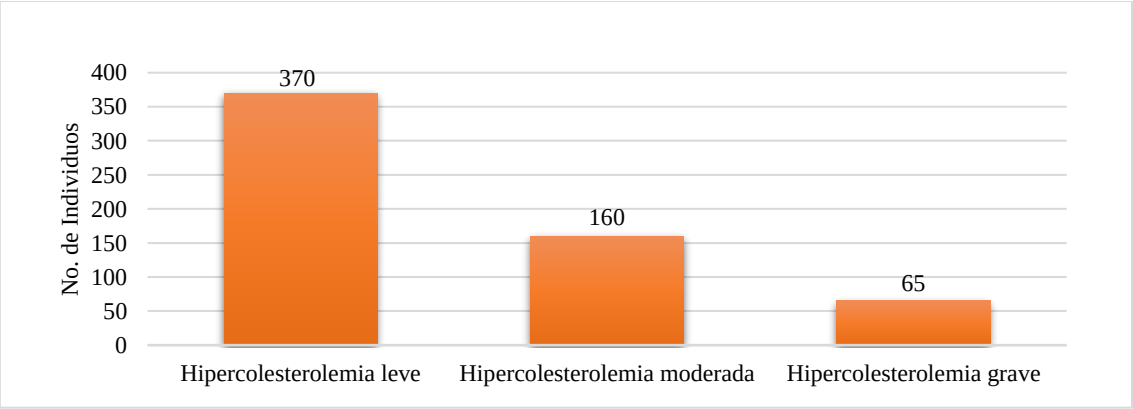

Figura 3. Comportamiento de las hipercolesterolemias.
Fuente: elaborado por los autores

El análisis de la figura 4 evidenció la prevalencia de la hipertrigliceridemia leve con el 37.43% del total de pacientes, en tanto las graves representaron tan solo el 1.77%.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

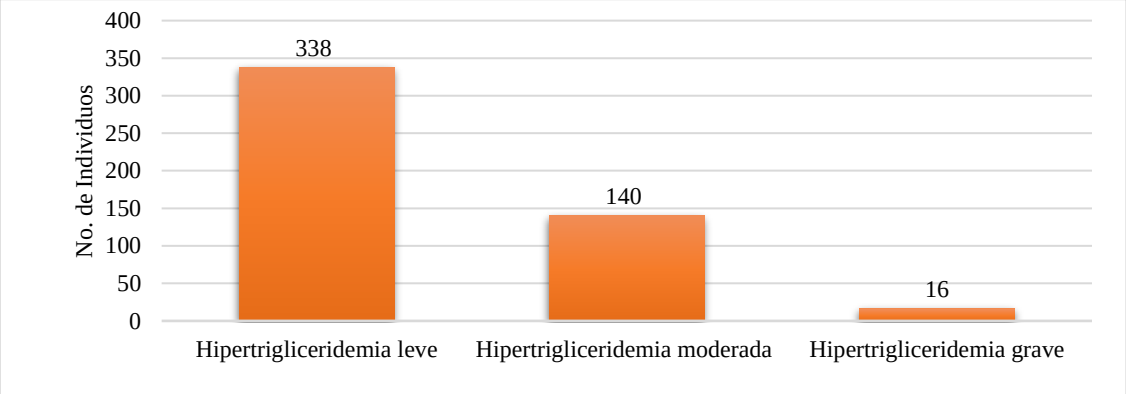

Figura 4. Comportamiento de las Hipertrigliceridemias.
Fuente: elaborado por los autores

La hiperlipidemia combinada de mayor frecuencia fue la leve representando el 51.83%. Sin embargo, la grave solo estuvo presente en el 20.29%. Este tipo de hiperlipidemia depende de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia razón por la cual se observó el mismo comportamiento en cuanto a la prevalencia de las subclasificaciones para las tres hiperlipidemias.

