



**LUIS GUILLERMO
IBARRA IBARRA**

INVESTIGACIÓN en DISCAPACIDAD

CONTENIDO / CONTENTS

Artículos originales / Original articles

Complicidad del fenotipo clínico preexistente con el resultado de muerte en los pacientes de COVID-19
Complicity of the pre-existing clinical phenotype with the outcome of death in COVID-19 patients

Metodología para la sustitución de equipos médicos de alta tecnología, aplicando la evaluación económica y el análisis del proceso empresarial
Methodology for the replacement of high-tech medical equipment, applying economic evaluation and business process analysis

Casos clínicos / Clinical cases

Mononeuritis múltiple como manifestación inicial en vasculitis de pequeños vasos:
un reporte de caso en México
Mononeuritis multiplex as an initial manifestation in small-vessel vasculitis: a case report in Mexico

Reporte de un caso de síndrome de Alpers-Huttenlocher asociado a una variante patogénica heterocigota en POLG
Report of a case of Alpers-Huttenlocher syndrome associated with a heterozygous pathogenic variant in POLG

Artículos de revisión / Review articles

El papel de la actividad física en la depresión en pacientes con enfermedad de Parkinson
The role of physical activity on depression in patients with Parkinson's disease

Pez cebra: modelado de senescencia en el contexto de la enfermedad y la regeneración
Zebrafish: modeling senescence in the context of disease and regeneration



2022

Vol. 8, Núm. 3 Septiembre / Diciembre

COMITÉ EDITORIAL

Editor en Jefe: Jonathan Javier Magaña Aguirre Ph.D. (INR-LGII)

Co-Editor: Alberto Gabriel López Reyes Ph.D. (INR-LGII)

Investigación Básica

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

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

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

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

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

Gerardo Leyva Gómez Ph.D. (UNAM)
Nanotecnología

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

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

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

David Quintanar Guerrero Ph.D. (UNAM)
Nanotecnología

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

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

Gilberto Vargas Alarcón Ph.D. (INC-ICH)
Genómica

Investigación Clínica

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

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

Adolfo Chávez Negrete MD., Ph.D. (IMSS)
Hematología

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

Victoria Del Castillo Ruíz MD. (INP)
Genética Clínica

Juan Fernández Ruíz Ph.D. (UNAM)
Neurociencias

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

Marwin Gutiérrez Riveros MD. (INR-LGII)
Reumatología

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

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

Anell Olivos Meza MD., Ph.D. (INR-LGII)
Ortopedia

Jimena Quinzanos Fresnedo MD., M.Sc. (INR-LGII)
Neurorrehabilitación

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

Investigación Tecnológica

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

Enrique Chong Quero Ph.D. (ITESM)
Mecatrónica

Lorenzo Leija Salas Ph.D. (CINVESTAV)
Bioinstrumentación

Arturo Vera Hernández Ph.D. (CINVESTAV)
Bioinstrumentación

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

Investigación Sociomédica

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

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

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

Comité Internacional

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

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

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

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

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

Álvaro Rendón Ph.D.
(INSERM-U592-FRA)

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

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

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

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

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

Asesores

Asesores Médicos y Tecnológicos

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

Annel Gómez Coello MD., M.Sc. (INR-LGII)
Foniatría

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

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

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

Martín de Jesús Sánchez Zúñiga MD.
Medicina Crítica

Ivett Quiñones Urióstegui Ph.D.
Ingeniería de Rehabilitación

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

Oficina Editorial

Araceli Guerra Grajeda Ph.D. (INR-LGII)
Coordinación de la Oficina Editorial

Marco Antonio Núñez Gaona M.Sc. (INR-LGII)
Coordinación de Diseño y Desarrollo Web

Heriberto Aguirre Meneses M.Sc. (INR-LGII)
Diseño y Desarrollo Multimedia



CUERPO DIRECTIVO

Dr. Jorge Carlos Alcocer Varela
Secretaría de Salud

Dr. Gustavo Reyes Terán
**Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales
de Salud y Hospitales de Alta Especialidad**

Dr. Carlos Pineda Villaseñor
Dirección General INR-LGII

Dra. Josefina Gutiérrez Martínez
Dirección de Investigación INR-LGII

Dr. Juan Antonio Madinaveitia Villanueva
Dirección Quirúrgica INR-LGII

Dra. Matilde Loreto Enríquez Sandoval
Dirección de Educación en Salud INR-LGII

Lic. Humberto Moheno Diez
Dirección de Administración INR-LGII

CONSEJO EDITORIAL

María Lucinda Aguirre Cruz MD. Ph.D. (INNN-MVS)
Juan Manuel Alvarado Orozco Ph.D. (CIDESI)
Teresa Corona Vázquez MD. Ph.D. (INNN-MVS)
Julio Granados Arriola MD., Ph.D. (INNCM-SZ)
Enrique Graue Wiechers MD., Ph.D. (UNAM)
Rosalinda Guevara Guzmán MD., Ph.D. (UNAM)
Luis Javier Jara Quezada MD. Ph.D. (INR-LGII)
Alberto Lifshitz Guinzberg MD. (IMSS)
Jaime Mas Oliva MD. Ph.D. (UNAM)
Verónica Medina Bañuelos Ph.D. (UAM-I)
Horacio Merchant Larios MD. Ph.D. (UNAM)
Manuel Ruíz de Chávez MD. M,Sc. (UNAM)

Investigación en Discapacidad. Año 8, Número 3, Septiembre-Diciembre 2022. Es una publicación cuatrimestral editada y distribuida por el Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra», Calzada México-Xochimilco 289. Col. Arenal de Guadalupe. CP. 14389. Alcaldía Tlalpan. México, CDMX. **Editor responsable:** Dr. Jonathan Javier Magaña Aguirre. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo N° 04-2021-112319585200-102. ISSN en trámite. Ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Licitud de Título y Certificado de Contenido núm. 17483. Otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Diseñada, producida e impresa por Graphimedica, SA de CV, Coquimbo 936, Col. Lindavista, CP. 07300, Alcaldía Gustavo A. Madero, México, CDMX. Tels. 55 8589 8527 al 32. Este número se terminó de imprimir el 5 de octubre de 2022 con un tiraje de 1,000 ejemplares. El contenido de los artículos, así como las fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total sólo podrá hacerse previa autorización del editor de la revista. Toda correspondencia debe ser dirigida al Editor responsable a los correos electrónicos: indiscap@gmail.com

Imagen de la portada: Primer lugar del Concurso de Fotografía de «XV Jornadas de Médicos Residentes del Instituto Nacional de Rehabilitación»: *Felicidad en tiempos de pandemia.*

ARTÍCULOS ORIGINALES

85 Complicidad del fenotipo clínico preexistente con el resultado de muerte en los pacientes de COVID-19

Laura E Martínez-Gómez, Brígida Herrera-López, Carlos Martínez-Armenta, Silvestre Ortega-Peña, Dafne L Guido-Gómora, María Carmen Camacho-Rea, Carlos Suárez-Ahedo, Paola Vázquez-Cárdenas, Gilberto Vargas-Alarcón, Gustavo Rojas-Velasco, José Manuel Frago, Rosa P Vidal-Vázquez, Juan P Ramírez-Hinojosa, Felipe de J Martínez-Ruiz, Dulce M Zayago-Ángeles, Mónica Maribel Mata-Miranda, Gustavo Jesús Vázquez-Zapién, Adriana Martínez-Cuatzi, Edith Barajas-Galicia, José Manuel Rodríguez-Pérez, Roberto Coronado-Zarco, Vania Lucas-Tenorio, Rafael Franco-Cendejas, Luis Esaú López-Jácome, Rocío Carmen Vázquez-Juárez, Jonathan J Magaña, Julio Granados, Luis Ramos-Tavera, Carlos Pineda, Gabriela Angélica Martínez-Nava, Alberto López-Reyes

91 Metodología para la sustitución de equipos médicos de alta tecnología, aplicando la evaluación económica y el análisis del proceso empresarial

Norma Patricia Navor-Galeana, Carlos Pineda, Hugo Sandoval, Josefina Gutiérrez-Martínez

CASOS CLÍNICOS

103 Mononeuritis múltiple como manifestación inicial en vasculitis de pequeños vasos: un reporte de caso en México

Patricia Selene Contreras-Tovar, Elizabeth Alvarado-Campos, Luis Fernando Montes de Oca-Saucedo, Emma María Escudero-Tepale

110 Reporte de un caso de síndrome de Alpers-Huttenlocher asociado a una variante patogénica heterocigota en *POLG*

César Misael Cerecedo-Zapata, Graciela Alvarado-Jiménez, Joanny Paola Alatraste-Cequera

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

115 El papel de la actividad física en la depresión en pacientes con enfermedad de Parkinson

Hernán Cortés, Patricia Selene Contreras-Tovar, Martín Rojas-Márquez, Norberto Leyva-García, Rodrigo Giménez-Carrillo, Benjamín Florán, Gerardo Leyva-Gómez

124 Pez cebra: modelado de senescencia en el contexto de la enfermedad y la regeneración

Samantha Carrillo-Rosas, Alfonso D Ríos-Pérez, Cecilia Zampedri

INFORMACIÓN ADICIONAL

132 Premios de XV Jornadas de Médicos Residentes del Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra»



ORIGINAL ARTICLES

85 Complicity of the pre-existing clinical phenotype with the outcome of death in COVID-19 patients

Laura E Martínez-Gómez, Brígida Herrera-López, Carlos Martínez-Armenta, Silvestre Ortega-Peña, Dafne L Guido-Gómora, María Carmen Camacho-Rea, Carlos Suárez-Ahedo, Paola Vázquez-Cárdenas, Gilberto Vargas-Alarcón, Gustavo Rojas-Velasco, José Manuel Frago, Rosa P Vidal-Vázquez, Juan P Ramírez-Hinojosa, Felipe de J Martínez-Ruiz, Dulce M Zayago-Ángeles, Mónica Maribel Mata-Miranda, Gustavo Jesús Vázquez-Zapién, Adriana Martínez-Cuatzi, Edith Barajas-Galicia, José Manuel Rodríguez-Pérez, Roberto Coronado-Zarco, Vania Lucas-Tenorio, Rafael Franco-Cendejas, Luis Esaú López-Jácome, Rocío Carmen Vázquez-Juárez, Jonathan J Magaña, Julio Granados, Luis Ramos-Tavera, Carlos Pineda, Gabriela Angélica Martínez-Nava, Alberto López-Reyes

91 Methodology for the replacement of high-tech medical equipment, applying economic evaluation and business process analysis

Norma Patricia Navor-Galeana, Carlos Pineda, Hugo Sandoval, Josefina Gutiérrez-Martínez

CLINICAL CASES

103 Mononeuritis multiplex as an initial manifestation in small-vessel vasculitis: a case report in Mexico

Patricia Selene Contreras-Tovar, Elizabeth Alvarado-Campos, Luis Fernando Montes de Oca-Saucedo, Emma María Escudero-Tepale

110 Report of a case of Alpers-Huttenlocher syndrome associated with a heterozygous pathogenic variant in POLG

César Misael Cerecedo-Zapata, Graciela Alvarado-Jiménez, Joanny Paola Alatrister-Cequera

REVIEW ARTICLES

115 The role of physical activity on depression in patients with Parkinson's disease

Hernán Cortés, Patricia Selene Contreras-Tovar, Martín Rojas-Márquez, Norberto Leyva-García, Rodrigo Giménez-Carrillo, Benjamín Florán, Gerardo Leyva-Gómez

124 Zebrafish: modeling senescence in the context of disease and regeneration

Samantha Carrillo-Rosas, Alfonso D Ríos-Pérez, Cecilia Zampedri

ADDITIONAL INFORMATION

132 Awards of the XV Resident Doctor Sessions Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra»



Complicity of the pre-existing clinical phenotype with the outcome of death in COVID-19 patients

Complicidad del fenotipo clínico preexistente con el resultado de muerte en los pacientes de COVID-19

Laura E Martínez-Gómez,¹ Brígida Herrera-López,¹
 Carlos Martínez-Armenta,² Silvestre Ortega-Peña,¹
 Dafne L Guido-Gómora,³ María Carmen Camacho-Rea,⁴
 Carlos Suárez-Ahedo,¹ Paola Vázquez-Cárdenas,⁵ Gilberto Vargas-Alarcón,⁶
 Gustavo Rojas-Velasco,⁶ José Manuel Frago, ⁶ Rosa P Vidal-Vázquez,⁵
 Juan P Ramírez-Hinojosa,⁵ Felipe de J Martínez-Ruiz,⁷
 Dulce M Zayago-Ángeles,⁷ Mónica Maribel Mata-Miranda,⁸
 Gustavo Jesús Vázquez-Zapién,⁸ Adriana Martínez-Cuatzi,⁸
 Edith Barajas-Galicia,⁹ José Manuel Rodríguez-Pérez,⁶
 Roberto Coronado-Zarco,¹ Vania Lucas-Tenorio,¹ Rafael Franco-Cendejas,¹
 Luis Esaú López-Jácome,¹ Rocío Carmen Vázquez-Juárez,¹
 Jonathan J Magaña,¹ Julio Granados,⁴ Luis Ramos-Tavera,⁴ Carlos Pineda,¹
 Gabriela Angélica Martínez-Nava,¹ Alberto López-Reyes¹

Keywords:

COVID-19, epidemiology, factors risk.

Palabras clave:

COVID-19, epidemiología, factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction: The Coronavirus Disease (COVID-19) has been a public health problem worldwide for a considerable time. According to the COVID-19 dashboard at Johns Hopkins University (JHU), Mexico is in the fourteenth place of reported cases. Some studies have described some risk factors associated with having COVID-19. However, the risk to develop different COVID-19 outcomes is unclear. **Objective:** To describe the risk factors for develop different COVID-19 outcomes. **Material and methods:** We carried out a multicenter cross-sectional study, from June 2020 to March 2021. A non-probabilistic sampling study design was used. For continuous variables Kruskal-Wallis test was carried out for comparing nonparametric distribution among studied groups. χ^2 test was performed for the categorical variables. Univariate logistic analysis was performed to determine the associations of risk factors to COVID-19 outcomes. The analysis was performed using the STATA v.13 software. **Results:** We analyzed 713 patients and were classified as mild (N = 193, 27%); severe (N = 232, 32%); critical (N = 169, 24%) and deceased (N = 119, 17%). Critical and deceased group had a highest percentage of males with 121 (72%) and 75 (63%) respectively. The main comorbidities were overweight (N = 221, 31%), obesity (N = 215, 30%) and type 2 diabetes (N = 208, 29%). Others comorbidities were smoking (17%), cardiopathies (3%), alcoholism (2%) neumopathies (1.6%) and nephropathies (1.5%). **Conclusion:** The main risk factors in deceased group were overweight and type 2 diabetes.

¹ Laboratorio de Gerociencias, Dirección General, Medicina de Rehabilitación, Laboratorio de Infectología, Departamento de Reconstrucción Articular, Laboratorio de Medicina Genómica, Laboratorio Facilitador. Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra», Secretaría de Salud, Ciudad de México, México.

² Postgrado en Biología Experimental, Dirección de Ciencias Biológicas



How to cite: Martínez-Gómez LE, Herrera-López B, Martínez-Armenta C, Ortega-Peña S, Guido-Gómora DL, Camacho-Rea MC et al. Complicity of the pre-existing clinical phenotype with the outcome of death in COVID-19 patients. Invest Discapacidad. 2022; 8 (3): 85-90. <https://dx.doi.org/10.35366/107508>



y de la Salud (DCBS), Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, Ciudad de México, México.

³ Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, México.

⁴ Departamento de Nutrición Animal, Departamento de Inmunogenética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Secretaría de Salud. Ciudad de México, México.

⁵ Centro de Innovación Médica Aplicada, Hospital General «Dr. Manuel Gea González», Ciudad de México, México.

⁶ Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez», Ciudad de México, México.

⁷ Nuevo Hospital General Delegación Regional Sur de la Ciudad de México, ISSSTE.

⁸ Laboratorio de Biología Celular y Tisular, Laboratorio de Embriología, Escuela Médico Militar, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, Ciudad de México, México.

⁹ Servicio de Cirugía General, Hospital Central Norte Petróleos Mexicanos (PEMEX), Estado de México, México.

Correspondence:

Alberto López-Reyes

E-mail: alloreya@yahoo.com

Gabriela Angélica Martínez-Nava

E-mail: ameria.justice@gmail.com

Received: June 7, 2022

Accepted: August 17, 2022

RESUMEN

Introducción: La COVID-19 se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial. De acuerdo al COVID-19 dashboard de la Universidad de Johns Hopkins (JHU), México ocupa el catorceavo lugar de casos reportados a nivel mundial. Algunos estudios han descrito factores de riesgo para contraer COVID-19. Sin embargo, los factores de riesgo para desarrollar los distintos desenlaces de COVID-19 no han sido identificados con claridad. **Objetivo:** Describir los factores de riesgo para desarrollar diferentes desenlaces de COVID-19. **Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio transversal multicéntrico durante junio del 2020 a marzo del 2021. Se utilizó un muestreo no probabilístico. Para las variables continuas no paramétricas se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Para variables categóricas se utilizó χ^2 . Se realizó regresión logística univariada para determinar las asociaciones de los factores de riesgo para COVID-19. El análisis se realizó en STATA 13. **Resultados:** Se analizaron 713 pacientes que fueron clasificados como: moderado (N = 193, 27%); severo (N = 232, 32%); críticos (N = 169, 24%) y fallecido (N = 119, 17%). En los grupos crítico y muerto predominó el género masculino con 121 individuos (72%) y 75 (63%), respectivamente. Las principales comorbilidades fueron sobrepeso (N = 221, 31%), obesidad (N = 215, 30%) y diabetes tipo 2 (N = 208, 29%). Otras comorbilidades en la población total fueron tabaquismo (17%), cardiopatías (3%), alcoholismo (2%), neumopatías (1.6%) y nefropatías (1.5%). **Conclusiones:** Los principales factores de riesgo en el grupo de fallecidos fueron sobrepeso y diabetes tipo 2.

INTRODUCTION

In 2019 began the COVID-19 pandemic, the first reports of cases were in Wu Han China and rapidly was transmitted to other countries.¹ SARS-CoV-2 infection is responsible of COVID-19,² this virus promotes mainly pneumonia. To date, there are 586,632,358 cases confirmed and 6,424,508 deaths have been attributed to COVID-19. In Mexico, 6,859,970 cases have been confirmed and 328,342 deaths have occurred.³

The SARS-CoV-2 has a genome size of approximate 29,891bp and contains a positive-sense single stranded RNA genome packed in the envelope protein.⁴ The SARS-CoV-2 replicate primarily in the epithelial cells of the lower respiratory tract and can extended to cells of the upper respiratory tract. The mechanism of transmission began mainly from patients with recognized disease.⁵ The transmission of SARS-CoV-2 include direct contact with the aerial droplets released during the conversation, coughing, and sneezing by infected persons. The most common symptoms of COVID-19 are fever, fatigue, dry cough, dyspnea, and malaise. Less common symptoms are sputum production, headache, diarrhea, sore throat, chest pain, nausea, and vomiting.⁶

In Mexico the mainly comorbidities that have been described as associated with worst disease progression and death are male gender, age older than 60 years, and cardiometabolic comorbidities.⁷

The aim of the present work was to describe the characteristics and clinics and anthropometrics of COVID-19 patients.

MATERIAL AND METHODS

We carried out a multicenter cross-sectional study. From June 2020 to March 2021, patients were recruited from the following public hospitals of the Mexican Governmental Health System: *Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra»*, *Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez»*, *Hospital Central Militar*, *Instituto Nacional de Ciencias Médicas and Nutrición «Salvador Zubirán»*, *Hospital General «Dr. Manuel Gea González»*, *Hospital General ISSSTE «Tláhuac»*, and *Hospital Central Norte Pemex*. The bio-

ethics and research committees of the participating institutions approved this study. Written informed consent was obtained from each participant and the privacy of patient data was stated at the informed consent. This study was conducted following good clinical practices and the Declaration of Helsinki.

STUDY POPULATION

A non-probabilistic sampling study design was used, as patients were recruited directly from the COVID-19 triage facilities of the participant institutions. Inclusion criteria were not familiarly related, independent of gender, age ≥ 18 years, non-vaccinated with clinical manifestations of COVID-19 and positive RT-PCR test. Exclusion criteria were pregnant women, and incomplete clinical history.

The participants were classified according to Gandhi et al. criteria⁸ as follows: mild (N = 193), ambulatory subjects with symptoms such as fever, headache, fatigue, odynophagia, cough, rhinorrhea, diarrhea, anosmia, or dysgeusia, with or without dyspnea or pneumonia, not requiring hospitalization; severe (N = 232), hospitalized individuals with any of the following symptoms: tachypnea (respiratory rate > 30 bpm); pulmonary infiltrate $> 50\%$, dyspnea after small efforts; and critical (N = 169), patients requiring invasive mechanical ventilation who could course to shock and multi-organ failure; and those who died (N = 119 individuals).

STATISTICAL ANALYSIS

The normality of the variables distribution was evaluated. For continuous variables Kruskal-

Wallis test was used for comparing nonparametric distribution among studied groups and the results were described using the median and the interquartile range (IQR). χ^2 test was performed for the categorical variables. Odds ratios for disease outcomes were assessed by univariate logistic regression models. For all tests, a value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The analysis was performed using the STATA v.13 statistical package (StataCorp Texas, USA).

RESULTS

A total of 722 qRT-PCR confirmed COVID-19 positive individuals were included in this study, of which 9 were excluded. A total of 713 patients were studied, 193 (27%) were classified in mild, 232 in severe (32%), 169 in critical (24%) and 119 (17%) deceased.

The median age was 52 (43-63) years, we found significant differences among outcomes, the mild group were the youngest with a median age of 44 (32-51) years and the deceased group were the oldest with a median age of 63 (54-70) years old. Of the total population study 453 (60%) were male. The critical and deceased group had a higher percentage of male with 121 (72%) and 75 (63%) respectively. The main cardiometabolic comorbidity was overweight N = 221 (31%) (Table 1). Other comorbidities were smoking (17%), cardiopatias (3%), alcoholism (2%) neumopatias (1.6%) and neuropathies (1.5%).

In the total population, the main symptoms were cough (70%), fever (62%), dyspnea (59%) (Figure 1). In the mild group cough, headache and

Table 1: Anthropometrics and clinics characteristics of population study.

	Total (N = 713)	Mild (N = 193)	Severe (N = 232)	Critical (N = 169)	Deceased (N = 119)	p
Age	52 (43-63)	44 (32-51)	53 (43-63.5)	52.5 (46-63)	63 (54-70)	$< 0.001^*$
Gender male [§]	434 (61)	94 (49)	144 (62)	121 (72)	75 (63)	$< 0.001^\ddagger$
Overweight [§]	221 (31)	12 (6)	91 (39)	77 (46)	41 (34)	$< 0.001^\ddagger$
Obesity [§]	215 (30)	24 (12)	80 (35)	70 (41)	41 (34)	$< 0.001^\ddagger$
Type 2 diabetes [§]	208 (29)	21 (11)	79 (34)	57 (33)	51 (43)	$< 0.001^\ddagger$
Hypertension [§]	209 (29)	24 (12)	72 (31)	62(37)	51 (43)	$< 0.001^\ddagger$
Heart rate, median (IQR), bpm ⁺	93 (81-106)	90 (79-101)	93 (80-105)	96 (87-110)	93 (81-105)	0.002*
Oxygen saturation % (IQR)	88 (80-93)	94 (92-95)	87 (80-92)	82 (72-88)	80 (70-89)	$< 0.001^*$

IQR = interquartile range. * Kruskal-Wallis test. $^\ddagger \chi^2$. [§] Data expressed in frequency and percentage [n (%)].

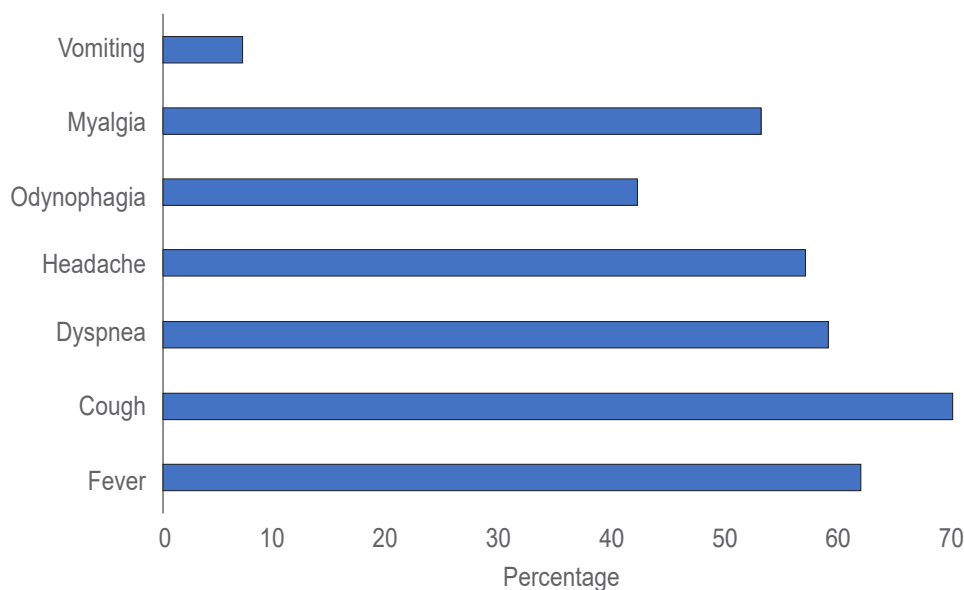


Figure 1:

Main symptoms in total population study.

Table 2: Odds Ratio for COVID-19 outcomes and main patient features and comorbidities.

	Severe	95% CI	p value	Critical	95% CI	p	Deceased	95% CI	p
Age	1.05	1.03-1.06	≤ 0.001	1.06	1.04-1.08	≤ 0.001	1.12	1.09-1.15	≤ 0.001
Female sex	0.58	0.39-0.85	0.006	0.37	0.24-0.58	≤ 0.001	0.55	0.34-0.88	0.01
Type 2 diabetes	4.22	2.49-7.17	≤ 0.001	4.16	2.4-7.3	≤ 0.001	6.14	3.43-10.97	≤ 0.001
Hypertension	1.21	0.69-2.1	0.49	1.49	0.84-2.6	0.17	1.87	1.02-3.4	0.04
Overweight	9.73	2.23-6.14	≤ 0.001	12.62	6.54-24.3	≤ 0.001	7.92	2.09-6.54	≤ 0.001
Obesity	3.70	2.23-6.14	≤ 0.001	4.97	2.94-8.42	≤ 0.001	3.7	2.09-6.54	≤ 0.001

cough were the main symptoms. Fever, dyspnea and cough were the most frequent symptoms in the severe and critical group, while fever was the main symptom among those who died. We found significant differences in ferritin and lactic dehydrogenase ($p < 0.001$) levels. We observed an increase of ferritin among the groups, the deceased group had the highest levels of ferritin and lactic dehydrogenase with a median of 692.65 ng/mL (IQR 390.6-1213.7) and 408 U/L (IQR 322-493), respectively (Figure 2).

In the univariate analysis we observed that age, type 2 diabetes, overweight and obesity likely increase the risk of developing a worst COVID-19 outcome. For the sex variable, the observed that being a women have a negative association with the development of a fatal outcome for COVID-19 (Table 2).

DISCUSSION

Several patients with pneumonia of an unknown etiology were reported in December 2019 in Wuhan China, however, it was not until March 2020 that the World Health Organization (WHO) declared that the SARS-CoV-2 infection was causing COVID-19 pandemic. The findings in the present study indicate that the older patients (> 60 years) were more prone to develop fatal outcomes. Likewise, the male gender has been associated with more severe outcomes of COVID-19, in our work males represented 60% of the total population of study and more importantly more than half of the deceased (63%). In previous reports made worldwide, males had been reported as the gender at higher risk for this disease.^{7,9,10} This could be explained by the entry receptors that SARS-CoV-2 uses to get into cells, such as ACE2 and TMPRSS2.

These genes are located on the X chromosome and the particular transcription of the *ACE2* gene is regulated by different sex, *ACE2* is expressed in testis, however, in ovary is not expressed, this could be protection to females.¹¹

In México, overweight, obesity and T2D were the strongest predictor for COVID-19, this is in agreement with the previously reported in 2020 by Hernández-Garduño.¹² These comorbidities present a low grade chronic inflammation producing adipokines and cytokines promoting an adequate scenario for susceptibility to infection such as SARS-CoV-2, and therefore this virus could enhance the pre-existing inflammation resulting in a more severe COVID-19 outcome.¹³

The mortality risk has been reported as increased in patients COVID-19 with intubation requirement,¹⁴ in Mexico, having an age ≥ 60 years

and hypertension had been reported like factors risk to death, however, in our study, we found that overweight and T2D were the main mortality risk factors risk, this reflect the public health problem of high prevalence of non-communicable diseases we suffer in Mexico, and the imperious necessity for their control.

References

1. Organization WH. Novel coronavirus -Disease outbreak 2020. 2022.
2. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55 (3): 105924.
3. Hopkins J. Coronavirus resource center. 2022. Available in: <https://coronavirus.jhu.edu/>
4. Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: molecular and structural insights. *J Basic Microbiol*. 2021; 61 (3): 180-202.
5. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Revista Clínica Española*. 2021; 221 (1): 55-61.
6. Martínez-Fierro ML, Díaz-Lozano M, Alvarez-Zuñiga C, Ramirez-Hernandez LA, Araujo-Espino R, Trejo-Ortiz PM et al. Population-Based COVID-19 Screening in Mexico: Assessment of Symptoms and Their Weighting in Predicting SARS-CoV-2 Infection. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57 (4): 363.
7. Mesta F, Coll AM, Ramírez M, Delgado-Roche L. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: a Mexican population-based cohort study. *Biomedicine (Taipei)*. 2021; 11 (2): 1-4.
8. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (18): 1757-1566.
9. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1775-1776.
10. Fernández-Rojas MA, Luna-Ruiz Esparza MA, Campos-Romero A, Calva-Espinosa DY, Moreno-Camacho JL, Langle-Martínez AP et al. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: symptomatic profiles and presymptomatic people. *Int J Infect Dis*. 2021; 104: 572-579.
11. Li AJ, Li X. Sex-dependent immune response and lethality of COVID-19. *Stem Cell Res*. 2020; 50: 102116.
12. Hernández-Garduño E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract*. 2020; 14 (4): 375-379.

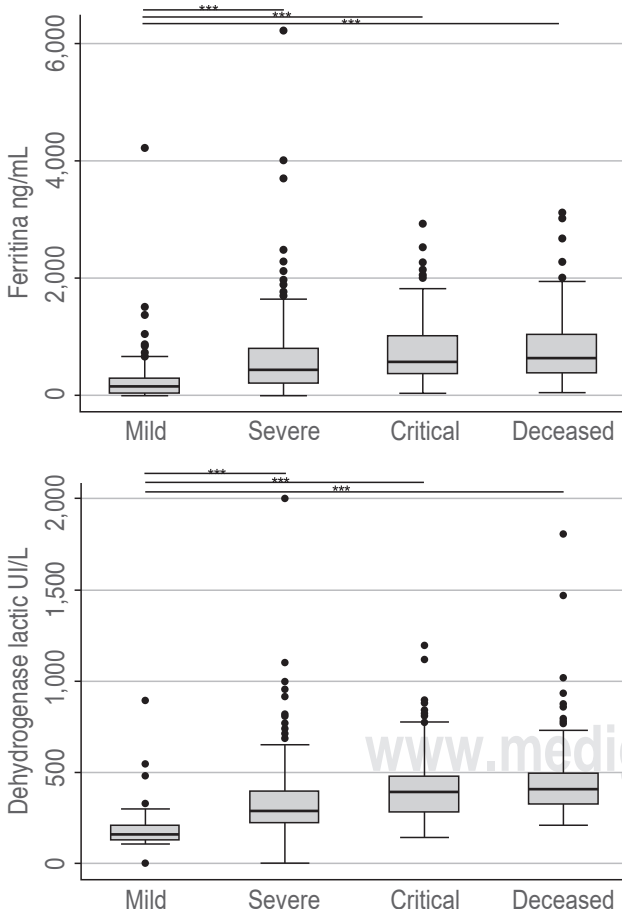


Figure 2: Clinics levels among study groups.

* Significance differences.

13. López-Reyes A, Martínez-Armenta C, Espinosa-Velázquez R, Vázquez-Cárdenas P, Cruz-Ramos M, Palacios-González B et al. NLRP3 inflammasome: the stormy link between obesity and COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11: 570251.
14. Becerra-Sánchez A, Rodarte-Rodríguez A, Escalante-García NI, Olvera-González JE, De la Rosa-Vargas JI, Zepeda-Valles G et al. Mortality analysis of patients with COVID-19 in Mexico based on risk factors applying machine learning techniques. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12 (6): 1396.

www.medigraphic.org.mx

Methodology for the replacement of high-tech medical equipment, applying economic evaluation and business process analysis

Metodología para la sustitución de equipos médicos de alta tecnología, aplicando la evaluación económica y el análisis del proceso empresarial

Norma Patricia Navor-Galeana,* Carlos Pineda,‡
 Hugo Sandoval,‡ Josefina Gutiérrez-Martínez[§]

Keywords:

business process modeling notation, cost-effectiveness analysis, health economics, health technology assessments, health technology management, medical devices.

Palabras clave:

notación de modelado de procesos empresariales, análisis de coste-eficacia, economía de la salud, evaluaciones de tecnologías sanitarias, gestión de tecnologías sanitarias, dispositivos médicos.

* Departamento de Evaluación Tecnológica.

‡ Dirección General.

§ Dirección de Investigación.

Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra».

Correspondence:

Josefina Gutiérrez-Martínez

E-mail: josefina_gutierrez@hotmail.com

Received: April 28, 2022

Accepted: June 17, 2022



Abstract

Introduction: decision-making about when MEs replacement should take place is a traditional hospital challenge due to its high cost for health institutions and the risk it could represent in any existing medical care practice or procedure. The Health Technology Assessment (HTA) for MEs allows prioritizing its replacement in a hospital. Most MEs replacement evaluations focus solely on cost analyses; however, these evaluations do not consider the full role that MEs play in the healthcare processes. In this sense, the investment cost of the equipment and other critical factors to evaluate the process, costs and productivity must be considered either. **Objective:** this paper proposes a methodology to support the decision to replace or not MEs, based on economic evaluation and business process analysis. **Material and methods:** cost-effectiveness, intermediate effectiveness, and process workflow analysis are applied. The best MEs alternative is identified through a decision-tree and time indexes, productivity and performance indicators. This methodology was tested by evaluating, as a case study, whether it is necessary to replace the sterilizers/washing machine that are in the last stage of their lifecycle, operating in our Central Sterilization Units. **Results:** the methodology presented in this paper has a high potential to detect delays, measure efficiency, productivity and costs of the processes, and even, based on the workflow analysis, to be able to improve the processes where MEs are operating. **Conclusion:** furthermore, HTA-based MEs replacement methodology allows to generate cost-effective information for decision-making at the management level.

Resumen

Introducción: la toma de decisiones sobre cuándo se debe reemplazar el equipo médico (EM) de alta tecnología es un desafío para los hospitales, debido especialmente a su alto costo para las instituciones de salud y al riesgo que podría representar en cualquier práctica o procedimiento médico asistencial. La evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) de los EMs permite priorizar su sustitución en un hospital. La mayoría de las evaluaciones de reemplazo de EMs se enfocan únicamente en análisis de costos; sin embargo, estas evaluaciones no consideran el papel completo que juegan los EMs en los procesos de atención médica. En este sentido, también se debe considerar el costo de inversión del equipo y otros factores críticos para evaluar el proceso, los costos y la productividad. **Objetivo:** este artículo propone una metodología para apoyar en la decisión de reemplazar, o no los EMs, basada en evaluación económica y análisis de procesos de negocio. **Material y métodos:**

How to cite: Navor-Galeana NP, Pineda C, Sandoval H, Gutiérrez-Martínez J. Methodology for the replacement of high-tech medical equipment, applying economic evaluation and business process analysis. Invest Discapacidad. 2022; 8 (3): 91-102. <https://dx.doi.org/10.35366/107509>



*se aplican análisis de costo-efectividad, eficacia intermedia y flujo de trabajo del proceso. La mejor alternativa de EMs se identifica a través de un árbol de decisión e índices de tiempo, productividad e indicadores de desempeño. Esta metodología fue probada evaluando, como caso de estudio, si era necesario reemplazar los esterilizadores/lavadoras, que se encuentran en la última etapa de su ciclo de vida, operando en las Unidades Centrales de Esterilización de nuestra institución. **Resultados:** la metodología presentada en este trabajo tiene un alto potencial para detectar retrasos, medir la eficiencia, productividad y costos de los procesos, e incluso, con base en el análisis del flujo de trabajo, poder mejorar los procesos donde operan los EMs. **Conclusión:** la metodología de reemplazo de EMs basada en ETS, permite generar información costo-efectiva para la toma de decisiones a nivel gerencial directivo.*

INTRODUCTION

Health decision-makers are obliged to use their resources rationally and efficiently based on factors that avoid unnecessary investments that could be a significant economic burden for their organizations. In this sense, the Health Technology Assessment (HTA) supports the decision-making in order to promote an equitable, efficient, and high-quality health system. The HTA uses explicit methods to determine the value of a health technology at different points in its lifecycle. The dimensions of value for a health technology may be assessed by examining the intended and unintended consequences of using a health technology compared to existing alternatives. These dimensions often include clinical effectiveness, safety, costs and economic implications, ethical, social, cultural and legal issues, organizational and environmental aspects, as well as wider implications for the patient, relatives, caregivers, and the population.¹

The HTA can be applied at different points in the lifecycle of health technology, i.e., pre-market, during market approval, post-market, through to the disinvestment of health technology.¹ In the final stage, it is important to determine when withdrawing health technology from any existing health care practices or procedures that are deemed to deliver little or no health gain because of unresolved performance issues or unresolved safety issues or continuous unreliability or history of serious failure or their high cost of repair making that the device no cost-effective, financially unviable, and therefore do not represent efficient health resource allocation.²

Health technology is an intervention developed to prevent, diagnose or treat medical conditions; promote health; provide rehabilitation; or organize healthcare delivery. The intervention can be a test, medical devices (MDs), medicine, vaccine, procedure, program or system.¹ The MDs can be an article, instrument, apparatus or equipment that is used in the prevention, diagnosis or treatment of illness or disease, or for detecting, mea-

suring, restoring, correcting or modifying the structure or function of the body for some health purpose.³ The Medical Equipment (MEs) is recognized as a category of MDs and are defined as devices, accessories and instruments for specific use, intended for medical or surgical care or exploration procedures, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients, as well as those to carry out biomedical research activities.⁴

There are particular characteristics of MDs, such as the device–user interaction, the incremental nature of innovation and the broader organizational impact that lead to additional challenges for HTA. In this sense, there are publications that provide key recommendations for assessment of MDs, as well as, regulatory processes that highlight the need for integrated evaluations,⁵⁻⁹ and economic evaluation.^{10,11} In these publications have been identified that the regionalization may had an influence in the methods of assessing and appraising medical technologies, likewise, economic evaluation is only used as background information in some instances. While many of the principles that guide the economic evaluation of MDs have themselves to those that guide the evaluation of other health technologies, such as pharmaceuticals. Performing an economic analysis of MDs is not straightforward. The cost and effectiveness of given MDs may depend on a number of factors.¹²

In recent years, there has been significant advances in MDs which crucially influence the cost of investment as well as sustainability costs which must be traceable and controllable. Also, is essential to consider initial the planning investment project, the operating cost of the new MD,¹³ that should be both effective in improving patient outcomes as well as cost effective before it is implemented into clinical practice.¹⁴

The cost of repair and maintenance of MEs can be fairly more burdensome than considering its replacement. The decision-making on repair or replacement is a traditional problem in the hospitals. So that is very important consider a planning timely replacement of

MEs to overcome this issue.¹⁵ In this sense, Fennigkoh, in 1992, developed a simple mathematical model to identify and prioritize medical equipment in need of replacement integrating factors as equipment service and support, equipment function, cost benefits, and clinical efficacy.¹⁶ Taylor et al. in 2005, used the Medical Equipment Replacement Score (MERS) system to score the priority replacement for medical devices producing real-time results.¹⁷ Mora, Piña & Ortiz in 2018 developed an indicator considering technical and economic aspects, that provides the functionality condition of the MEs and determines its replacement priority integrating factors as purchase cost at present, maintenance cost, consumables cost and depreciation.¹⁸ Tobey proposed that the replacement should be accomplished through a systematic, evidence-based methodology to replace equipment in a prioritized fashion. Some key factors for replacement are evaluating and scoring these parameters, computerized maintenance, as well as, management system, standards, among others. Tobey mentioned that biomedical engineers have the tools, knowledge, and information to take on a leadership role in this area and be an invaluable resource for health care.¹⁹

In 2021, Hussien proposed a comprehensive framework for an optimized replacement planning for MDs based on the available budget. The proposed method uses the TFN-AHP model (Triangular Fuzzy Number-Analytic Hierarchy Process) to set up the assessment criteria and evaluate them by contemplating qualitative/quantitative replacement criteria and an optimization technique to generate a prioritized list of devices to be replaced. The proposed TFN-AHP model consists of three steps: identify goal/s (replacement of MEs prioritization in this case), perform device criteria evaluation (second level of the hierarchy structure) and the alternatives (third level of the hierarchy structure).²⁰ Likewise, in 2021 Liao et al. developed a Markov Chain model to optimize the decision-making process for replacement of MDs integrating technical factors as network problems, accessory problem, physical damage, random failure, tech support, among others.¹⁵

The studies mentioned provide information for prioritizing the replacement of MEs, but without considering additional elements such as workflow, distribution, usage requirements, human resources, and cost-effectiveness analysis (CEA). Currently, the replacement of MEs is subject to an analysis of benefit, usefulness and safety for the patient and the user, also its significant social impact for the allocation of the budget. The funding to replace MEs can be from the hospital unit's own budget, from institutional programs or even

from organizations or foundations that support health investment projects. Whatever the origin of the funding, the purchase request must be supported by a study of the cost benefit of the investment in which reference is made, qualitatively and quantitatively, integrating: a) number of patients who will be treated with the MEs, b) the benefits that the patient and the institution will obtain, c) the estimated cost of the investment to be made, d) the cost of the studies, treatments or process, considering costs direct and indirect (personnel, supplies, services, equipment maintenance, etc.), e) what logistical problem to solves.^{21,22}

Therefore, it is very important for the replacement of MEs considering additional elements like workflow, distribution, usage needs, human resources, and CEA. In this paper, we propose a methodology to assess HTA-based MEs replacement using economic analysis including intermediate effectiveness factors, decision-trees for the identification of MEs alternatives, Business Process Modeling (BPM), recommendations about HTA for MDs and implementation of management processes through the definition of time indexes, productivity indicators, and MEs performance. This strategic planning was applied in the last stage of the life cycle²⁰ of MEs, to objectively determine when to retire MEs from any existing health care practice or procedure.