Análisis de la prevalencia por sexo

La tabla 1 representa las frecuencias absolutas y relativas de las hiperlipidemias según el sexo, observándose mayor prevalencia en los hombres para las tres subclasificaciones, siendo superior en las hipertrigliceridemias. El comportamiento de las mismas coincide con lo referido en la literatura, así el Tercer Examen Masculino Nacional de Nutrición y Salud encontró que la prevalencia en Estados Unidos en adultos mayores de 20 años fue aproximadamente 35% en hombres y 25% en mujeres, en los Afroamericanos 21% para el sexo masculino y 14% para el femenino. Esta patología es ligeramente más prevalente en hombres a partir de los 30 años, mientras que en las mujeres comienza a los 60 años (Anastasopoulou et al., 2021).

Tabla 1.
Distribución por sexo de las Hiperlipidemias

Tipo de Hiperlipidemia	Hombres		Mujeres		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Hipercolesterolemia	384	64.54	211	35.46	595	39.72
Hipertrigliceridemia	400	80.97	94	19.03	494	32.98
Hiperlipidemia Combinada	284	69.44	125	30.56	409	27.30
Total	**1 068**	**71.30**	**430**	**28.70**	**1 498**	**100**

Fuente: elaborado por los autores

El menor porcentaje en el sexo masculino se evidencio para la hipercolesterolemia con un 64.54%. En cuanto a las hipertrigliceridemias el comportamiento fue similar, siendo más frecuente en los hombres en las tres subclasificaciones; prevaleciendo en la moderada con el 84.29%. Mientras que para la hiperlipidemias combinadas también prevaleció el sexo masculino en todos los tipos, aunque la frecuencia relativa masculina fue superior en la leve con 153 pacientes, valor que representa el 72.17% de los portadores de hiperlipidemia mixta leve.

Las mujeres representaron el mayor porcentaje para las lipidemias graves en todos los subtipos, mostrando porcentajes de 40.00, 43.75 y 39.76% para las hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta respectivamente.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Prevalencia de las Hiperlipidemias

Los pacientes portadores de hiperlipidemias representaron el 45.74% de la muestra estudiada, por lo que se clasificó la prevalencia como moderada según los criterios establecidos por los investigadores, referidos material y métodos.

De acuerdo a la clasificación terapéutica de las hiperlipidemias utilizada, la de mayor frecuencia absoluta se obtuvo en la hipercolesterolemia con una tasa de prevalencia de 0.40 por 1 000 habitantes. Tanto la hipercolesterolemia como la hipertrigliceridemia, esta última con una tasa de prevalencia de 0.33 por 1 000 habitantes, presentaron una prevalencia moderada ya que mostraron porcentajes comprendidos entre el 34 y el 66%. Mientras que la hiperlipidemia combinada con una frecuencia relativa de 27.30% se categorizó como de baja prevalencia. Del análisis se deriva un comportamiento de la prevalencia similar para tres; es decir que tanto para la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y la hiperlipidemia combinada la subclasificación de leve mostró una prevalencia moderada, mientras que para las moderadas y las graves fue baja.

Determinación del riesgo potencial de padecer diversas enfermedades dependiendo del tipo de hiperlipidemia en dicha área de salud

El tipo de dislipidemia define a que enfermedad son más propensos estos individuos. En el presente estudio prevaleció en primer lugar la hipercolesterolemia implicando un riesgo potencial para la ateroesclerosis, que dependiendo de su localización es la patología que genera. Las ateroesclerosis se asocian a diferentes entidades en dependencia del órgano o sistemas en que se presenten, por ejemplo, la isquemia cerebral transitoria puede relacionarse con alteraciones vasculares del sistema nervioso central; mientras que la angina de pecho y el infarto del miocardio pueden asociarse con la aterosclerosis coronaria.

Aunque las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y la arterioesclerosis generalizada comparten como factor de riesgo la hipercolesterolemia que mostro la prevalencia más elevada entre las lipidemias estudiadas, el riesgo potencial mayor es para las enfermedades cardiovasculares porque tienen además como factor de riesgo las hiperlipidemias mixtas, lo que representa en total un 57.02%. Calificando, de acuerdo a los criterios empleados en ésta investigación, como prevalencia moderada.

La figura siguiente muestra el posible el riesgo potencial para estas patologías, asumiendo una relación directamente proporcional entre la prevalencia de las hiperlipidemias y el riesgo de desarrollarlas. El orden obtenido fue arteriosclerosis y enfermedad coronaria con la misma probabilidad de riesgo en estos pacientes, seguida por las diabetes mellitus tipo 2.

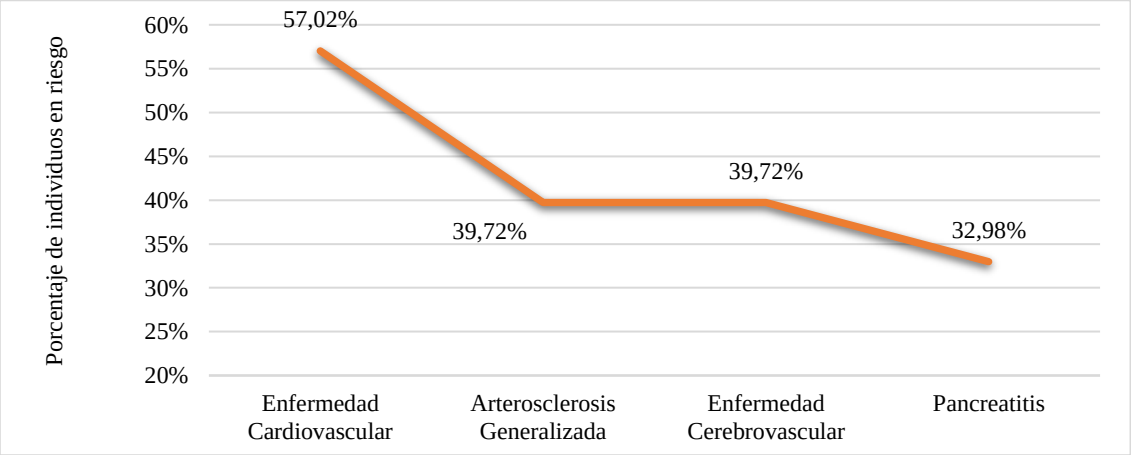

Figura 4. Riesgo de padecer enfermedades.
Fuente: elaborado por los autores

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

La hipertrigliceridemia aislada, es entre las hiperlipidemias analizadas la menos patogénica, constituyendo un factor de riesgo potencial y modificable para enfermedades con las cuales muestra una relación de causalidad de baja prevalencia. Por ejemplo, la pancreatitis aguda, la cual tiene innumerables causas pero no se han identificado los mecanismos que desencadenan la inflamación del páncreas. La hipertrigliceridemia es la tercera causa (en orden decreciente de prevalencia) de pancreatitis aguda en 1.3 a 3.8% de los casos; los valores de triglicéridos séricos por lo común son mayores de 11.3mmol/L (>1 000 mg/100 ml). Porcentaje que es mayor si se considera la hipertrigliceridemia alcohólica y que el alcohol constituye la segunda causa y origina 15 a 30% de los casos de pancreatitis en Estados Unidos (Kasper et al., 2005).

Discusión

El que predominen individuos con valores normales de colesterol en ambos géneros puede estar dado por el rango de edad que se seleccionó para el presente estudio (19 ≤ personas ≤ 65 años). Porque aunque los lípidos (entre ellos el colesterol) se modifican a lo largo de la vida de las personas, asociados muchos de ellos al estilo de vida y a los hábitos dietéticos, estos pueden acentuarse con la edad.

La prevalencia de valores alterados en el sexo femenino fue de 37.91% superior a la hallada en el masculino 31.65% esto contradice lo encontrado en la literatura especializada que refiere un efecto protector de los estrógenos en las mujeres, asociándose la menopausia con un incremento en el colesterol total y con cambios desfavorables en el perfil lipídico (Giusepe, 2001).