The methodology was tested to evaluate the convenience of replacing the sterilization and washing machine installed in the Central Sterilization Units of our institution. The evaluation considers whether the technology is still effective or whether its replacement can improve process efficiency to reduce costs and increase productivity. From this information the manager can make decisions for the institution.

MATERIAL AND METHODS

The HTA-based MEs replacement strategic planning is a methodology based not only in key recommendations of HTA for MDs⁵⁻⁹ and HTA²³ but also in economic evaluation of MDs [10,11], methods of economic evaluation²⁴ and methodology of Business Process Modeling,²⁵ as depicted in the flow chart in *Figure 1*.

This methodology consists of three phases integrated, as described below:

1. *HTA for MEs*
 - a. Identifying the initial conditions:
 - a.1. The actual problem, clinical applications, the human resources (medical staff - physicians, nurses, technicians, engineers), and

- the material sources (infrastructure, equipment, and medical supplies) are identified.
 - a.2. Identifying MEs alternatives.
 - a.3. Identifying the process where the MEs are used and their timelines.
 - b. List the HTA questions.
 - b.1. Comparative assessment, data extraction and analysis, it will be described in the corresponding section.
 - c. Synthesis: summary answers.
 - d. Status Question:
 - d.1. First case, if the results obtained are not conclusive, it is possible to return to phase B to extract and analyze more information;
 - d.2. Second case, the replacement of MEs is prioritized, and
 - d.3. Third case, only improvements in the management processes are required.
 - e. The report is delivered and the board of directors analyzes the outcomes for decision-making.
2. Comparative assessment, data extraction and analysis. The main elements for clinical application and workflow are identified for every MEs alternative.
 - a. High-level Business Process Modeling is used to show a multi-level interrelationship of the workflow (patient-physician-nurse-MEs).
 - b. Economic evaluation. It will be described in the corresponding section.
 - c. Time index of the workflow involved in every MEs alternative is defined by measuring time-consuming staff (physician, nurses, and technicians) for each activity.

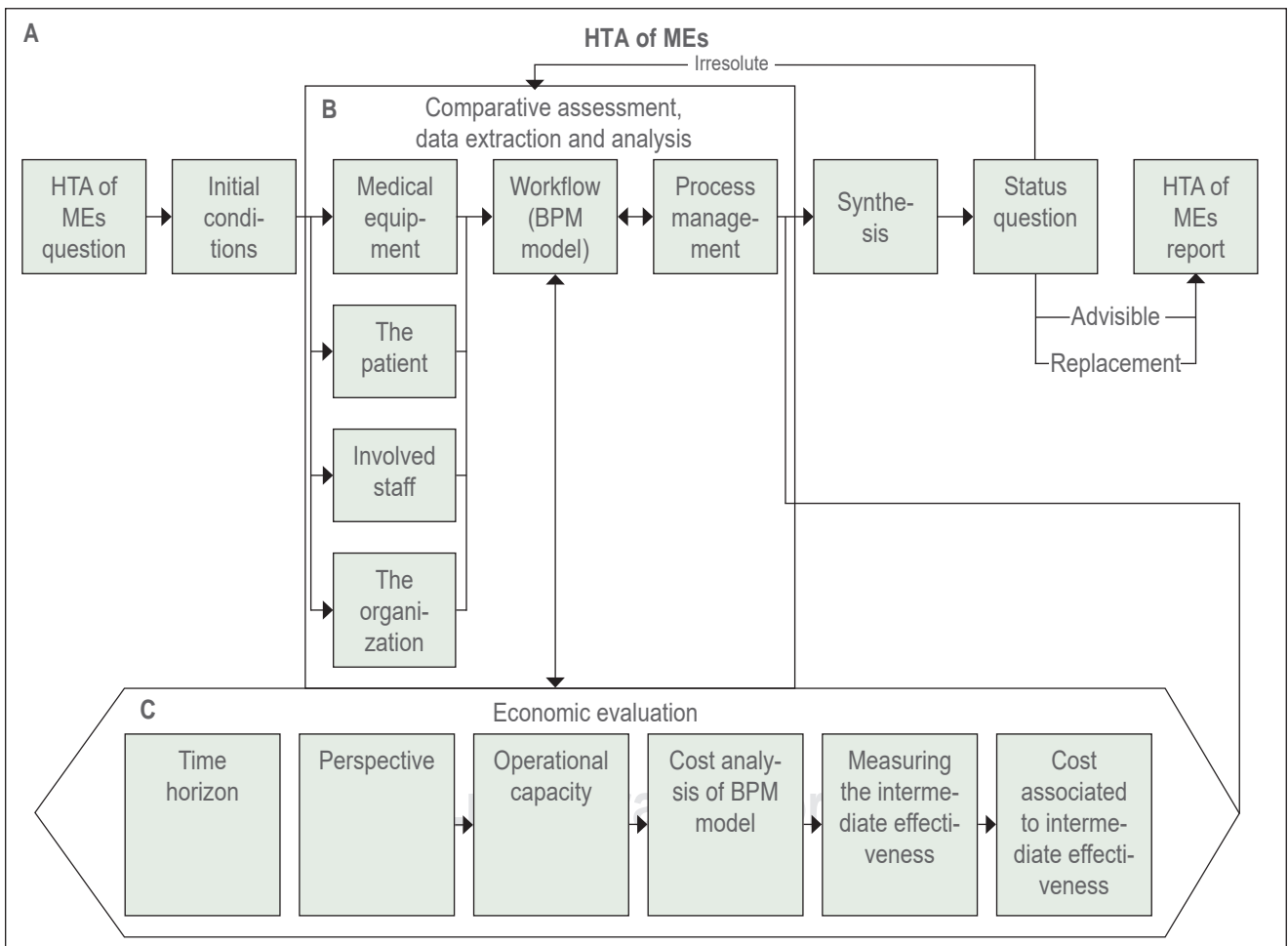


Figure 1: HTA-based MEs replacement methodology. **A)** HTA for medical equipment (MEs). **B)** Comparative assessment, data extraction and analysis. **C)** Economic evaluation.

- d. Process management indicators are established, such as performance, productivity, and efficiency factors, i.e., MEs time out of operation.
3. *Economic evaluation based on CEA, it compares MEs alternatives and considers both costs and consequences.*
 - a. The time horizon is established over an analysis period.
 - b. The institutional perspective based on the costs of relevant economic factors and operative capacity is defined.
 - c. Identification of the economic factors relevant involved in the MEs and the cost analysis is carried out using BPM, as indicated in B1.
 - d. Intermediate effectiveness is calculated based on the consequences of applying the MEs, i.e., repeated processes.
 - e. The cost associated with intermediate effectiveness is calculated based on point C.3.
 - f. The CEA is modeled using the decision tree for MEs alternatives.

It is essential to consider that the intermediate effectiveness is evaluated because this factor represents the impact of the improving process in patient care when using Mes.

RESULTS

Sterilization case study

The Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra» (INR-LGII, for acronym in Spanish) in Mexico City has two sterilization units, one in the Orthopedic Care area called the Orthopedic Sterilization Center (OSC) and another in the Burn Care area (CENIAQ, for acronym in Spanish) called CENIAQ Sterilization Center (CSC). In OSC, there are old, obsolete and discontinued MEs (steam sterilizers and washing machines), failing continually, resulting in long periods out of service, impacting the scheduling or even cancellation of surgeries and increasing maintenance costs.

Those facts have given rise to the following questions: Are the current sterilizers still cost-effective for the institution? Will the new equipment improve the process? Should the institution replace the sterilizers and washing devices? We proposed the HTA-based MEs replacement methodology to answer those questions?

First, we identified the MEs used in the process carried out in OSC and CSC. In both cases, the devi-

ces are of the same brand and has similar technical characteristics (automatic control cycles). Second, the user areas of the MEs are identified, such as, operating room, emergency room, intensive care and hospitalization. Third, the workflow for the sterilization process is identified, including operating procedures, formats, and fieldwork to morning, evening, and night shifts. The nurse's staff determined the workflow, productivity, and activities time. Likewise, washing, preparation, sterilization, sterile storage, and delivery activities are undertaken in both units. And fourth, the multi-level interrelationship of the workflow was developed through the BPM model using the open-source software BizAgi Process Modeler.²⁶ *Figure 2A* shows five complex activities or sub-processes and eleven simple activities in the OSC case where MEs is used. Likewise, *Figure 2B* shows five complex activities or sub-processes and five simple actions in the CSC case where MEs is used.

The BPM diagram allowed us to analyze the workflow where MEs are involved during the sterilization process. As a result, it is possible to identify not only the workflow but also the client (a surgical nurse who demands the material), the activities, and makers, that is to say, the nurse (who carries out the sterilization procedure), and the supplier (who transports material).

Finally, in *Figure 2A and 2B*, we can appreciate some differences in workflow between the OSC and the CSC. The main one is that CSC does not involve the reusable equipment process when the supplier delivers material/instrumental for sterilization. Instead, the process can be recorded directly, so the nurse does not wait as long to check the material provided by the supplier.

Workflow indexes and process management indicators

The workflow indexes involved in the steam sterilization processes are described in *Table 1*, for each activity recorded on site. These indexes are classified according to every stage of the steam sterilization process to include the elements involved (steam sterilizer, washing machine, human resources) and they are considered in both cases OSC and CSC. *Table 1* indicates the definition of annual workflow indexes and the results obtained.

Two process management indicators have been established to measure the profits and quality improvements, as shown in *Table 2*. The first indicator defines

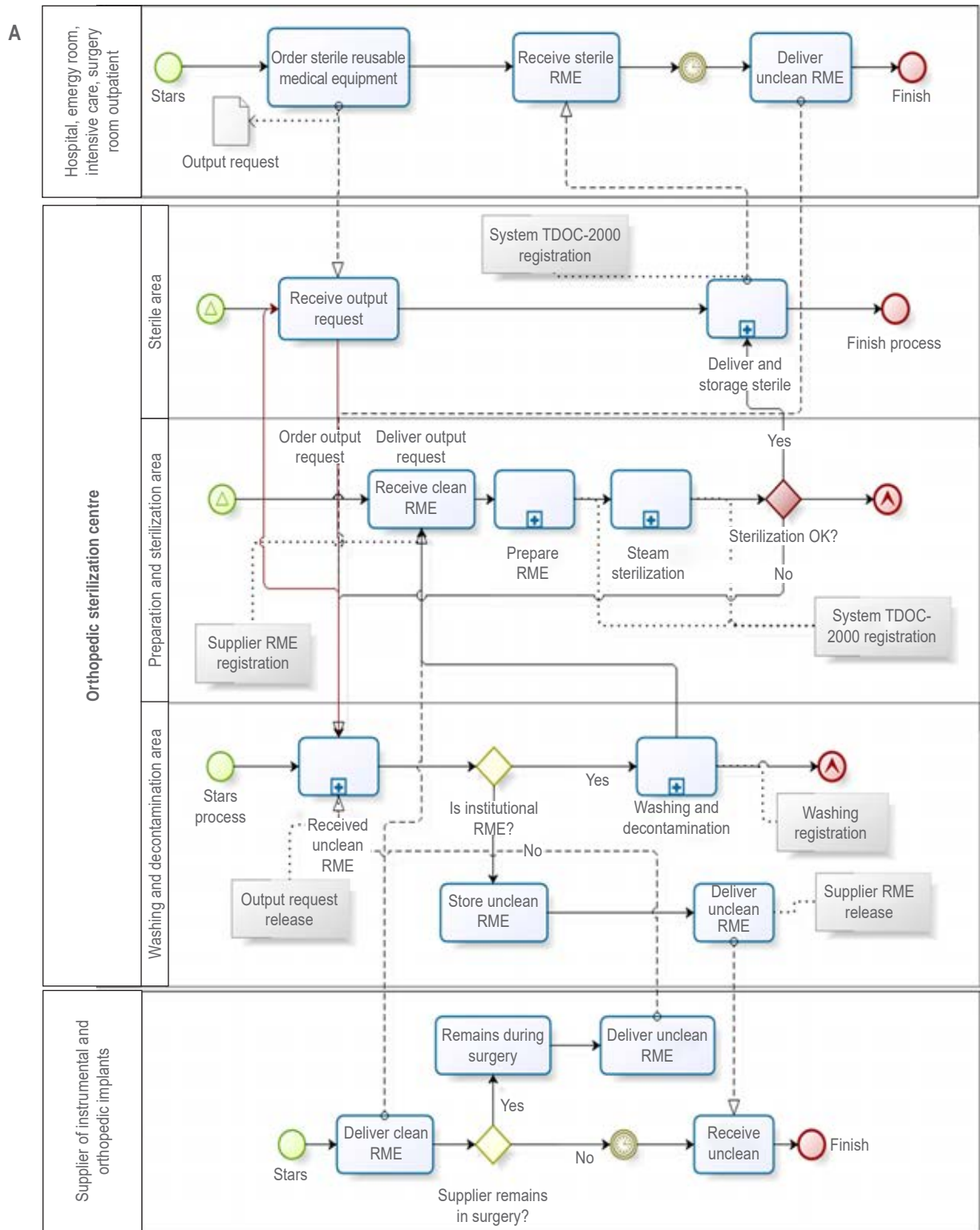
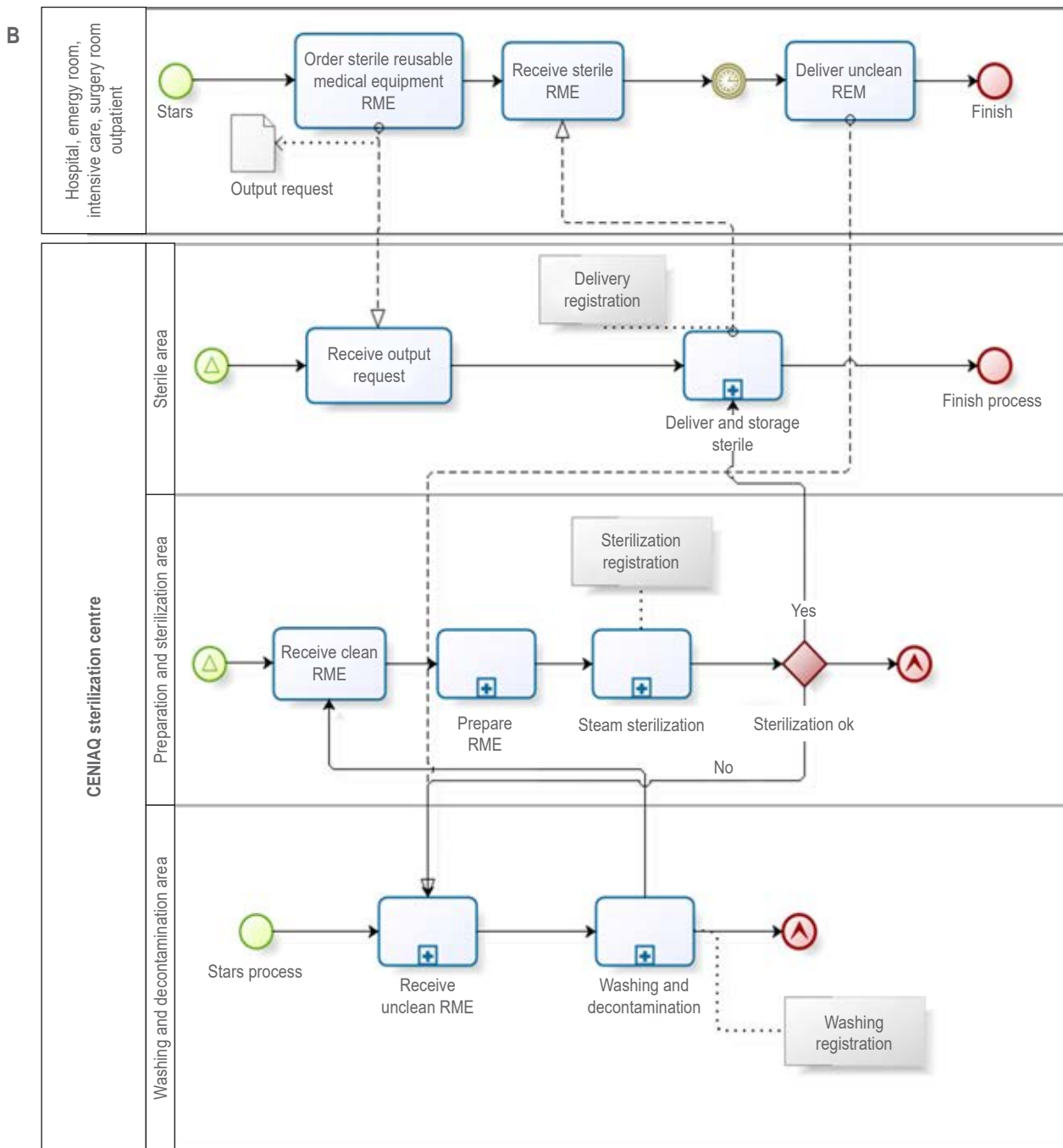


Figure 2: A) Flow chart of the orthopedic sterilization centre process. **B)** Flow chart of the CENIAQ sterilization centre process. RME = reusable medical equipment. CSC = CENIAQ sterilization centre. OSC = orthopedic sterilization centre.



Continue Figure 2: A) Flow chart of the orthopedic sterilization centre process. B) Flow chart of the CENIAQ sterilization centre process. RME = reusable medical equipment. CSC = CENIAQ sterilization centre. OSC = orthopedic sterilization centre.

the productivity (rate of sterilization process, RP). The second establishes the process’s performance (rate of steam sterilizer, RS and rate of Washer, RW). These indicators are affected mainly by days of failures of the

MEs and maintenance (efficiency factor, EF). Table 2 shows the productivity (RP) and performance (RS and RW) indicators, as well as, annual EF for OSC and CSC cases.

Economic evaluation

The economic evaluation is performed from the workflow indexes and process management, as described below. The first step is to define the period for cost analysis; a period of one year was selected. Once

the time horizon is set, the operative capacity of the both centrals is examined, including the number of sterilization cycles (SC) and the number of sterilized units (SU). In all cases, one SC was achieved by Sterilization Process (SP), i.e., the number of SC was the same for SP. **Table 3** shows the annual operative

Table 1: Definition of workflow indexes and annual workflow indexes.

Index	Definition	Formula	OSC	CSC
TTSS	Total time of steam sterilization process (h). Is the sum of times activities, from washing to delivery of sterile material	$m = j$ $TTSS = \sum_{m=1} t_m$	TTSS = 6.43	TTSS = 8.66
ATC	Average time of chilled-of sterile bulk (h). Is time that the material is removed from sterilizer (t_r), minus the time the sterilization cycle ended (t_f)	$ATC = t_r - t_f$	ATC = 0.46	ATC = 1.32
ATS	Average time of sterilization cycle (h). Is time the sterilization cycle ended (t_f) minus the start time of the sterilization cycle (t_i)	$ATS = t_f - t_i$	ATS = 1.20	ATS = 0.80
ATW	Average time of washing cycle (h). Is the recording time when washing cycle ended (t_{fw}) minus recording time of washing cycle start (t_{iw})	$ATW = t_{fw} - t_{iw}$	ATW _i = 0.78 ATW _u = 0.19	ATW _i = 0.62 ATW _u = 0.29
ATD	Average time to deliver sterile material (h). Is the time when nurse deliver of sterile material (t_e) minus time when surgical nurse demand sterile material during surgery(t_s)	$ATD = t_e - t_s$	ATD = 0.03	ATD = 0.18

OSC = orthopedic sterilization center. CSC = CENIAQ sterilization center. h = hours. m = time of each activity. j = number of activities. t_r = material removal time. t_f = final-time of sterilization. t_i = initial-time of sterilization. t_{fw} = final-time of washing. t_{iw} = initial-time of washing. t_e = time for delivery sterile material. t_s = time for demand sterile material. ATW_i = average time of washing cycle of instrument washer. ATW_u = Average time of washing cycle of ultrasonic washer.