Las hiperlipidemias se manifiestan entre el 3 y el 5% de los adultos, estimándose que cerca del 40% de estas son secundarias, por lo resulta importante su identificación desde el punto de vista clínico. Razón por la cual el Grupo de Expertos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEPATPIII) recomendó que las personas mayores de 20 años deberían chequear sus valores de triglicéridos, colesterol total, de HDL y de LDL a intervalos de 5 años, siempre en ayunas. (Davidson, & Pallavi, 2023).

El colesterol alto se asocia con la muerte de 4.4 millones de personas representando el 7.9% del total de defunciones que ocurren anualmente en el mundo, y del 2.8% de las enfermedades globales. De acuerdo a informes de la Organización Mundial de la Salud del 2002, cerca de un quinto (18%) de los eventos globales severos (la mayoría no fatales) y cerca del 56% del total de enfermedades cardíacas son atribuibles a niveles de colesterol superiores a 3.2 mmol/L. La hipercolesterolemia (HC) contribuye al 45 % de los infartos agudos al miocardio en la Europa occidental y al 35 % en el centro y este de Europa. El riesgo de un ataque al corazón es tres veces superior en casos de HC si se compara con un perfil lipídico normal (WHO, 2014). Estudios precedentes mostraron el mismo orden de prevalencia, para las hipertrigliceridemias leves, moderadas y graves respectivamente. Citkowitz & Isley (2010) refiere, una prevalencia estimada de 1.8 casos por 10 000 adultos caucásicos, planteando además que es ligeramente menor en los afroamericanos y que el comportamiento a nivel internacional es muy similar al observado en Estados Unidos. El orden de frecuencias obtenido puede estar dado por el predominio que existe en Cuba del sobrepeso con respecto a la obesidad y la estrecha relación de estos con la hipertrigliceridemia (Formisano et al, 2020; Santovito et al., 2020).

La literatura plantea tasas de presentación de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia superiores en los hombres. En las mujeres mayores de 50 años aparecen marcadas modificaciones en los niveles de lipoproteínas, en cambio en los hombres estas variaciones pueden presentarse en edades más tempranas; según presenta el estudio PROCAM. Investigaciones prospectivas demostraron relación entre los elevados valores de triglicéridos y colesterol en plasma y la menopausia, por la pérdida del efecto protector estrogénico (Giusepe, 2001).

La ateroesclerosis frecuentemente genera invalidez y muerte en varios países debido a las complicaciones que causa; ubicándose en las primeras tres causas de muerte en Cuba. Se le atribuyen, entre otras, la mayoría de muertes súbitas cardiacas, gangrena de las extremidades e infartos cerebral y miocárdico En la actualidad existen como mínimo tres índices de predicción de riesgo, que permiten estimar el incremento de las hiperlipidemias en la población (Pérez de Corcho et al., 2007). La aterogénesis se desarrolla durante

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

años, transitando por diferentes etapas, aunque sus causas son variadas en la actualidad la teoría lipídica es de las más aceptadas. El mecanismo patogénico de esta enfermedad se ha asociada a la acumulación en la pared de las arterias de tres componentes: células del musculo liso con macrófagos, proteínas fibrosas y colesterol generalmente estratificado (Jerez et al., 2023). Puede cursar sin manifestaciones clínicas, aunque exista la enfermedad generalizada y difusa, o presentase de forma aguda o crónica. En la manifestación aguda la gravedad suele ser mayor como son los accidentes cerebrovasculares o infarto del miocardio. Ya las presentaciones crónicas son reproducibles y previsibles como por ejemplo la claudicación intermitente o la angina de pecho por esfuerzo (Kasper et al., 2005).

El vínculo entre aterosclerosis y alteración lipídica continúa siendo un problema científico a resolver, dado que la causalidad con la hipertrigliceridemia no está establecida, sugiriéndose estudiar otras explicaciones como puede ser el síndrome metabólico. En cambio, la relación de causalidad entre altos niveles de colesterol en plasma y la enfermedad vascular aterosclerótica está bien establecida (Jerez et al., 2023). Es por ello que la presencia de hipercolesterolemia pone en riesgo al 39.72% de la muestra estudiada.

Existe un riesgo potencial de padecer enfermedades cerebrovasculares, cardiopatía isquémica y la ateroesclerosis de los grandes vasos, ya que la hipercolesterolemia mostró la prevalencia más alta (39.72%) y esta se asocia como factor de riesgo con estas dos enfermedades. De acuerdo con la literatura científica entre altos valores de colesterol y la presencia de cardiopatía isquémica y mortalidad cardiovascular hay una estrecha relación, que puede usarse como índice de predicción. El análisis de datos de varios países mostró un fuerte vínculo entre la ingesta de grasas saturadas, los valores plasmáticos de colesterol y las tasas de mortalidad cardiovascular. Este estudio demostró la ausencia de valor predictivo de los factores de riesgo de la enfermedad coronaria, con respecto a la cardiopatía isquémica, cuando los valores de colesterol son normales. El rol de la hipertrigliceridemia como factor de riesgo cardiovascular ha sido archí debatido, sin embargo su valor aislado no ha sido demostrado, no así en conjunto con otros agravantes como cHDL. Los datos del estudio PROCAM evidenciaron que los individuos que padecen hipertrigliceridemia tienen un riesgo cardiovascular variable y ligado a los niveles de colesterol total (Aguilar Salinas et al., 2002).

Además de la hipercolesterolemia, la hiperlipidemia combinada también constituye un riesgo cardiovascular según demostró Aguilar-Salinas y colaboradores en la caracterización de pacientes con dislipidemias mixtas la ocurrencia de eventos cardiovasculares pasados seis años fue de 179 por 1 000 casos, lo que se traduce en 13.8 veces superior que el valor de incidencia en individuos con niveles lipídicos normales. Aún más, cuando se combinan valores extremadamente elevados de colesterol y concentraciones de triglicéridos superiores a 2,24 mmol/L el riesgo se duplica y en algunos casos es mayor. Entre el 10 al 20% de pacientes con cardiopatía isquémica tienen antecedentes patológicos familiares de hiperlipidemia combinada, confiriéndole marcada importancia clínica, convirtiéndola en la causa metabólica más común de aterosclerosis prematura (Farreras, 2000). De los pacientes analizados en el presente estudio el 27.30% presentó hiperlipidemia combinada lo que incrementa el riesgo potencial de enfermedades cardiovasculares en estos pacientes.

En Santiago de Cuba, de las enfermedades que pueden derivar de la hipercolesterolemia la tasa bruta más elevada, según datos del 2021, es para las enfermedades del corazón, seguida por las enfermedades cerebrovasculares y en último lugar las enfermedades de las arterias, arteriolas y vasos capilares (Ministerio de Salud Pública, 2021).

Conclusiones

Aproximadamente la tercera parte de la muestra estudiada fue del sexo masculino, resultando superior el número de individuos con valores patológicos de colesterol que de triglicéridos. La prevalencia de las hiperlipidemias fue moderada predominando ligeramente la hipercolesterolemia; lo que sugiere un posible riesgo de padecer aterosclerosis.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Referencias bibliográficas

Aguilar-Salinas, C. A., Rojas, R., Gómez-Pérez, F., Valles, V., Franco, A., Olaiz, G., Tapia-Conyer, R., Sepúlveda, J., & Rull, J.A. (2002). Características de los casos con dislipidemias mixtas en un estudio de población: resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. *Salud Pública de México*, 44(6), 546-553.

Anastasopoulou, C., Panchal, G., & Amin, P. (2021). Polygenic Hypercholesterolemia. *eMedicine Retrieved from Medscape*. https://emedicine.medscape.com/article/121424-overview?form=fpf#showall

Asamblea General de Asociación Médica Mundial. (2004). *Declaración de Helsinki: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*. Tokio. http://www.redsamid.net/archivos/201606/2013-declaracion-helsinki-brasil.pdf

Cardella, H. (1999). *Bioquimica Médica Tomo III; Metabolismo Intermediario y su regulación*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.

Farreras, R. (2000). *Medicina Interna decimocuarta edición*. Madrid España: Ediciones Harcourt.