Table 2: Definition of process management indicators and annual result for orthopedic sterilization center and CENIAQ sterilization center processes.

Indicator	Name	Definition	Formula	OSC	CSC
Productivity	RP	Rate of Sterilization Process. Sterilization process in a day	$RP = \frac{24 * SN}{TTSS} * EF$	RP = 4.80	RP = 4.70
Performance	RS	Rate of Steam Sterilizer. Sterilizations cycles done in a day	$RS = \frac{24}{ATS} * EF$	RS = 13.6	RS = 29.30
	RW	Rate of Washer. Wash cycles done in a day	$RW = \frac{24}{ATW} * EF$	RW _i = 9.80 RW _u = 36.54	RW _i = 24.10 RW _u = 77.01
Efficiency Factor	EF	Equipment Efficiency. Probability that MEs is operating in a year	$EF = 1 - \left(\frac{OUT}{365} \right)$	EF _{average*} = 0.43 EF _{Steam Sterilizer} = 0.68 EF _{Ultrasonic Washer} = 0.30 EF _{Instrument Washer} = 0.32	EF _{average*} = 0.84 EF _{Steam Sterilizer} = 0.98 EF _{Ultrasonic Washer} = 0.94 EF _{Instrument Washer} = 0.62

OSC = orthopedic sterilization center. CSC = CENIAQ sterilization center. RP = rate of sterilization process. RS = rate of steam sterilizer. RW = rate of Washer. EF = efficiency factor. RW_i = Rate of Washer of instrument washer. RW_u = Rate of Washer of ultrasonic washer. Where SN is the total of steam sterilizer realized. OUT represents the days out of service in a year.
* AVERAGE Efficiency represents the impact on productivity of both centrals.

capacity for OSC and CSC and their Rate Loading (RL, units/cycle).

The second step is to carry out the cost analysis for this process. We consider the Cost of Sterilization Process (CSP), defined as the sum of the annual costs of each relevant economic factor of the process by SP (C_i), as shown in Equation 1.

$$CSP = \frac{\sum_{i=1}^n C_i}{SP} \dots(1)$$

The C_i factors are identified and classified in fixed costs (FC) and variable costs (VC). Among FC, we can mention the physical area, MEs (steam sterilizer and washing machine), and medical instruments. We can remark medical supplies (cotton, clothing, envelopes, biological and chemical indicators, labels), electrical consumption of MEs, and human resources (nurses, engineers, and staff contracts) as VC. Macro-costing criteria were applied to calculate FC and VC. For example, the biomedical engineer performs and oversees maintenance; we calculate person-hour & salary-day. For the case of the nurse, it is considered the number of SP that they do per day as man-SP & salary-day.

The energy cost is calculated from the efficiency factor (Table 3), the power consumption according to the electrical specifications of each piece of equipment, and the rate of the company that supplies electricity. CSP is computed for both centrals in the same temporality using the Consumer Price Index issued by the Bank of Mexico.²⁷ The CSP is calculated in Mexican pesos and converted to USD at the exchange rate of January 2022, as shown in Table 3.

As mentioned in HTA-based MEs replacement methodology, intermediate effectiveness (IE) represents the effect of using MEs on patient care. Therefore, the third step in this study is to determine IE, defined as performing sterilization processes without repetitions, as can be seen in Equation 2.

$$IE = 1 - \frac{RSP}{SP} \dots(2)$$

Repeated Sterilization Process (RSP) is defined as failure sterilization units (SUf) in relationship to Rate Loading (RL), as can be seen in Equation 3. In this order, SUf was identified at the end of cycle sterilization, this allowed us to perform a cost-effectiveness analysis of steam sterilizers and washing machines in OSC and CSC. The Annual Operative Capacity, including RSP for OSC and CSC, is shown in Table 3.

Table 3: Annual operative capacity, repeat sterilization process and cost of sterilization process.

Central	SC (cycles)	SU (units)	RL (units/cycle)	SUf (faulty units)	RSP = $\frac{SUf}{RL}$	CSP	RSP	IE	Cost/IE (USD)
OSC	4,598	82,764	18	28,980	1,610	\$352.45	0.3502	0.6498	\$542.39
CSC	2,211	54,169	24.50	245	10	\$309.74	0.0045	0.9955	\$311.14

SC = sterilization cycles, SU = sterilized units, RL = rate loading, SUf = faulty units, RSP = repeated sterilization process, CSP = cost of sterilization process, IE = intermediate effectiveness, SP = sterilization process, OSC = orthopedic sterilization center, CSC = CENIAQ sterilization center.

$$RSP = \frac{SUf}{RL} \dots(3)$$

The fourth step is to calculate the cost of RSP (CRSP) under the same criteria and formula used to calculate CSP (Table 3). We identified that RSP workflow is performed similarly to SP workflow for this calculation. For example, when a SUf is detected, the nurse sends the material for washing and decontamination to begin an SP again. Now, we have all elements to make the CEA, as can be seen in Table 3. The next step is to make the decision tree model (Figure 3A) for each MEs alternative. This tree compares the CSP and CRSP for both OSC and CSC, this modeling includes the IE for CSP. The results are put on a cost-effectiveness plane, as shown in Figure 3B.

Interpretation

The results for OSC case are located in the upper-left position of this plane (Figure 3B), which indicates low

effectiveness and high costs, while for CSC case, the result is located in the lower-right position of the plane (see Figure 3B), that is, high effectiveness and low costs. The interpretation is based on the cost-effectiveness decision matrix proposed by Drummond.²⁴ According to this guide, devices for OSC case cause poor efficiency, performance and low productivity and generate a more expensive process than the CSC case, this outcome falls on the element 7, introduce new technology of that matrix, which means that: steam sterilizers and washing devices located in OSC should be replaced.

Finally, a report is prepared and sent to the Director (decision-maker of the institution) to support his/her decision to replace, or not, the OSC devices.

DISCUSSION

HTA is a technique to provide reliable, pertinent, relevant and useful information to health professionals, so

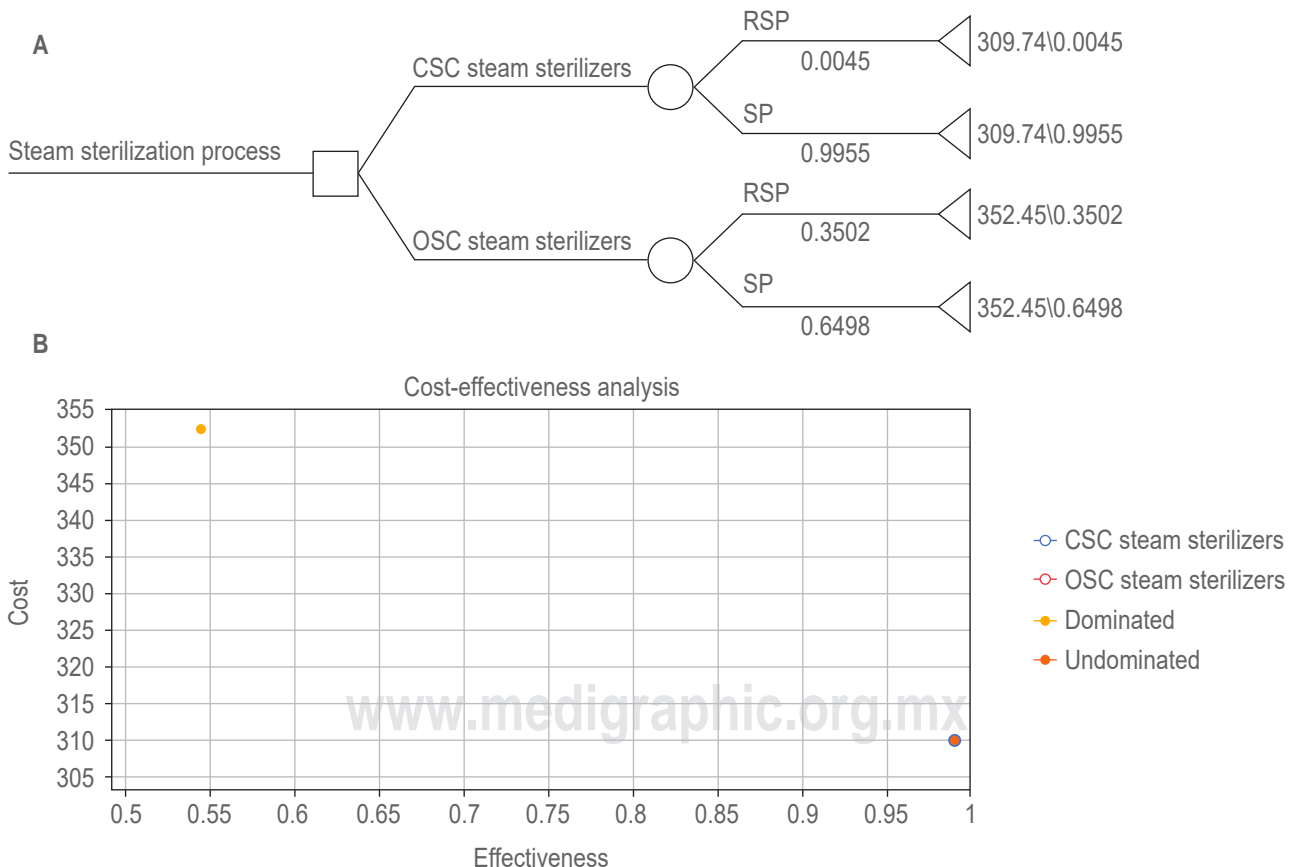


Figure 3: A) Cost-effectiveness analysis decision tree. **B)** Cost-effectiveness analysis plane. CSC = CENIAQ sterilization center. OSC = orthopedic sterilization center.

that it serves to support decisions and health policies. The quality and efficiency of health care services depend not only on qualified personnel and very clear and precise procedures but also of high technology MEs, so their acquisition or replacement is a challenge due to the high costs that it represents for the health system.

There have been significant advances in high-tech MEs which crucially influence the cost of investment as well as maintenance costs which must be traceable and controllable. It has been mentioned in the literature that it is essential to consider initial the planning investment project, the operating cost of the new ME,¹³ that should be both effective in improving patient outcomes as well as cost effective before it is implemented into clinical practice.¹⁴

However, very little has been published regarding when MEs should be replaced in clinical practice. For this purpose, some authors have developed mathematical models to prioritize the replacement based on device functional status,¹⁵⁻²⁰ others focus on cost-utility analysis and results are reported in terms of intermediate outcomes, such as success rate, complication rate, procedure duration, diagnostic performance, and level of measurement.¹²

Justifying the request for MEs replacement either with mathematical models, or based on a limited institutional budget, or even just a cost analysis, does not provide enough information for decision-making to replace medical devices, particularly high-tech ones.

To cover this gap, the HTA-based MEs replacement methodology proposed in this paper provides a quantitative and qualitative method considering economic analysis by applying CEA and supported by business process modeling, user requirements, functional status and maintenance of the MEs and expenses associated with their operation. Based on the indexes and indicators, the relevant economic factors were identified to measure:

1. The procedure where the MEs are involved;
2. MEs performance, and
3. The productivity of the medical services.

This method compares MEs alternatives and considers both costs and consequences. Through workflow analysis and process modeling, using BPM, the users and their interrelationships are identified. Intermediate effectiveness factors (#repeated studies/services) represents the impact for improving the process where MEs are used, they have an indirect effect on the patient's health.

From the cost-effectiveness analysis using intermediate measures (components for economic evaluation), we identify not only the actual cost of the process but also the number of studies/services, fixed cost and variable costs. The intermediate effectiveness factors have a positive impact on institutional management because they can be considered in real intra-hospital costs.

The decision tree graphically represents each MEs alternative, comparing it with its effectiveness. These results allow prioritizing the replacement of MEs, they are also useful to improve processes, reduce costs, and consequently, the quality of patient care is improved.

CONCLUSIONS

The strategic planning presented in this paper has a high potential for work in health technology management. It is possible to detect delays, measure efficiency, productivity and costs of processes where MEs are involved. HTA-based MEs replacement methodology opens a space of opportunity to generate interdisciplinary technology assessment groups to generate information for decision-making at the management level.

Likewise, it provides a reference base that allows identifying lines of action to follow to strengthen the institutional infrastructure when it is planned replacement or even incorporate large, complex or high-tech MEs that imply high investment in direct costs, infrastructure and specialized health staff.

Finally, this methodology can be applied in a systematic, quantitative, standardized and customized way for each hospital to obtain evidence to write a HTA report used in business decision-making by managers to justify or encourage replacement of health technology in the final stage of the MEs lifecycle

References

1. International Network Agencies for Health Technology Assessment. HTA Glossary.net. 2012. Available in: <http://htaglossary.net/health+technology+assessment>
2. Fiedler BA, David Y. Reframing product life cycle for medical devices. In: *Managing medical devices with a regulatory framework*. Amsterdam; Cambridge, MA: Elsevier 2017. pp. 3-16.
3. World Health Organization. Health Topics.2022. Available in: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/assistive-and-medical-technology/medical-devices>
4. Ayala R, Arellanes EE, Moreno E. Gestión de equipo médico. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. 2020.

5. Ciani O, Wilcher B, Van Giessen A, Taylor RS. Linking the regulatory and reimbursement processes for medical devices: the need for integrated assessments. *Health Economics*. 2017; 26 (Suppl. 1): 13-29.
6. Polisena J, Castaldo R, Ciani O, Federici C, Borsci S, Ritrovato M et al. Health technology assessment methods guidelines for medical devices: how can we address the gaps? the International Federation of Medical and Biological Engineering Perspective. *Int J Tech Assess Health Care*. 2018; 34 (3): 276-289.
7. Tarricone R, Torbica A, Drummond M, MEDTECHTA Project Group. Key recommendations from the MedtechTA project. *Health Economics* 2017; 26 (Suppl. 1):145-152.
8. Blüher M, Saunders SJ, Mittard V, Torrejon R, Davis JA, Saunders R. Critical review of European health-economic guidelines for the health technology assessment of medical devices. *Front Med*. 2019; (6): 278.
9. Drummond MF, Tarricone R, Torbica A. Economic evaluation of medical devices. In: Hamilton, J.H., (ed.) *Oxford Research Encyclopedia of Economics and Finance*. Oxford University Press, Oxford. 2018.
10. Tarricone R, Callea G, Ogorevc M, Prevolnik V. Improving the methods for the economic evaluation of medical devices. *Health Economics*. 2017; 26 (Suppl. 1): 70-92.
11. Tarricone R, Torbica A, Drummond M F. Challenges in the assessment of medical devices: the MedtechTA project. *Health Economics*. 2017; 26 (Suppl. 1): 5-12.
12. Kingkaew P, Teerawattananon Y. The economic evaluation of medical devices: challenges. *J Med Assoc Thai*. 2014; 97 (Suppl 5): S102-107.
13. Bektemur G, Muzoglu N, Ali-Arici M, Kaya-Karaaslan M. Cost analysis of medical device spare parts. *Pak J Med Sci*. 2018; 34 (2): 472-477.
14. Sprague S, Quigley L, Adili A, Bhandari M. Understanding cost effectiveness: money matters? *J Long Term Eff Med Implants*. 2007; 17 (2): 145-152.
15. Liao HY, Cade W, Behdad S. Markov chain optimization of repair and replacement decisions of medical equipment. *Resour, Conserv Recycling*. 2021; 171: 105609.
16. Fennigkoh L. A medical equipment replacement model. *J Clin Eng*. 1992; 17 (1): 43-47.
17. Taylor K, Jackson S. A medical equipment replacement score system. *J Clin Eng*. 2005; 30 (1): 37-41.
18. Mora-García T, Piña-Quintero F, Ortiz-Posadas M. Medical Equipment Replacement Prioritization Indicator Using Multi-criteria Decision Analysis. In: Hernández HY, Milián NV, Ruiz SJ. *Progress in Artificial Intelligence and Pattern Recognition*. IWAIPR 2018.
19. Tobey J. Medical equipment replacement planning. In: *Clinical Engineering Handbook*, Florence Italy, Elsevier, 2020; pp. 227-235.
20. Hussien HW. *Optimized medical equipment replacement planning*. Addis Ababa University. Center of Biomedical Engineering, Etiopía, 2021.
21. Secretaría de Hacienda y Crédito Público. Acuerdo por el que se modifican los lineamientos para el registro en la cartera de programas y proyectos de inversión. *Diario Oficial de la Federación*. 2021.
22. Instituto Nacional de Rehabilitación. *Políticas, bases y lineamientos generales para la recepción, aceptación, registro y control de las donaciones en especie que reciba el Instituto Nacional de Rehabilitación*. 2009.
23. Kristensen F, Sigmund H. *Health Technology Assessment Handbook*. Danish Centre for Health Technology Assessment, Denmark, 2007.
24. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, Oxford university press. 2015.
25. Tomaskova H, Maresova P, Penhaker M, Augustynek M, Klimova B, Fadeyi O, Kuca K. The business process model and notation of open innovation: the process of developing medical instrument. *J Open Innov Tech Market Complexity*. 2019; 5 (4): 101.
26. BizAgi, BizAgi Process Modeler Version 3.8.0.206. 2021. Available in: <http://www.top4download.com/bizagi-process-modeler/crhwqyd.html>
27. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Índice Nacional de Precios al Consumidor (INPC). Available in: <http://www.inegi.org.mx>.

Mononeuritis múltiple como manifestación inicial en vasculitis de pequeños vasos: un reporte de caso en México

Mononeuritis multiplex as an initial manifestation in small-vessel vasculitis: a case report in Mexico

Patricia Selene Contreras-Tovar,* Elizabeth Alvarado-Campos,‡
 Luis Fernando Montes de Oca-Saucedo,§ Emma María Escudero-Tepale¶

Palabras clave:

mononeuritis múltiple, vasculitis, síndrome de Churg-Strauss, neuropatía periférica, eosinofilia.

Keywords:

mononeuritis multiplex, vasculitis, Churg-Strauss syndrome, peripheral neuropathy, eosinophilia.

Resumen

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEP), también llamada síndrome de Churg-Strauss, es un trastorno sistémico de etiología desconocida. Este trastorno se caracteriza por vasculitis necrosante que afecta a vasos de pequeño a mediano calibre, con múltiples manifestaciones sistémicas. La vasculitis eosinófila puede implicar afección a múltiples órganos y sistemas, incluyendo los sistemas tegumentario, nervioso, pulmonar, cardiovascular, gastrointestinal y renal. La GEP es una enfermedad rara con una incidencia que varía de 2.4 a 4 casos/millón de habitantes/año en la población general. En este trabajo presentamos un caso clínico de un varón de 63 años de edad con GEP. A la fecha existen muy pocos reportes de pacientes mexicanos con esta enfermedad. Notablemente, en todos esos trabajos se ha descrito que las primeras manifestaciones clínicas se observan en las vías respiratorias, siendo subsecuente el daño al sistema nervioso periférico. Para nuestro conocimiento, nuestro paciente es el primer caso en México que presentó sintomatología de neuropatía periférica de rápida progresión al inicio de la enfermedad. Además, el paciente no presentó asma, una manifestación que la mayoría de los pacientes con GEP exhiben. En este contexto, es importante resaltar que, aunque la neuropatía periférica usualmente no afecta la supervivencia de los pacientes, el daño es generalmente permanente y puede causarles discapacidad física y deteriorar de manera significativa su calidad de vida. Por lo tanto, el diagnóstico y tratamiento oportunos son fundamentales.

Abstract

The eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGP), also called Churg-Strauss syndrome, is a systemic disorder of unknown etiology. It is characterized by necrotizing vasculitis affecting small- and medium-sized vessels, with multiple systemic manifestations. Eosinophilic vasculitis can affect numerous organs and systems, including the integumentary, nervous, pulmonary, cardiovascular, gastrointestinal, and renal systems. EGP is a rare disease with an incidence ranging from 2.4 to 4 cases/million inhabitants/year in the general population. This article presents a clinical case of a 63-year-old man with EGP. Currently, there are very few reports of Mexican patients with this disease. Notably, those reports have described that the initial presentation is usually in the respiratory tract, whereas the damage to the peripheral nervous system is a sequela. To our knowledge, our patient is the first case in Mexico presenting rapidly progressive peripheral neuropathy symptoms as the initial manifestation. Moreover, the patient does not present asthma, which nearly all EGP patients

* Residente de Medicina Interna.
 ‡ Departamento de Medicina Interna.
 § Departamento de Rehabilitación.
 ¶ Departamento de Reumatología.

Hospital General Regional
 de Orizaba No. 1 del IMSS.
 Veracruz, México.

Correspondencia:
Emma María Escudero-Tepale
E-mail: emmaescudero.tepale@gmail.com

Recibido: 24 de Marzo de 2022
 Aceptado: 8 de Junio de 2022



Citar como: Contreras-Tovar PS, Alvarado-Campos E, Montes de Oca-Saucedo LF, Escudero-Tepale EM. Mononeuritis múltiple como manifestación inicial en vasculitis de pequeños vasos: un reporte de caso en México. Invest Discapacidad. 2022; 8 (3): 103-109. <https://dx.doi.org/10.35366/107510>



exhibit. In this regard, it is imperative to highlight that, although peripheral neuropathy does not usually affect the survival of patients, the damage is generally permanent and can cause physical disability, significantly impairing their quality of life. Therefore, timely diagnosis and treatment are essential.

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis sistémicas primarias son enfermedades autoinmunes raras que causan diferentes manifestaciones clínicas, dependiendo de los órganos afectados. Dentro de las vasculitis de pequeños vasos, encontramos a la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEP), también conocida como síndrome de Churg-Strauss (SCHS).¹ Al día de hoy se desconoce la incidencia de esta enfermedad en la población mexicana; sin embargo, en otros países se han reportado de 2.4 a 4 casos/millón de habitantes/año en la población general. De igual manera, esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino, entre la quinta y sexta década de la vida, en pacientes con un promedio de edad de 50 años.²⁻⁹

Cuando las vasculitis se asocian con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA), se caracterizan por inflamación celular infiltrativa que causa necrosis de los vasos sanguíneos. Estos ANCA se detectan en dos tercios de los pacientes, comúnmente en los de mayor afectación sistémica y en general presentan un patrón perinuclear subtipo anti-mieloperoxidasa (p-ANCA-MPO) que puede contribuir en la patogenia e implicar así mecanismos autoinmunes.⁹

Los mecanismos patogénicos subyacentes de la neuropatía vasculítica aún no se han dilucidado por completo. Presuntamente, la interacción de los ANCA, los granulocitos de neutrófilos activados, el sistema del complemento y las células endoteliales podrían provocar inflamación y estrechamiento luminal de la pared vascular de las pequeñas arterias epineurales, lo que daría lugar a lesiones isquémicas del nervio periférico y la pérdida de axones sensoriales y motores.⁷

Los nervios afectados más frecuentemente son: peroneo superficial, peroneo profundo, sural, cubital, tibial posterior, mediano y, muy raramente, los nervios craneales.⁵ Un estudio realizado en Corea en 71 pacientes diagnosticados con GEP mostró que los nervios peroneo (67%) y sural (65%) fueron los más comúnmente involucrados. La electromiografía reveló mononeuritis múltiple en 23 (54%) de 43 pacientes y polineuropatía axonal simétrica en siete (16%).⁵ La mononeuritis múltiple es una neuropatía que generalmente involucra los nervios de las extremidades inferiores, y pocos estudios informan sólo sobre los

nervios de las extremidades superiores.⁴ Un reconocimiento temprano de esta entidad es la clave para conducir a un tratamiento oportuno y un pronóstico positivo.⁵ En estudios electrofisiológicos se reporta una axonopatía, mientras los hallazgos histológicos demuestran una vasculitis necrosante en alrededor de 80% de los pacientes. Se ha observado un bloqueo de conducción isquémico temprano, pero los bloqueos de conducción son más sugestivos de atrapamiento nervioso o de desmielinización focal aguda, como se observa en la polineuritis inflamatoria.^{3,5}

Por otra parte, un estudio más reciente realizado en Pekín con 110 pacientes diagnosticados con GEP encontró parestesia y debilidad muscular en 82 y 33% de ellos, respectivamente. Adicionalmente, las extremidades superiores e inferiores fueron afectadas en 51% de los pacientes, 30% tuvieron neuropatía periférica múltiple, mientras que 16.4% presentaron mononeuritis múltiple, la cual simultáneamente o sucesivamente tomaba dos o más trayectos nerviosos diferentes.⁶

Aunque la lesión neuropática periférica no es potencialmente mortal en pacientes con vasculitis sistémica, el proceso de recuperación del nervio suele ser lento y puede tener alguna mejoría con la terapia, pero en general el daño es permanente y causa importante morbilidad y discapacidad funcional.^{6,7}

Tabla 1: Criterios de clasificación para síndrome de Churg-Strauss (Colegio Americano de Reumatología 2022/Asociación Europea de Alianza en Reumatología).¹

Criterios clínicos	
Enfermedad pulmonar	+3
Pólipos nasales	+3
Mononeuritis múltiples	+1
Criterios bioquímicos y de biopsia	
Conteo en sangre periférica > 1 × 10 ⁹ /L	+5
Presencia extravascular de eosinófilos/biopsia con proceso inflamatorio	-3
cANCA o anti-PR3 positivos	+2
Hematuria	-1

cANCA = anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo.

anti-PR3 = antiproteínasa 3.

Sumar la puntuación de los 7 ítems. Un puntaje mayor o igual a 6 es necesario como criterio diagnóstico para síndrome de Churg-Strauss.

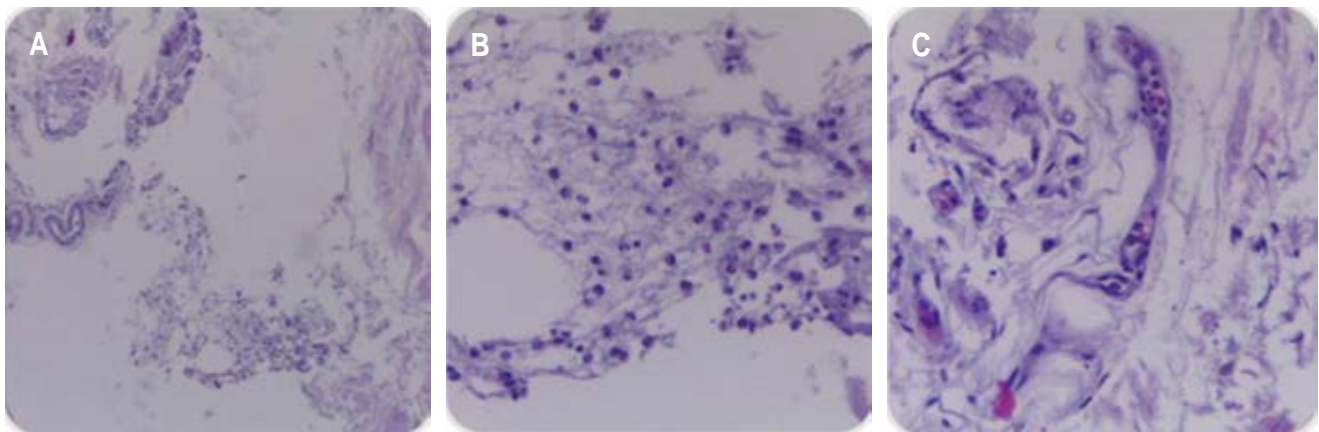


Figura 1: Biopsia de tejido celular subcutáneo. Tinción con hematoxilina-eosina. **A)** Se muestran vasos de pequeño calibre con leve infiltrado inflamatorio con predominio de eosinófilos. **B)** Se observa un acercamiento, se puede distinguir el infiltrado perivascular de eosinófilos. **C)** Se aprecian eosinófilos intravasculares.

Por lo tanto, es necesario un diagnóstico rápido y certero para prevenir un mayor daño. El mejor método para establecer el diagnóstico es la biopsia del paciente con un cuadro clínico sugestivo. Principalmente es la sospecha clínica para poder llevar al abordaje general al paciente, por lo tanto, el diagnóstico necesita confirmación histológica, que puede lograrse mediante la biopsia de una lesión cutánea específica por ser un lugar de fácil acceso.⁷ Una característica histopatológica es la infiltración de eosinófilos en las paredes vasculares de los tejidos. Este proceso ocurre en cualquier órgano del cuerpo, con mayor predilección por pulmones, seguido por piel, aparato cardiovascular, riñones, sistema nervioso periférico y aparato digestivo.

Consecuentemente, el diagnóstico de GEP requiere una investigación multidisciplinaria de los órganos involucrados. En 2022, la *American College of Rheumatology* y la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología emitieron los criterios de clasificación más recientes para GEP (*Tabla 1*).¹ Los cuales deben ser aplicados en pacientes cuando se ha realizado el diagnóstico de vasculitis de pequeños o medianos vasos y deben ser excluidos aquellos pacientes que mimeticen la enfermedad. Cuenta con criterios clínicos, de laboratorio e histológicos. Si el puntaje es ≥ 6 , los pacientes deben ser clasificados como GEP. Estos criterios tienen una sensibilidad de 85% y especificidad de 99%.

En el presente reporte presentamos un caso clínico de un varón de 63 años de edad que presentó sintomatología rápidamente progresiva de neuropatía periférica como manifestación inicial de SCHS.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 63 años de edad sin antecedentes crónico-degenerativos u otros de importancia que inicia con un cuadro clínico de 15 días de evolución con dolor tipo neuropático en cadera derecha y disminución de la sensibilidad. El paciente presentó aumento de tamaño en glúteo derecho, seguido de edema generalizado de miembro pélvico ipsilateral, acompañado de ataque al estado general. Su historia clínica no reveló historia de asma, pero, en el último año existieron múltiples cuadros de sinusitis.

A la exploración física encontramos presión arterial de 110/66 mmHg, frecuencia cardiaca de 115 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 22, temperatura de 37.6 °C y saturación de oxígeno normal. Presentó glúteo derecho con aumento de volumen, indurado, doloroso a la palpación EVA 5/10 con eritema. Edema de miembros inferiores presentes Godet +++/++++.

Los exámenes de laboratorio revelaron respuesta leucocitaria (21 miles/ μ L) a expensas de eosinofilia (91%) y proteinuria (1081.1 mg/24 h), sospechándose un proceso infeccioso y por lo cual se inició tratamiento antibiótico sin evidencia de foco. Se realizó ultrasonografía Doppler para descartar compromiso vascular, el cual se reportó normal y descartó trombosis venosa y/o arterial. El paciente comenzó con datos de dificultad respiratoria a las 24 horas, por lo cual se realizó tomografía de tórax con evidencia de derrame pleural bilateral de 10%. Se realizó broncoscopia para toma de biopsia, donde se observó edema de mucosa bronquial generalizado. La citología de lavado bron-

quial reportó gran cantidad de células bronquiales, en mantos y sueltas, con presencia de macrófagos. Se realizó aspirado de médula ósea, observándose médula ósea reactiva, ligeramente hipercelular con presencia de serie roja de aspecto normal, serie megacariocítica normal, con serie mieloide con incremento en las etapas intermedias y finales de maduración con eosinófilos de 16% de aspecto normal. Las biopsias de piel y tejido celular subcutáneo revelaron vasculitis linfocítica eosinofílica con extravasación de eosinófilos en tejido adiposo (*Figuras 1 a 3*).

Se solicitó complemento C3 con resultado de 93 mg/dL (normal 82-185 mg/dL), C4: 31.2 mg/dL (normal 15-52 mg/dl), ANCA-C: < 2 UR/mL (positivo: > 20 UR/mL), ANCA-P: < 2 (positivo: > 20 UR/mL), ANA negativo.

Se realizó electromiografía de miembros inferiores y superiores, reportándose a la neuroconducción sensitiva: nervio cubital, mediano, radial y sural bilateral con latencias y amplitudes normales. Neuroconducción motora: nervio mediano, tibial y peroneo derecho con amplitudes disminuidas, resto normal. Pruebas especiales: onda F de nervio tibial derecho dentro de parámetros normales pero prolongada de manera comparativa, resto normal. Por lo tanto, los estudios electrofisiológicos indicaron mononeuritis múltiple (*Tabla 2*).

Con base en el cuadro clínico, el paciente fue diagnosticado con GEP, por lo cual se realizó el tratamiento con pulsos de glucocorticoide (prednisona, 70 mg cada 24 horas durante un mes, con reducción) y rituximab (1,000 mg a los días 0 y 15). Se observó una mejoría importante después de la terapia, sin recurrencia de los síntomas desde hace cinco meses.

De igual manera, los exámenes de control después de la terapia demostraron: leucocitos 5.5 miles/ μ L (eosinófilos 10.7%).

DISCUSIÓN

Describimos un caso clínico de un varón de 63 años de edad con GEP. Al presente se han descrito sólo unos pocos casos de pacientes mexicanos con esta enfermedad.¹⁰⁻¹⁵ Para nuestro conocimiento, éste es el primer reporte donde se describe a la mononeuritis múltiple como manifestación inicial de GEP. Notablemente, las primeras manifestaciones clínicas se suelen observar en vías respiratorias, siendo subsecuente el daño al sistema nervioso periférico. Sin embargo, nuestro paciente presentó sintomatología de neuropatía periférica de rápida progresión al inicio de la enfermedad. Además, el paciente no presentó asma, una manifestación que la mayoría de los pacientes con GEP exhiben. En este contexto, es importante resaltar que, aunque la neuropatía periférica usualmente no afecta la supervivencia de los pacientes, la ausencia de tratamiento puede provocar daño permanente, causarles discapacidad física y deteriorar de manera significativa su calidad de vida. Por lo cual, el diagnóstico certero y el tratamiento temprano que implementamos son fundamentales para prevenir secuelas graves.

La evolución de la GEP comúnmente consta de tres fases. La primera (pródromo) se caracteriza por manifestaciones en vías aéreas superiores que pueden preceder por hasta 30 años al diagnóstico de la enfermedad. En esta fase destacan los datos pulmonares, con crisis asmáticas intensas, observándose hasta en 61% de los casos rinitis y sinusitis alérgica al

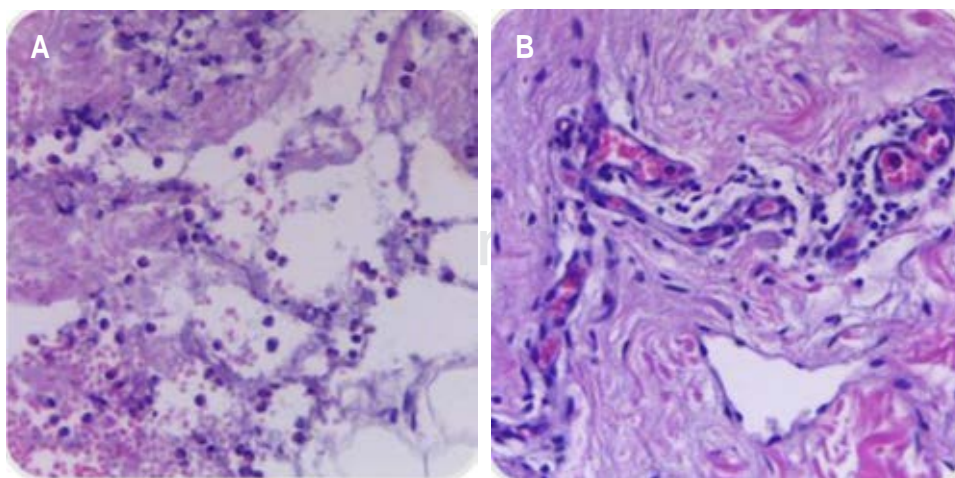


Figura 2:

Biopsia de tejido celular subcutáneo. Tinción con hematoxilina-eosina. En las fotografías se pueden observar (A) áreas de necrosis y extravasación de eosinófilos, así como (B) vasculitis eosinofílica.

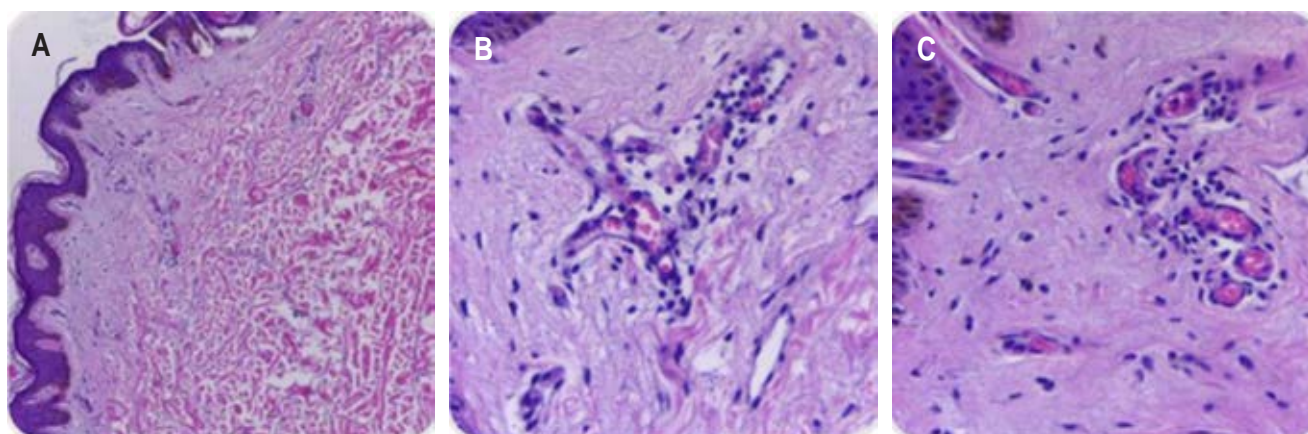


Figura 3: Biopsia de piel. Tinción con hematoxilina-eosina. **A)** Se muestra la dermis papilar con evidencia de vasculitis, infiltrado inflamatorio y vasos de pequeño calibre con infiltrado perivascular con predominio linfocitario. **B y C)** Son acercamientos que muestran vasos de pequeño calibre con infiltrado linfocítico.

inicio de la enfermedad. En la segunda fase (fase eosinofílica) se pueden observar alteraciones en sangre periférica, donde la eosinofilia usualmente es mayor de 10% del conteo leucocitario o mayor de 1,000/mm³. En esta fase encontramos p-ANCA-MPO en 40% de los casos; no obstante, en un pequeño porcentaje, los ANCA suelen ser negativos, cuestión que no descarta la enfermedad. En la tercera fase de la enfermedad ocurren manifestaciones vasculíticas, donde podemos encontrar síntomas constitucionales como fiebre, ataque al estado general y pérdida de peso. Además, se presentan manifestaciones osteomusculares como mialgias, artralgias y artritis.^{2,4} Debido a que es una fase donde existe afectación sistémica, puede existir compromiso en otros órganos como piel, sistema nervioso periférico, corazón, sistema gastrointestinal, riñón y piel. Estas fases se superponen parcialmente y pueden aparecer en un orden no tan definido, aunque el asma y la rinosinusitis muy rara vez surgen después de las manifestaciones vasculíticas.⁵

Las manifestaciones neurológicas se presentan hasta en 75% de los pacientes con GEP.⁵ Algunas de éstas incluyen neuropatía craneal, mononeuropatía de las extremidades, mononeuritis múltiple, polineuropatía simétrica dependiente de la longitud y, en raras ocasiones, manifestación de disfunción del sistema nervioso central.^{3,5,7} La neuropatía periférica representa un reto diagnóstico, cuando se manifiesta como síntoma inicial en GEP. Ésta se caracteriza por daño axonal en estudios de electrofisiología y frecuentemente afecta el nervio peroneo, tibial, ulnar y nervio mediano. El patrón más común es la mononeuritis

múltiple, mientras que el déficit sensorial y dolor neuropático son síntomas frecuentes.

En el caso de nuestro paciente, la manifestación inicial fue dolor neuropático unilateral e hipereosinofilia > 1,000/μL. La biopsia de piel demostró vasculitis eosinofílica con extravasación de eosinófilos y el estudio de neuroconducción nerviosa reveló mononeuritis múltiple con amplitudes disminuidas en neuroconducción motora del nervio mediano, tibial y peroneo derechos, similar a lo reportado en la literatura.^{5,6} Estos hallazgos nos permitieron determinar que el paciente padece de GEP.

La neuropatía periférica por sí sola no afecta la supervivencia del paciente; sin embargo, deteriora significativamente la calidad de vida y la función física, pudiendo ser una causa de discapacidad. Debido al patrón axonal de las lesiones nerviosas, la recuperación del déficit motor es muy lenta y sólo parcial, por lo que el tratamiento temprano es esencial para prevenir un daño extenso al sistema nervioso periférico.^{5,7,8} Por lo tanto, el pronóstico de los pacientes con GEP no tratado es sombrío, con una supervivencia a cinco años de 25%. Con tratamiento, el pronóstico se vuelve muy favorable, siendo hasta de 72% a los 78 meses.¹ En este contexto, de acuerdo con las pautas proporcionadas por la Liga Europea Contra el Reumatismo, tanto los pacientes con una forma leve de la enfermedad, como los pacientes con afectación orgánica más extendida, deben tratarse con una combinación de corticosteroides e inmunoterapia.⁷ Consecuentemente, implementamos un tratamiento inicial con dosis altas de glucocorticoide (prednisona, 70 mg cada 24

Tabla 2: Electromiografía de miembros inferiores y superiores.