Formisano, E, Pasta, A, Cremonini, AL, Favari, E., Ronca, A., Carbone, F., & Pisciotta, L. (2020). Efficacy of Nutraceutical Combination of Monacolin K, Berberine, and Silymarin on Lipid Profile and PCSK9 Plasma Level in a Cohort of Hypercholesterolemic Patients. *J Med Food*., 23(6), 658-666. Doi: 10.1089/jmf.2019.0168

Gidding, S. S., Ann Champagne, M., de Ferranti, S. D., Defesche, J., Ito, M. K., Knowles, J. W., & Wierzbicki, A. S. (2015). The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *132*(22), 2167-2192.

Giusepe, R. (2001). Detección valoración y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos. *Rev. Panam Sal Pub*, 9(5), 338-344.

Davidson, M-H., & Pallavi Pradeep, P. (2023). *Dislipidemia.* Manual Merck. Capítulo Hiperlipidemia. Manual Merck online. https://acortar.link/i8UiE1

Jerez Fernández, C., Irribarren Bravo, J., Diaz Urbina, F., Kusanovic Blanco, J., & Araya Zumaran, B. (2023). Mecanismos fisiopatologicos de la dislipidemia. *NOVA: Publicación Científica en Ciencias Biomédicas*, *21*(40).

Kasper, D. L., Braunwald, E., Fauci, A. S., Stephen, L. H. D. L., Longo, J. L. J., & Isselbacher, K. J. (2005) Harrison Online, principios de Medicina Interna. 16a edición. *México DF Editorial Mcgraw-Hill Interamericana. Cap*, *349*, 158-219.

Ministerio de Salud Pública. (2021). *Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud.* Anuario Estadistico de Salud. https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2022/10/18/anuario-estadistico-de-salud-2021/

Nasiff, A., Klaindorff, B., Jiménez, R., & Baldor, F. (1992). Prevalencia de hipercolesterolemia en la población adulta del municipio Habana Vieja. *Rev. cuba. med. gen. Integr*, 8(4), 293-306.

Nasiff Hadad, A., Pérez Pérez, L. M., Campos Nodarse, A., Dueñas Herrera, A., Espinosa Brito, A., Herrera González, A., ... & Calderín Bouza, R. O. (2006). Primer consenso nacional de dislipoproteinemias: Guía para la prevención, detección, diagnóstico y tratamiento. *Rev Cubana Endocrinol. Suplemento de Endocrinología*, 17(4), 1-31.

OMS (2000). *Guías Operacionales para Comité de Ética que Evalúan investigación Biomédica.* México. 1-3. https://apps.who.int/iris/handle/10665/66641

Pérez de Corcho Rodriguez, M., Suarez Hernandez, M., & Espada Valdez, E. (2007). Caracterización de los fallecidos con arteroscleroSis en el 2006. *Rev médica Ciego* (13/02/07). http://www.bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol13_02_07/articulos/a9_v13_0207.html

Ruiz Moré, A., Odelín Villasana, L., Reyes Jiménez, S., Burgos Ballate, D., & Sarduy Santana, J. (2009). Niveles de Colesterol en la región Centro-Norte de Cuba. *Rev Mex Patol Clin*, 56(I), 18-26.

Santovito, D., Marcantonio, P., Mastroiacovo, D., & Cipollone, F. (2020). High dose rosuvastatin increases ABCA1 transporter in human atherosclerotic plaques in a cholesterol-independent fashion. *Int J Cardiol.*, 299, 249-253. Doi: 10.1016/j. ijcard.2019.07.094

Roca, R., Smith, V., Paz, E., Losada. J., Serret, B., Llamos, N., Toirac, E., Noya, M.E., Morales, R., & Cardona, D. (2002). *Temas de Medicina Interna*. Libro Roca. Vol. II. 4ta Ed. La Habana. ISBN 959-7132-84-2.

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Vaziri, N.D. (2016). Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int*., 90(1), 41-52. Doi: 10.1016/j.kint.2016.02.026

WHO. (2014). *Global Status Report on Non communicable Diseases 2014*. Geneva World Heal Organ. http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/ Js21756en/

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

ORANGE JOURNAL