Neuroconducción sensorial					
Nervio	Latencia (ms)		Amplitudes (μV)		
Cubital derecho/izquierdo	2.6/2.7		38/23		
Mediano derecho/izquierdo	2.7/2.6		48/56		
Radial derecho/izquierdo	2.8/2.6		26.8/25		
Sural derecho/izquierdo	2.6/2.5		14.8/16.1		
Neuroconducción motora					
Nervio	Segmento	Latencias (ms)	Amplitud (μV)	Distancia	VNCM (m/s)
Cubital derecho	Antebrazo	2.8/5.5	7.2	190	70.4
Cubital izquierdo	Antebrazo	2.5/5.5	7.8	190	63.3
Mediano derecho	Antebrazo	3.3/6.2	5.3	170	58.2
Mediano izquierdo	Antebrazo	3.0/5.9	11.3	170	59.4
Peroneo derecho	Pierna	3.6/8.7	2.5	285	55.3
Peroneo izquierdo	Pierna	2.7/8.8	7.0	285	46.7
Tibial derecho	Pierna	3.0/10.9	4.0	365	46.2
Tibial izquierdo	Pierna	3.1/10.0	17.3	365	52.2
Pruebas especiales					
Onda F n. cubital derecho/izquierdo: 25.4/23.4 ms					
Onda F n. tibial derecho/izquierdo: 45.9/38.6 ms					
Miografía de aguja					
Electromiógrafo: Nihon Neuropack S1		Electrodo de aguja monopolar # 50 mm			
Músculos estudiados		Extremidades inferiores derechas: porción corta de bíceps, gemelo medial, gemelo lateral y tibial anterior			
Actividad de inserción		Normal			
Actividades de reposo		Fibrilaciones (+) en músculos explorados			
Actividad de acción		Potencial de unidad motora con polifásicos de amplitud aumentada, duración, frecuencia variable con reclutamiento disminuido de predominio en extremidad inferior derecha			
Comentario		Neuroconducción sensitiva: nervio cubital, mediano, radial y sural bilateral con latencias y amplitudes normales; neuroconducción motora: nervio mediano, tibial y peroneo derecho con amplitudes disminuidas, resto normal. Pruebas especiales: onda F de nervio tibial derecho dentro de parámetros normales pero prolongada de manera comparativa, resto normal			
Conclusión		Miografía con datos neuropáticos sin datos de reinervación parcial Electroneuromiografía indicativa de mononeuropatía múltiple			
VNCM = velocidad de neuroconducción motora.					

horas durante un mes, con reducción), seguido de la infusión de rituximab (1,000 mg a los días 0 y 15), lo cual proporcionó al paciente una mejoría importante de la sintomatología y sin recurrencia al momento de escribir este reporte.

En conclusión, este caso nos demuestra que la GEP puede ocurrir en ausencia de asma, que la neuropatía periférica puede ser síntoma inicial de la enfermedad y que, por lo tanto, deberá sospecharse ante pacientes con hipereosinofilia persistente. Es importante hacer énfasis en que las manifestaciones neurológicas son usuales; sin embargo, la neuropatía

periférica como primer síntoma de la enfermedad es muy poco común.⁴ Finalmente, la remisión dependerá del tratamiento inmunosupresor temprano, lo cual reduce notablemente la posibilidad de discapacidad a largo plazo.⁹

Referencias

1. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic

- Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (3): 309-314.
2. Nishi R, Koike H, Ohyama K, Fukami Y, Ikeda S, Kawagashira Y et al. Differential clinicopathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA. *Neurology.* 2020; 94 (16): e1726-e1737.
 3. Wolf J, Schmitt V, Palm F, Grau AJ, Bergner R. Peripheral neuropathy as initial manifestation of primary systemic vasculitides. *J Neurol.* 2013; 260 (4): 1061-1070.
 4. Roh YH, Koh YD, Noh JH, Gong HS, Baek GH. Low median nerve palsy as initial manifestation of Churg-Strauss syndrome. *J Hand Surg Am.* 2017; 42 (6): 478.e1-478.e4.
 5. Cho HJ, Yune S, Seok JM, Cho EB, Min JH, Seo YL et al. Clinical characteristics and treatment response of peripheral neuropathy in the presence of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): experience at a single tertiary center. *J Clin Neurol.* 2017; 13 (1): 77-83.
 6. Zhang Z, Liu S, Guo L, Wang L, Wu Q, Zheng W et al. Clinical characteristics of peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a retrospective single-center study in China. *J Immunol Res.* 2020; 2020: 3530768.
 7. Villa A. Peripheral neuropathy as initial manifestation of Churg-Strauss syndrome. *Int Arch Intern Med.* 2019; 3 (2): 1-4.
 8. Padoan R, Felicetti M, Marconato M, Cinetto F, Agostini C, Punzi L et al. Peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Incat disability score to evaluate damage and to predict long term outcome in 50 patients. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (Suppl 2): 574-575.
 9. Kai Y, Yoshikawa M, Matsuda M, Suzuki K, Ohara H, Iguchi N et al. Improvement of peripheral neuropathy in a patient with antineutrophil cytoplasmic antibody-negative eosinophilic granulomatosis with polyangiitis by additional mepolizumab. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022; 18 (1): 14.
 10. Tlacuilo-Parra A, Soto-Ortíz JA, Guevara-Gutiérrez E. Churg-Strauss syndrome manifested by urticarial plaques. *Int J Dermatol.* 2003; 42 (5): 386-388.
 11. Vallejo E, Mendoza-González C, Aranda A. Churg-Strauss syndrome and myocardial perfusion SPECT imaging. *J Nucl Cardiol.* 2004; 11 (3): 358-360.
 12. Hernández-Bautista VM, Espinosa-Padilla SE, Yamazaki-Nakashimada MA, López-Lara D, González-Serrano E, Staines-Boone T et al. Pediatric Churg-Strauss syndrome in Mexico. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41 (4): 379-382.
 13. Flores-Franco RA, Castillo-Soltero J, Pacheco-Tena CF. Diaphragmatic paralysis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumat Clin.* 2017; 14: 61-62.
 14. Cervera-Castillo H, Blanco-Favela F, Silva-López YF, Paredes-Rivera GE, Torres-Caballero V. ANCA-associated vasculitides at Mexico City's metropolitan eastern area. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017; 55 (4): 430-440.
 15. Chanussot-Deprez C, Vega-Memije ME, Flores-Suárez L, Ríos-Romero C, Cabiedes-Contreras J, Reyes E et al. Etiology of cutaneous vasculitis: utility of a systemic approach. *Gac Med Mex.* 2018; 154 (1): 62-67.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen intereses económicos o relaciones personales conocidas que pudieran haber influido en el contenido de este artículo.

Reporte de un caso de síndrome de Alpers-Huttenlocher asociado a una variante patogénica heterocigota en *POLG*

Report of a case of Alpers-Huttenlocher syndrome associated with a heterozygous pathogenic variant in *POLG*

César Misael Cerecedo-Zapata,* Graciela Alvarado-Jiménez,*
 Joanny Paola Alatraste-Cequera*

Palabras clave:

síndrome de Alpers-Huttenlocher, síndrome hepatocerebral, síndrome por depleción de ADN mitocondrial, *POLG*, regresión del desarrollo psicomotor

Keywords:

Alpers-Huttenlocher syndrome, hepatocerebral syndrome, mitochondrial DNA depletion syndrome, *POLG*, regression of psychomotor development.

Resumen

Introducción: el síndrome de Alpers-Huttenlocher (SAH) es una condición de herencia autosómica recesiva asociada a *POLG*, se caracteriza por la tríada clásica de epilepsia refractaria a tratamiento con componente focal, regresión del desarrollo psicomotor y hepatopatía. Presentamos un caso clínico de una probando mexicana con características de SAH. **Caso clínico:** se trata de un paciente femenino de seis años y seis meses de edad con desarrollo psicomotor adecuado hasta los cuatro años, después se observa aparente pérdida de fuerza en miembros inferiores de inicio insidioso y presencia de dolor, así como movimientos mioclónicos en ambas extremidades, después se presenta deterioro cognitivo, presenta disartria flácida, adecuado control de cuello, no presenta control de tronco, deformación en equino de ambos pies. Electroencefalograma con múltiples descargas epilépticas, bilirrubina directa 1.69 mg/dL, ácido láctico sérico 20 mg/dL, imagen de resonancia magnética sin alteraciones, tamiz metabólico ampliado normal. Se reporta la presencia de una variante en *POLG* (c.1433 + 1G > A) en estado heterocigoto considerada patogénica. **Conclusión:** clínicamente presenta características de SAH, a pesar de presentar sólo una variante patogénica en *POLG*, no es posible descartar la presencia de variantes no evidenciables por la metodología usada. Hasta donde tenemos conocimiento, es el primer reporte de síndrome de Alpers en un individuo mexicano.

Abstract

Introduction: Alpers-Huttenlocher syndrome (AHS) is an autosomal recessive inheritance condition associated with *POLG*, characterized by the classic triad of epilepsy refractory to treatment with a focal component, regression of psychomotor development and liver disease. We present a clinical case of a Mexican proband with clinical diagnosis of AHS. **Clinical case:** a girl of six years six months with adequate psychomotor development until 4 years of age. Subsequently, she presents insidious muscle weakness in the lower limbs and pain and myoclonic movements in both. Subsequently, cognitive deterioration occurs, she presents flaccid dysarthria, adequate head control, no trunk control with equinus foot deformity. Electroencephalogram with multiple epileptic discharges, direct bilirubin 1.69 mg/dL, serum lactic acid 20 mg/dL, magnetic resonance of the brain without alterations. By molecular testing, it was demonstrated a heterozygous pathogenic variant in *POLG* (c.1433+1G>A). **Conclusion:** the proband presents characteristics of SAH clinically, she presents only one pathogenic variant in *POLG*, it is not possible to rule out the presence of non-obvious variants due to the methodology used. To our knowledge, this is the first report of Alpers syndrome in a Mexican individual.

* Centro de Rehabilitación e Inclusión Social de Veracruz, Sistema Estatal para el Desarrollo Integral de la Familia Veracruz.

Correspondencia:

César Misael Cerecedo-Zapata

E-mail: misael_207@hotmail.com

Recibido: 8 de Abril de 2022

Aceptado: 5 de Agosto de 2022



Citar como: Cerecedo-Zapata CM, Alvarado-Jiménez G, Alatraste-Cequera JP. Reporte de un caso de síndrome de Alpers-Huttenlocher asociado a una variante patogénica heterocigota en *POLG*. Invest Dis-capacidad. 2022; 8 (3): 110-114. <https://dx.doi.org/10.35366/107511>



INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alpers-Huttenlocher (SAH), también conocido como poliodistrofia infantil progresiva y síndrome por depleción de ADN mitocondrial (ADNmit) 4A (OMIM #203700), es una condición de herencia autosómica recesiva asociada a *POLG*, el cual es un gen localizado en el locus 15q25 que codifica para la subunidad catalítica de la polimerasa gamma, enzima encargada de la reparación y replicación del ADNmit.¹

Este síndrome fue originalmente descrito por Alpers en 1931² y reconocido como un síndrome neurodegenerativo asociado a disfunción hepática en 1976,³ se caracteriza por la tríada clásica de epilepsia refractaria a tratamiento con componente focal, regresión del desarrollo psicomotor y hepatopatía.⁴ Los afectados suelen tener una primera etapa asintomática donde el desarrollo psicomotor suele ser normal, posteriormente se presentan la encefalopatía y hepatopatía, ambas progresivas.^{5,6} A pesar de que la mayoría de los casos suelen tener un inicio temprano, existen individuos que muestran inicio en la adolescencia o adultez temprana, aunque también suelen tener una progresión y degeneración más lenta.⁷

La epilepsia es el primer síntoma en 50% de los casos, pueden ser crisis focales simples, primarias generalizadas o mioclónica, en ocasiones se presentan *status epilepticus* y conforme progresa se vuelve más refractaria a tratamiento.⁸ Es común la presencia de epilepsia parcial continua (EPC) que se caracteriza por crisis motoras que involucran sólo una porción del cuerpo con movimientos clónicos constantes y repetitivos, continuos por horas o días, con o sin efectos en la consciencia. La EPC no siempre es evidente en electroencefalograma, el cual incluso puede ser normal.^{9,10} Es común la presencia de mioclonías y coreoatetosis que pueden ser difíciles de distinguir de epilepsia mioclónica o EPC.¹¹

La espasticidad, ataxia y neuropatía suelen ser síntomas universales, progresivos con variable inicio y evolución, de igual forma el deterioro cognitivo puede ser progresivo, variable y se caracterizara por somnolencia, pérdida de la concentración, pérdida del lenguaje, irritabilidad y alteración en la respuesta emocional. El daño hepático es variable y, en algunos casos, súbito, puede iniciar muy temprano en el desarrollo de la condición o no ser evidente al momento de la muerte del afectado, se ha asociado al consumo de valproato de magnesio y al divalproato sódico.⁹

Interesantemente, en el presente trabajo presentamos un caso clínico de una probando mexicana con

características de SAH, lo cual es sumamente raro en nuestra población.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de seis años y seis meses de edad, originaria de Pacho Viejo, Coatepec, en el estado de Veracruz, no cuenta con seguridad social, la familia está formada por cuatro integrantes, con ingresos mensuales aproximados de \$2,660 pesos mexicanos. Se canalizó al Centro de Rehabilitación e Inclusión Social de Veracruz con diagnósticos de epilepsia focal con movimientos clónicos de miembros inferiores y alteración de la consciencia. La probando es producto de la gesta de padres sanos, no consanguíneos, única gesta de la pareja, nacida por cesárea a término, sin aparentes complicaciones o factores de riesgo para daño neurológico, somatometría adecuada.

Presentó desarrollo psicomotor adecuado hasta los cuatro años, cuando se observó aparente pérdida de fuerza en miembros inferiores de inicio insidioso y presencia de dolor, así como movimientos mioclónicos en ambas extremidades. Presentó deterioro cognitivo, notado por lenguaje incoherente, agresividad y comportamiento social inadecuado, comenzó a notar deformidad en ambos pies, a la edad de seis años perdió la capacidad de realizar marcha (*Figura 1*). Ha presentado tres eventos de crisis convulsivas tónico clónicas asociadas a la presencia de fiebre de origen infeccioso.

Actualmente se encuentra escolarizada con dificultad en su aprendizaje, presentando rabieta



Figura 1: Pie izquierdo en equino fotografiado a los seis años y seis meses de edad.

frecuentes, no logra alimentarse sin apoyo, lenguaje a nivel de oraciones, en ocasiones fuera de contexto, con omisión y sustitución de fonemas, habla inteligible por ser lenta y con alteración en su articulación, con actitud desinhibida e impulsiva, dificultad para tragar especialmente sólidos con atragantamientos frecuentes.

Mostró dificultad en tareas de razonamiento verbal, bajo desempeño en memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, debido a su baja capacidad de atención sostenida y selectiva.

La somatometría fue adecuada para edad y sexo, sin dismorfias, movimientos oculares sin alteraciones, disartría flácida, adecuado control de cuello, no presentó control de tronco, no realiza marcha, ligera espasticidad de predominio en miembros inferiores, reflejos normales, sin presencia de reflejos patológicos, temblor de intención en miembros superiores así como disimetrías, movimientos mioclónicos espontáneos, incontrolables en miembros inferiores y presencia de deformación en equino de ambos pies, sensibilidad sin alteraciones. En evaluaciones posteriores se observó deterioro cognitivo y aumento de los movimientos mioclónicos y espasticidad.

El electroencefalograma mostró múltiples descargas epilépticas, pruebas de función hepática con bilirrubina directa 1.69 mg/dL, sin elevación de enzimas de escape, ácido láctico sérico 20 mg/dL, imagen de resonancia magnética sin alteraciones, tamiz metabólico ampliado normal.

Ante este panorama, se realizó un análisis de secuencia, deleciones y duplicaciones mediante un panel multigen dirigido a genes nucleares de enfermedades mitocondriales y leucodistrofias, en donde se reportó la presencia de una variante en *POLG* (c.1433+1G>A) en estado heterocigoto, mediante análisis *in silico* se determinó que este cambio puede alterar el proceso correcto de corte y empalme en la maduración del RNAm, por lo que se considera que provoca un efecto deletéreo.

DISCUSIÓN

Con respecto a la variante observada, ésta afecta el sitio donante de empalme en el intrón 7, por lo que es esperado que altere la maduración del RNAm, canónicamente se considera que las variantes en los sitios donadores o receptores de empalme llevan a una pérdida de la función en el producto proteico, lo que es patogénico en el caso de *POLG*.^{12,13} De igual forma esta variante ya ha sido asociada a un caso

de síndrome de AHS, el cual también presentó otra variante patogénica en trans.¹⁴

En este caso la probando es originaria de una comunidad rural con 4,829 habitantes,¹⁵ por lo que se puede considerar endogámica, lo que es un factor de riesgo para condiciones y enfermedades recesivas; sin embargo, al no encontrar alguna variante en estado homocigoto no se considera de relevancia para el caso actual.

Resalta la instalación insidiosa y progresiva de debilidad muscular, movimientos clónicos en miembros inferiores secundarios a epilepsia focal, ataxia y deterioro cognitivo, así como los datos sugerentes de falla hepática y la elevación del ácido láctico, los cuales son datos que encajan clínicamente con SAH, aunque es necesario evidenciar la presencia de dos variantes patogénicas bialélicas para establecer el diagnóstico de certeza.⁹

El Alpers-Huttenlocher (SAH) forma parte de los síndromes de depleción de DNAm, suelen afectar más comúnmente músculo e hígado; sin embargo, pueden afectar al cerebro, corazón y riñón, son autosómico-recesivos y pueden provocar un fenotipo similar al observado en este caso, como es la coexistencia de disfunción hepática y alteraciones neurológicas, conocido como tipo hepatocerebral. Hasta el momento se han relacionado más de 15 genes a síndromes de depleción de DNAm (*TK2*, *SUCLA2*, *SUCLG1*, *RRM2B*, *DGUOK*, *TYMP*, *MPV17*, *TFAM*, *FBXL4*, *OPA1*, *ABAT*, *AGK*, *MGME1*, *SLC25A4*, *POLG* y *TWNK*) los cuales fueron analizados mediante el estudio molecular, sin presentar variantes de significado incierto o patogénico, a excepción de la mencionada en *POLG*.⁹

La oftalmoplejía externa progresiva es la única condición asociada a *POLG* que puede tener herencia autosómica dominante, y se caracteriza por la presencia de debilidad en los músculos extraoculares de inicio en la edad adulta, acompañado de miopatía generalizada, hipoacusia sensorineural, ataxia, neuropatía axonal, cataratas y parkinsonismo, el diagnóstico de ésta se corrobora con la presencia de una variante patogénica heterocigota en *POLG*.¹⁶ En este caso las características clínicas no son compatibles con la probando, por lo que no es posible interpretar el cuadro clínico y el estudio molecular como diagnóstico de oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante relacionada a *POLG*.

La deficiencia del complejo mitocondrial IV debida a alteraciones en genes nucleares puede asociarse a encefalopatía y falla hepática, en este caso fueron analizados la mayoría de los genes asociados, sin

encontrar variantes de significado incierto o patogénico. Cabe resaltar que no fueron analizados COX4I1, COX6A2, PET117, COX5A, ni COXFA4, genes asociados a deficiencia de complejo mitocondrial IV tipo 17, 18, 19, 20 y 21 respectivamente, de los cuales sólo se ha descrito hepatopatía en el tipo 20, asociada al gen COX5A, cuyo fenotipo es de inicio más temprano y letal a los pocos meses de vida, por lo que no es compatible con el caso en discusión.¹⁷⁻¹⁹

El síndrome de Leigh es una condición con una amplia heterogeneidad genética, que se caracteriza por la presencia de retraso y/o regresión del desarrollo psicomotor, distonía y ataxia, que puede asociarse a falla hepática y se caracteriza por la presencia de lesiones hiperintensas en secuencia T2 mediante imagen de resonancia magnética; sin embargo, no se presentó ninguna alteración en IRM compatible con síndrome de Leigh.²⁰

Por otro lado, en un estudio de 2,697 individuos con fenotipo compatible con trastornos asociados a *POLG*, 156 presentaron características de un fenotipo recesivo y se evidenció sólo una variante patogénica en *POLG*, por lo que los autores proponen la existencia de una segunda variante patogénica no detectada por la metodología usada, como pueden ser mutaciones en el promotor, regiones intrónicas profundas, inversiones, alteraciones en la regulación epigenética o posible herencia digénica.¹⁴

Existen casos de oftalmoplejía externa progresiva debidos a herencia digénica de *POLG* con *TWINK* y con *SLC25A4* (también llamado *ANT1*) por lo que ante la presencia de sólo una variante patogénica en *POLG* se recomienda el análisis de secuencia de *TWINK* y otros genes causantes de síndromes por depleción de ADN mitocondrial, si es que clínicamente se sospecha de alguna condición recesiva asociada a *POLG* para descartar herencia digénica.^{9,14,21,22} En este caso fueron secuenciados: *TK2*, *SUCLA2*, *SUCLG1*, *RRM2B*, *DGUOK*, *TYMP*, *MPV17*, *TFAM*, *FBXL4*, *OPA1*, *ABAT*, *AGK*, *MGME1*, *SLC25A4* y *TWINK*, en ninguno de ellos se encontraron variantes patogénicas o de significado incierto, por lo que se descartada la presencia de una herencia digénica por *POLG* y algún otro gen actualmente asociado al mismo fenotipo. Por lo que no se puede descartar la herencia digénica con otro gen aún no asociado a este fenotipo o a este mecanismo.

El análisis cuantitativo de ADNmit está indicado en este caso, ya que de existir datos de depleción en ADNmit reforzaría la sospecha de SAH; sin embargo, la falta de alteraciones no lo descartaría, ya que se recomienda realizar secuenciación de *POLG* incluso

en ausencia de alteraciones en el DNA mitocondrial, por no ser un dato no obligatorio para establecer el diagnóstico.¹⁴

Consideramos en este caso el diagnóstico de SAH a pesar de que sólo una variante patogénica en *POLG* pudo ser detectada mediante el estudio molecular, no es posible descartar la presencia de variantes patogénicas en el promotor o en regiones intrónicas profundas, así como alteraciones epigenéticas o inversiones. Es recomendable realizar un análisis de las regiones no estudiadas, en este caso en búsqueda de otra variante patogénica en *POLG*, así como el análisis de secuenciación en los padres, aunque al no contar con seguridad social, ni con ningún otro patrocinio se vuelve una opción difícil de alcanzar a corto o mediano plazo. Este caso es muy especial, ya que engloba todas las características con la presencia de una mutación compatible con síndrome de Alpers, pero con una sola variante patogénica.

Hasta donde tenemos conocimiento, es el primer reporte de síndrome de Alpers en un individuo mexicano; por otro lado, la variante patogénica detectada no había sido descrita previamente en nuestra población, lo que lo hace ser un caso raro y de relevancia clínica para su estudio.

Referencias

1. Ropp PA, Copeland WC. Cloning and characterization of the human mitochondrial DNA polymerase, DNA polymerase gamma. *Genomics*. 1996; 36 (3): 449-458.
2. Alpers B. Diffuse progressive degeneration of the gray matter of the cerebrum. *Arch NeurPsych*. 1931; 25 (3): 469-505.
3. Huttenlocher PR, Solitare GB, Adams G. Infantile diffuse cerebral degeneration with hepatic cirrhosis. *Arch Neurol*. 1976; 33 (3): 186-192.
4. Nguyen KV, Sharief FS, Chan SS, Copeland WC, Naviaux RK. Molecular diagnosis of Alpers syndrome. *J Hepatol*. 2006; 45 (1): 108-116.
5. Harding B, Alsanjari N, Smith S, Wiles C, Thrush D, Milles D et al. Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (Alpers' disease) presenting in young adults. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1995; 58 (3): 320-325.
6. Harding BN. Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (Alpers-Huttenlocher syndrome): a personal review. *J Child Neurol*. 1990; 5 (4): 273-287.
7. Wiltshire E, Davidzon G, DiMauro S, Akman HO, Sadleir L, Haas L et al. Juvenile Alpers disease. *Arch Neurol*. 2008; 65 (1): 121-124.

8. Saneto RP, Cohen BH, Copeland WC, Naviaux RK. Alpers-Huttenlocher syndrome. *Pediatr Neurol.* 2013; 48 (3): 167-178.
9. Cohen BH, Chinnery PF, Copeland WC. POLG-Related disorders. 2010. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26471/>
10. Worle H, Kohler B, Schlote W, Winkler P, Bastanier CK. Progressive cerebral degeneration of childhood with liver disease (Alpers Huttenlocher disease) with cytochrome oxidase deficiency presenting with *epilepsia partialis continua* as the first clinical manifestation. *Clin Neuropathol.* 1998; 17 (2): 63-68.
11. Horvath R, Hudson G, Ferrari G, Fütterer N, Ahola S, Lamantea E et al. Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase gamma gene. *Brain.* 2006; 129(Pt 7): 1674-1684.
12. ncbi.nlm.nih.gov. 2022. VCV000280017.9 - ClinVar - NCBI. [On line] [Accessed 23 August 2022] Available in: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/280017/?oq=280017&m=NM_002693.3\(POLG\):c.1433%201G%3EA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/280017/?oq=280017&m=NM_002693.3(POLG):c.1433%201G%3EA)
13. Baralle D, Baralle M. Splicing in action: assessing disease causing sequence changes. *J Med Genet.* 2005; 42 (10): 737-748.
14. Tang S, Wang J, Lee NC, Milone M, Halberg MC, Schmitt ES et al. Mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: an ever expanding molecular and clinical spectrum. *J Med Genet.* 2011; 48 (10): 669-681.
15. inegi.org.mx. 2022. [online] [Accessed 25 August 2022] Available in: https://www.inegi.org.mx/contenidos/productos/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/nueva_estruc/702825198039.pdf
16. Van Goethem G, Dermaut B, Lofgren A, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet.* 2001; 28 (3): 211-212.
17. omim.org. 2022. Phenotypic series - PS220110 - OMIM. [Accessed 25 August 2022] Available in: <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS220110>
18. Von Kleist-Retzow J, Cormier-Daire V, de Lonlay P, Parfait B, Chretien D, Rustin P et al. A high rate (20%–30%) of parental consanguinity in cytochrome-oxidase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1998; 63 (2): 428-435.
19. Baertling F, Al-Murshedi F, Sánchez-Caballero L, Al-Senaidi K, Joshi NP, Venselaar H et al. Mutation in mitochondrial complex IV subunit COX5A causes pulmonary arterial hypertension, lactic acidemia, and failure to thrive. *Hum Mutat.* 2017; 38 (6): 692-703.
20. Lake NJ, Compton AG, Rahman S, Thorburn DR. Leigh syndrome: one disorder, more than 75 monogenic causes. *Ann Neurol.* 2016; 79 (2): 190-203.
21. Van Goethem G, Lofgren A, Dermaut B, Ceuterick C, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Digenic progressive external ophthalmoplegia in a sporadic patient: recessive mutations in POLG and C10orf2/Twinkle. *Hum Mutat.* 2003; 22 (2): 175-176.
22. Da Pozzo P, Rubegni A, Rufa A, Cardaioli E, Taglia I, Gallus GN, Malandrini A, Federico A. Sporadic PEO caused by a novel POLG variation and a Twinkle mutation: digenic inheritance? *Neurol Sci.* 2015; 36 (9): 1713-1715.

El papel de la actividad física en la depresión en pacientes con enfermedad de Parkinson

The role of physical activity on depression in patients with Parkinson's disease

Hernán Cortés,* Patricia Selene Contreras-Tovar,† Martín Rojas-Márquez,§
 Norberto Leyva-García,* Rodrigo Giménez-Carrillo,*
 Benjamín Florán,¶ Gerardo Leyva-Gómez||

Palabras clave:

enfermedad de Parkinson,
 depresión, actividad física,
 salud mental, ganglios basales.

Keywords:

parkinson's disease, depression,
 physical activity, mental
 health, basal ganglia.

Resumen

La depresión se presenta muy frecuentemente en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), afectando a aproximadamente 50% de ellos. En la actualidad, el tratamiento de este trastorno se basa en la administración de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Sin embargo, estos fármacos a menudo pueden llevar a numerosos efectos colaterales que deterioran la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, es necesario identificar otros tratamientos eficaces y seguros. Existe evidencia de que la práctica de ejercicios físicos reduce la inflamación, mejora el flujo sanguíneo cerebral, aumenta la producción de factores neurotróficos e incrementa el volumen de áreas cerebrales relacionadas con la memoria y la función cognitiva, mejorando el estado de ánimo y algunos aspectos mentales; lo cual puede contrarrestar las alteraciones cerebrales asociadas a trastornos neurodegenerativos y depresión. Bajo esta premisa, se han realizado algunos estudios para determinar si dichos ejercicios pueden mejorar la salud mental en personas con EP. Particularmente, algunas investigaciones han propuesto ejercicios de resistencia, ejercicios aeróbicos, yoga, baile, enfoques basados en realidad virtual y ejercicios llevados a cabo a través de videojuegos para aminorar los niveles de depresión en dichos pacientes. Por lo tanto, cada vez hay más evidencias que respaldan la utilidad de realizar ejercicios físicos para el tratamiento de la depresión en estos pacientes. El objetivo del presente artículo es presentar evidencia en la literatura internacional para resaltar el potencial terapéutico de efectuar actividad física en el manejo de la depresión en pacientes con EP.

Abstract

Depression frequently occurs in patients with Parkinson's disease (PD), affecting approximately 50%. Currently, the treatment of this disorder is based on the administration of selective serotonin reuptake inhibitors. However, these drugs can often lead to numerous side effects that impair patients' quality of life. Therefore, it is necessary to identify other effective and safe treatments. There is evidence that practicing physical exercises reduces inflammation, improves cerebral blood flow, increases the production of neurotrophic factors, and increases the volume of brain areas related to memory and cognitive function, improving mood and some mental aspects. Therefore, physical activity can counteract brain alterations associated with neurodegenerative disorders and depression. In this regard, some studies have been conducted to determine whether such exercises can improve mental health in people with PD. In particular, some research groups have proposed resistance training, aerobic exercises, yoga, dance, virtual reality-based approaches, and

* Laboratorio de Medicina Genómica, Servicio de Genómica, Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra», Ciudad de México, México.

† Residente de Medicina Interna, Hospital General Regional de Orizaba No. 1. Orizaba, Veracruz, México.

§ Hospital Psiquiátrico Infantil «Dr. Juan N. Navarro», Secretaría de Salud. Ciudad de México, México.

¶ Departamento de Fisiología y Neurociencias, CINVESTAV-IPN. Ciudad de México, México.

|| Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Hernán Cortés

E-mail: hcortes@inr.gob.mx / hcortes_c@hotmail.com



Citar como: Cortés H, Contreras-Tovar PS, Rojas-Márquez M, Leyva-García N, Giménez-Carrillo R, Florán B et al. El papel de la actividad física en la depresión en pacientes con enfermedad de Parkinson. Invest Discapacidad. 2022; 8 (3): 115-123. <https://dx.doi.org/10.35366/107512>



Recibido: 4 de Abril de 2022
Aceptado: 22 de Mayo de 2022

exergames to reduce depression levels in these patients. Therefore, there is increasing evidence supporting the usefulness of performing physical exercises to treat depression in these patients. This article aims to highlight the therapeutic potential of performing physical activity in managing depression in patients with PD.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente alrededor del mundo.¹ Esta enfermedad afecta aproximadamente a 1% de las personas mayores de 65 años, lo cual pone de manifiesto su alta prevalencia en adultos mayores.²

La EP se produce por la degeneración progresiva e irreversible de las neuronas de la sustancia nigra pars compacta, lo cual conduce a una depleción en los contenidos de dopamina dentro del circuito de los ganglios basales y otros núcleos cerebrales que reciben proyecciones dopaminérgicas (*Figura 1*).³ Este déficit de dopamina ocasiona una serie de manifestaciones clínicas motoras y no motoras que deterioran significativamente la calidad de vida de los pacientes.⁴ En ese sentido, históricamente las complicaciones no motoras han recibido menos atención que las alteraciones del movimiento en los pacientes con EP, particularmente aquellas complicaciones relacionadas con la salud mental.

Las principales complicaciones motoras son bradicinesia, rigidez muscular, temblor en reposo e inestabilidad postural. Mientras que las complicaciones no motoras más frecuentes son fatiga, deterioro cognitivo, ansiedad y depresión.³ De manera interesante, la depresión es el síntoma no motor más común en pacientes con EP, afectando a aproximadamente a 50% de ellos.⁵ La depresión es un trastorno mental caracterizado por la presencia de tristeza constante, culpa, anhedonia, alteraciones del sueño y apetito, poca energía y poca capacidad de concentración. Este trastorno afecta negativamente la calidad de vida y el bienestar de los pacientes, ya que deteriora aún más la función física y dificulta realizar las actividades de la vida diaria, contribuyendo a una mayor tasa de mortalidad. Notablemente, a pesar de que la depresión puede ser altamente discapacitante, los pacientes no reciben tratamiento en la mayoría de los casos.

En este contexto, actualmente el tratamiento de la depresión en pacientes con EP se basa en la administración de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs).⁶ Sin embargo, este tratamiento a menudo puede llevar a efectos colaterales como dolor de cabeza, náuseas, fatiga,

constipación, incremento en la fatiga y el temblor, entre otros.⁷ Además, no hay evidencias concluyentes que respalden la eficacia de ISRSs para tratar la depresión en pacientes con EP, incluso algunos estudios sugieren que no son más efectivos que placebos en dichos pacientes.⁸ Por lo tanto, es necesario identificar otros tratamientos eficaces y seguros.

En ese orden de ideas, la práctica regular de ejercicios físicos disminuye la presión arterial y el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares; además de reducir los niveles de colesterol y triglicéridos. De igual manera, las personas que se ejercitan regularmente exhiben un mayor volumen en áreas cerebrales relacionadas con la memoria y la función cognitiva, lo cual podría ser útil en trastornos como la depresión.

En ese sentido, cada vez hay más evidencias que respaldan la utilidad de realizar ejercicios físicos para el tratamiento de la depresión en pacientes con EP. Particularmente, algunas investigaciones han propuesto ejercicios de resistencia, ejercicios aeróbicos y la combinación de éstos para aminorar los índices de depresión en dichos pacientes.⁹⁻¹² Incluso, en algunos casos, se han propuesto intervenciones con regímenes específicos. De igual manera, otros estudios han explorado los efectos benéficos de programas de ejercicios menos convencionales como yoga, tai chi y baile.¹³⁻¹⁵ De manera más reciente, se han propuesto enfoques basados en realidad virtual, realidad aumentada y ejercicios llevados a cabo a través de videojuegos.^{16,17}

El objetivo del presente artículo es resaltar el potencial terapéutico de efectuar actividad física en el manejo de la depresión en pacientes con EP.

BÚSQUEDA DETALLADA EN LA LITERATURA

Con el objetivo de recopilar la información disponible, realizamos una búsqueda minuciosa en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando los términos de búsqueda «physical activity», «physical exercise», «Parkinson's disease» y «depression». Además, combinamos estas palabras clave por medio de los operadores booleanos «and» y «+» para obtener resultados más específicos. Consideramos artículos potencialmente relevantes publicados entre enero de 2000 y marzo de 2022.

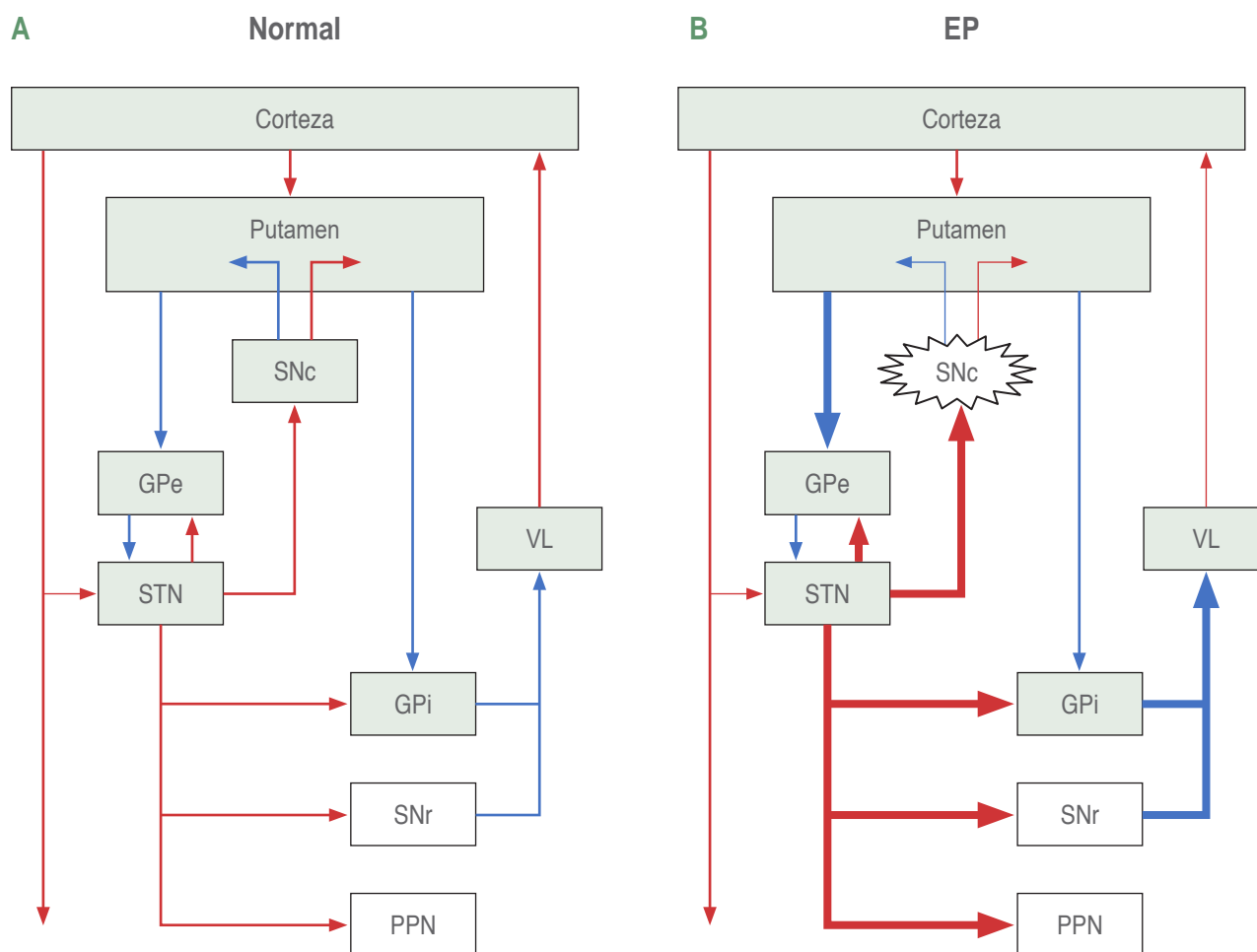


Figura 1: Modelo funcional de los ganglios basales. En (A) se muestra la actividad de los núcleos que conforman los ganglios basales en una condición normal. En (B) se ilustra la actividad de dichos núcleos en pacientes con EP. Como se representa en la figura, la pérdida de las neuronas dopaminérgicas ocasiona un desbalance en el funcionamiento de todo el circuito de los ganglios basales, lo cual lleva a las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Las flechas azules indican proyecciones excitatorias, mientras que las rojas denotan proyecciones inhibitorias. El grosor de las flechas indica el grado de actividad neuronal. Inagen en coor en: <https://dx.doi.org/00.00000/00000> EP = enfermedad de Parkinson. GPe = globo pálido externo. GPi = globo pálido interno. SNc = substancia nigra pars compacta. STN = núcleo subtalámico. SNr = Substancia nigra pars reticulata. PPN = núcleo pedúnculo pontino. VL = núcleo ventral lateral del tálamo.

Incluimos estudios en los cuales se analizaron pacientes diagnosticados con EP, divididos en dos grupos: intervención (pacientes que realizaron actividad física) y control (aquellos que no realizaron actividad física). Además, tomamos en cuenta solamente estudios controlados aleatorizados que exploraron el efecto de las intervenciones sobre los niveles de depresión. Las escalas que sirvieron como indicadores de depresión fueron el Inventario de Depresión de Beck (BDI: Beck Depression Inventory), la Escala de Valoración de Depresión de Hamilton (HAMD: Hamil-

ton Depression Rating Scale), la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D: Center for Epidemiological Survey Depression Scale), la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale), el Inventario Rápido de Autoinforme de Sintomatología Depresiva (QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptomatology; Self-Report), la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), la Escala de Autoevaluación de Depresión (SDS: Self-Rating Depression Scale)

y la Escala de Depresión Geriátrica (GDS: Geriatric Depression Scale).

Por otra parte, excluimos artículos duplicados, comentarios, reportes de un solo caso y de congresos. Además, descartamos reportes de experimentos con animales y estudios que combinaron ejercicio físico con otras intervenciones complementarias (a menos que el grupo control recibiera la misma intervención adicional). De esta manera, al final seleccionamos 14 estudios controlados aleatorizados que fueron incluidos en este artículo de revisión. Las principales características de dichos estudios se muestran en la *Tabla 1*.

REALIZAR ACTIVIDAD FÍSICA PUEDE REDUCIR LA DEPRESIÓN EN PACIENTES CON EP

Existe evidencia de que la práctica de ejercicios aeróbicos mejora el estado de ánimo y algunos aspectos cognitivos en adultos mayores. Bajo esta premisa, se han realizado algunos estudios para determinar si dichos ejercicios pueden mejorar la salud mental en personas con EP.^{18,19} En primer término, Altmann y su grupo¹⁸ enrolaron 30 pacientes con EP, en los cuales evaluaron los síntomas de depresión antes y después de un programa de ejercicio aeróbico que consistió en pedalear en una bicicleta fija usando una resistencia mínima elegida por cada paciente. El programa fue implementado en tres sesiones de ejercicio por semana durante 16 semanas (20 minutos por sesión las primeras dos semanas y posteriormente 45 minutos por sesión). Sus resultados mostraron una diferencia significativa en los niveles de depresión con respecto al grupo control. Estos hallazgos fueron respaldados por otro grupo de investigación en un reporte posterior, donde se utilizó exactamente el mismo ejercicio y se mantuvo baja la frecuencia cardiaca de los pacientes.¹⁹ Dicho estudio analizó 37 pacientes (experimental = 22; controles = 15), en donde el grupo experimental se ejercitó tres veces por semana durante 28 semanas. La similitud de los hallazgos sugiere que este ejercicio aeróbico puede ser una intervención viable para aminsonar los síntomas de depresión en pacientes con EP.

Por otra parte, en un estudio pionero, Schmitz-Hübsch y colaboradores²⁰ exploraron el efecto de Qigong (un tipo de meditación y ejercicio tradicional chino para mejorar la fuerza muscular, la flexibilidad y el equilibrio) sobre los síntomas no motores en 56 pacientes con EP y depresión. Los participantes fueron asignados aleatoriamente al grupo de intervención (n = 32) y al grupo control (n = 24). El grupo experimental realizó los ejercicios durante 90 minutos/semana

durante ocho semanas, seguido por una pausa de ocho semanas y otro periodo de ocho semanas de ejercicios. De acuerdo con los resultados, este tipo de terapia física disminuyó los puntajes de depresión medidos por la escala MADRS después de seis meses. Un estudio similar realizado en 32 pacientes mostró resultados semejantes, lo cual sugiere que la práctica de esta disciplina física puede ser útil para tratar la depresión en estos pacientes.²¹

Por otra parte, el yoga es una disciplina que consiste en ejecutar diversas posturas físicas, así como ejercicios de respiración y meditación que reducen el estrés y mejoran el estado de salud general. Por lo tanto, un estudio evaluó la efectividad del yoga sobre algunas manifestaciones clínicas y la calidad de vida en 13 pacientes con EP y depresión.²² La terapia física consistió en dos sesiones de 60 minutos por semana durante 12 semanas. Los participantes fueron evaluados al inicio de la intervención, así como a las 6 y 12 semanas. Los resultados mostraron que esta terapia redujo algunos de los síntomas de la enfermedad. De manera particular, la escala GDS indicó una mejoría notable en los índices de depresión. La utilidad del yoga en los pacientes con EP que cursan con depresión fue corroborada por un estudio posterior que utilizó un programa de ejercicios con idéntico número y duración de sesiones en 20 pacientes.²³ Adicionalmente, los investigadores recopilaron datos que indicaron alta aceptabilidad y adherencia al programa. Dado que los resultados de ambos estudios fueron muy consistentes, en términos de la mejora en los síntomas de depresión, es factible concluir que practicar yoga puede ser útil en el manejo de este trastorno mental en los pacientes con EP.

Es oportuno mencionar que conforme avanza la EP, los pacientes experimentan un declive en la fuerza y función muscular. Esto puede llevar a una disminución de la movilidad, un estilo de vida sedentario y aislamiento social, lo cual incrementaría el nivel de depresión.²⁴ En ese contexto, los ejercicios de resistencia incrementan la fuerza muscular, mejoran la eficiencia y autonomía funcional, mejoran la calidad de vida y reducen los síntomas de depresión de los pacientes con EP.⁹ Por ejemplo, la caminata nórdica es un deporte de resistencia que fortalece la musculatura e incrementa la coordinación en las extremidades, lo cual podría ser útil en el manejo de la EP. Bajo esta hipótesis, Cugusi²⁵ investigó los efectos de esta disciplina en 20 pacientes con EP (intervención = 10; control = 10). El entrenamiento fue implementado en dos sesiones por semana durante 12 semanas, y

Tabla 1: Características de los estudios incluidos en el presente artículo.

Referencia	País	Año	Edades	Escala de H y Y	n (H/M)	Duración de la enfermedad	Tipo de ejercicio (frecuencia y duración)	Escala de depresión	Tiempo de seguimiento (semanas)
9	Brasil	2019	66.7 ± 5.3	1-3	33 (no reportado)	No reportado	Entrenamiento de resistencia (2 sesiones de 30-40 minutos por semana durante 20 semanas)	HAMD	20
11	Taiwán	2021	65.1 ± 7.5	1-2	98 (56/42)	5.30 ± 3.90	Ejercicio aeróbico (3 sesiones de 15 minutos por semana durante 8 semanas)	GDS	8
12	Italia	2016	71.4 ± 8.1	1-3	17 (12/5)	11.00 ± 4.80	Ejercicio en caminadora (3 sesiones de 45 minutos por semana durante 4 semanas)	BDI	4
18	EUA	2016	64.6 ± 8.7	1-3	30 (no reportado)	No reportado	Ejercicio aeróbico (3 sesiones de 30-45 minutos por semana durante 16 semanas)	BDI	16
19	EUA	2018	58.9 ± 8.8	1-2	37 (24/13)	0.92 ± 0.90	Bicicleta estacionaria (3 sesiones de 30 minutos por semana durante 26 semanas)	HADS	26
20	Alemania	2006	63.8 ± 7.5	No reportado	56 (43/13)	5.80 ± 4.20	Qigong (1 sesión de 90 minutos por semana durante 8 semanas, seguido por una pausa de 8 semanas y otro periodo de 8 semanas de ejercicio)	MADRS	52
21	Corea	2018	65.0 ± 6.8	1-3	32 (17/15)	No reportado	Qigong (2 sesiones de 60 minutos por semana durante 8 semanas)	BDI	8
22	EUA	2015	66.9 ± 12.0	1-2	13 (8/5)	3.00 ± 0.40	Yoga (2 sesiones de 60 minutos por semana durante 12 semanas)	GDS	12
23	EUA	2018	63.0 ± 8.0	1-3	20 (no reportado)	4.80 ± 2.90	Yoga (2 sesiones de 60 minutos por semana durante 12 semanas)	BDI	26
25	Italia	2015	67.3 ± 7.8	1-3	20 (16/4)	7.00 ± 3.00	Caminata nórdica (2 sesiones de 60 minutos por semana durante 12 semanas)	BDI	12
26	Japón	2015	66.5 ± 10.4	2-4	46 (12/34)	7.00 ± 5.00	Baile (1 sesión de 60 minutos por semana durante 12 semanas)	SDS	12
27	Corea	2015	69.3 ± 3.1	No reportado	20 (10/10)	No reportado	Baile (5 sesiones de 30 minutos por semana durante 6 semanas)	BDI	6
28	Italia	2019	67.4 ± 6.1	1-3	20 (13/7)	4.70 ± 3.70	Baile folclórico (2 sesiones de 90 minutos por semana durante 12 semanas)	BDI	12
29	Hungría	2019	69.4 ± 4.5	2-3	74 (no reportado)	7.40 ± 2.00	Videojuegos de ejercicios (5 sesiones de 60 minutos por semana durante 5 semanas)	BDI	5

H y Y = escala de Hoehn and Yahr. H = hombres, M = mujeres. BDI = inventario de depresión de Beck. HADS = escala de ansiedad y depresión hospitalaria. HAMD = escala de valoración de depresión de Hamilton. SDS = escala de autoevaluación de depresión. GDS = escala de depresión geriátrica. MADRS = escala de depresión de Montgomery-Asberg.

los efectos de la intervención fueron analizados con distintas pruebas. Los síntomas depresivos fueron evaluados con la escala BDI-II. Después de 12 semanas de terapia física, los puntajes de dicha escala disminuyeron significativamente, indicando una disminución de la depresión en los pacientes.

Utilizando un abordaje menos convencional de ejercicio físico, un grupo de investigación japonés examinó los efectos de practicar baile sobre las alteraciones mentales en 46 pacientes con EP.²⁶ Los participantes asignados al grupo de intervención realizaron la actividad en dos sesiones de 60 minutos por semana durante 12 semanas y los resultados fueron comparados contra un grupo control antes y después de la terapia física. De acuerdo con los autores, la práctica de baile mejoró muchos de los parámetros examinados, incluyendo los síntomas depresivos (de acuerdo con la escala SDS). Interesantemente, otro grupo de investigación reportó hallazgos similares, aunque la duración de sus sesiones fue ligeramente diferente.²⁷ En este último estudio, los participantes realizaron 30 minutos de baile cinco veces por semana durante seis semanas. Es importante resaltar que parece ser que este tipo de terapia física basada en baile difiere de otros ejercicios físicos en los que es una experiencia multisensorial y representa una actividad placentera para los pacientes, lo cual genera mayor participación voluntaria y apego que otros ejercicios.²⁸ Por lo tanto, una mayor adherencia implicaría mejores resultados sobre la salud mental de los pacientes.

Finalmente, Tollar²⁹ llevó a cabo un estudio innovador en el que analizaron los efectos de utilizar videojuegos de ejercicios (exergames) sobre diversas manifestaciones clínicas en 74 pacientes con EP. Sus resultados fueron muy similares a los obtenidos con los programas de ejercicio aeróbico, de resistencia, de yoga y baile. Notablemente, este tipo de abordajes basados en exergames parecen generar una alta adherencia y tienen un alto potencial de estimulación desde el punto de vista de la rehabilitación cognitiva; por lo cual sería muy interesante realizar más estudios de este tipo para obtener más evidencias.

De manera general, los estudios arriba descritos respaldan la noción de que llevar a cabo actividad física de manera regular reduce los niveles de depresión y mejora la calidad de vida de los pacientes con EP. Además, ninguno de estos trabajos reportó eventos adversos que pudieran estar relacionados con los programas de ejercicio implementados. Finalmente, debido a que todos los artículos tomados en cuenta para esta revisión tuvieron una calidad metodológica

relativamente alta, es factible suponer que los hallazgos reportados sean concluyentes.

POSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN ANTIDEPRESIVA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

Se ha demostrado que el ejercicio físico puede influir en la degradación de proteínas, reducir la inflamación, optimizar el flujo sanguíneo cerebral e incrementar la producción de factores neurotróficos. Lo cual puede combatir a las alteraciones cerebrales relacionadas con el envejecimiento, los trastornos neurodegenerativos y la depresión.

En la actualidad, el manejo de la depresión en pacientes con EP es desafiante, ya que sus mecanismos fisiopatológicos no han sido entendidos en su totalidad. No obstante, hoy en día no se conoce con precisión la etiología de la depresión en dichos pacientes, algunos estudios sugieren que el desarrollo de dicho trastorno mental puede involucrar a varios factores relacionados con la fisiopatología de la EP:

1. Deterioro en la estructura cerebral; por ejemplo, cambios patológicos en el sistema límbico, particularmente por daño en las células hipocampales.³⁰
2. Alteraciones en la señalización de neurotransmisores que regulan los estados de ánimo como dopamina, noradrenalina y serotonina (los cuales se encuentran desregulados en pacientes con EP).³¹
3. Cambios en los niveles del factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), el cual juega un papel importante en la supervivencia neuronal y la plasticidad sináptica.³⁰
4. Factores psicosociales y la presencia de dolor y discapacidad funcional (que por sí solos pueden contribuir al desarrollo de depresión en cualquier persona, independientemente de la EP).³¹

Relevantemente, estos mecanismos que favorecen o inician la depresión pueden ser regulados por la práctica de actividad física, lo cual explicaría los beneficios observados en los estudios incluidos en el presente artículo (*Figura 2*).

Por ejemplo, se ha propuesto que el ejercicio físico puede aliviar la depresión a través de:

1. Preservar el volumen hipocampal cerebral y regenerar las neuronas hipocampales por medio de la reducción de receptores glucocorticoides.^{32,33}
2. Incrementar los niveles de la enzima triptófano hidroxilasa, promoviendo la síntesis de serotonina

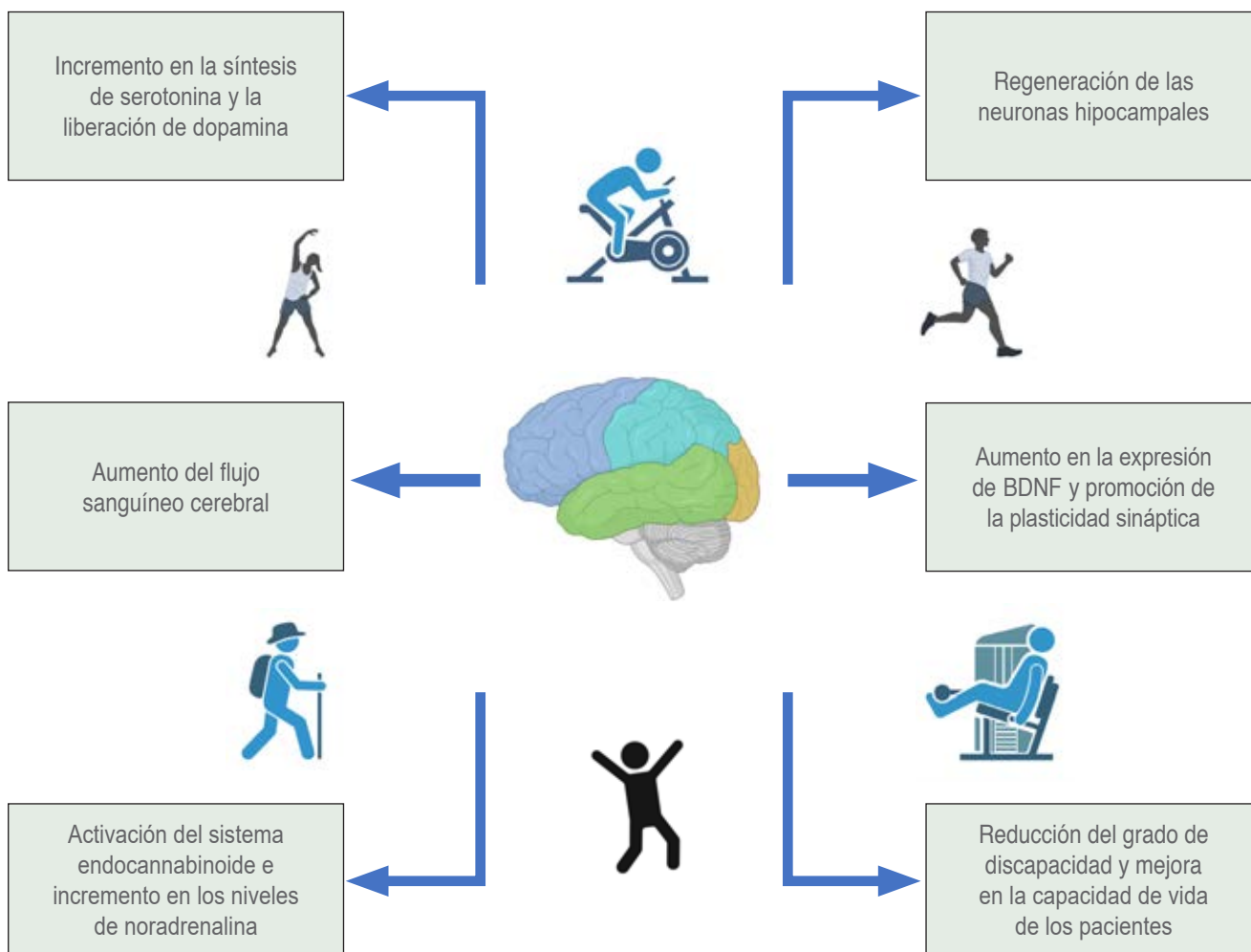


Figura 2: Efectos positivos de la actividad física en los pacientes con EP. Se ha sugerido que los pacientes con EP pueden desarrollar depresión por una combinación de factores que involucran daño a la estructura cerebral, cambios en los niveles de neurotransmisores, disminución de factores neurotróficos, factores psicosociales y discapacidad funcional. En la figura se ilustran los principales mecanismos por los cuales la práctica de ejercicios físicos disminuye los síntomas de depresión.

EP = enfermedad de Parkinson; BDNF = factor neurotrófico derivado de cerebro.

y la liberación de dopamina (lo que a su vez mejora el estado de ánimo de los pacientes).^{34,35}

3. Activación del sistema endocannabinoide, regulando la función del eje hipotalámico-pituitario-adrenal e incrementando los niveles de noradrenalina.³⁴
4. Aumento del flujo sanguíneo cerebral, disminuyendo el estrés oxidativo y la inflamación.³⁶
5. Incremento en la expresión de BDNF, disminuyendo la neurodegeneración y favoreciendo la plasticidad sináptica.³⁷
6. Reduce el grado de discapacidad e incrementa la calidad de vida de los pacientes con EP.⁹

CONCLUSIÓN

Los estudios controlados aleatorizados examinados en el presente trabajo demuestran que la actividad física reduce la depresión en pacientes con EP. Además, de acuerdo con nuestro análisis, es necesario realizar alguno de los ejercicios detallados en secciones previas por 45-90 minutos, 2-5 veces por semana, durante al menos 12 semanas, para disminuir de manera substancial los síntomas de depresión en dichos pacientes. De manera interesante, no encontramos evidencia que sugiera que alguna de las intervenciones o ejercicios

en particular produzcan mayor alivio de los síntomas depresivos que los otros. Sin embargo, es evidente que algunos programas de ejercicio pueden generar una participación más entusiasta, mayor apego y un menor porcentaje de abandono. Por lo tanto, los pacientes podrían obtener mayores beneficios si practican la actividad física de su preferencia.

Por otra parte, durante nuestro análisis detectamos algunas limitaciones. En primer lugar, debido a los criterios de inclusión y exclusión que establecimos inicialmente, fueron relativamente pocos los estudios controlados que consideramos elegibles para propósitos de esta revisión. En segundo lugar, en ninguno de estos trabajos se reportó el uso de fármacos anti-depresivos; por lo cual no pudimos juzgar la diferencia entre el uso y desuso de dichos medicamentos en pacientes que realizan actividad física. En tercer lugar, el número de pacientes reclutados en estos estudios fue relativamente bajo, ya que solamente en dos de ellos participaron más de 50 pacientes. Finalmente, en la mayoría de los reportes no se realizó un seguimiento de las mejoras postejercicio a mediano o largo plazo; por lo cual desconocemos la duración de dichos beneficios.

Por lo tanto, aunque la evidencia parece convincente, hay una necesidad urgente de más estudios controlados aleatorizados de alta calidad y con un mayor número de pacientes para validar estas conclusiones.

Referencias

- Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (12): 1257-1272.
- Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011; 26 (1): 51-58.
- Schapira AH V. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2009; 30 (1): 41-47.
- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2017; 3: 1-21.
- Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23 (2): 183-189.
- Pachana NA, Egan SJ, Laidlaw K, Dissanayaka N, Byrne GJ, Brockman S, et al. Clinical issues in the treatment of anxiety and depression in older adults with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28 (14): 1930-1934.
- Ryan M, Eatmon C V, Slevin JT. Drug treatment strategies for depression in Parkinson disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2019; 20 (11): 1351-1363.
- Skapinakis P, Bakola E, Salanti G, Lewis G, Kyritsis AP, Mavreas V. Efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol.* 2010; 10: 49.
- de Lima TA, Ferreira-Moraes R, Alves WMG da C, Alves TGG, Pimentel CP, Sousa EC, et al. Resistance training reduces depressive symptoms in elderly people with Parkinson disease: A controlled randomized study. *Scand J Med Sci Sports.* 2019; 29 (12): 1957-1967.
- Wu PL, Lee M, Huang TT. Effectiveness of physical activity on patients with depression and Parkinson's disease: A systematic review. *PLoS One.* 2017; 12 (7): e0181515.
- Wu PL, Lee M, Wu SL, Ho HH, Chang MH, Lin HS, et al. Effects of home-based exercise on motor, non-motor symptoms and health-related quality of life in Parkinson's disease patients: A randomized controlled trial. *Jpn J Nurs Sci.* 2021; e12418.
- Picelli A, Varalta V, Melotti C, Zatezalo V, Fonte C, Amato S, et al. Effects of treadmill training on cognitive and motor features of patients with mild to moderate Parkinson's disease: a pilot, single-blind, randomized controlled trial. *Funct Neurol.* 2016; 31 (1): 25-31.
- Ban M, Yue X, Dou P, Zhang P. The Effects of Yoga on Patients with Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Witt K, editor. *Behav Neurol.* 2021; 2021: 5582488.
- Wang L li, Sun C jie, Wang Y, Zhan T ting, Yuan J, Niu CY, et al. Effects of dance therapy on non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2022; 34 (6): 1201-1208.
- Song R, Grabowska W, Park M, Osypiuk K, Vergara-Diaz GP, Bonato P, et al. The impact of Tai Chi and Qigong mind-body exercises on motor and non-motor function and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 41: 3-13.
- Dockx K, Bekkers EM, Van den Bergh V, Ginis P, Rochester L, Hausdorff JM, et al. Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2016; 12 (12): CD010760.
- Marotta N, Demeco A, Indino A, de Scorpio G, Moggio L, Ammendolia A. Nintendo Wii(TM) versus Xbox Kinect(TM) for functional locomotion in people with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Disabil Rehabil.* 2022; 44 (3): 331-336.
- Altmann LJP, Stegemöller E, Hazamy AA, Wilson JP, Bowers D, Okun MS, et al. Aerobic Exercise Improves Mood, Cognition, and Language Function in

- Parkinson's Disease: Results of a Controlled Study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2016; 22 (9): 878-889.
19. van der Kolk NM, de Vries NM, Penko AL, van der Vlugt M, Mulder AA, Post B, et al. A remotely supervised home-based aerobic exercise programme is feasible for patients with Parkinson's disease: results of a small randomised feasibility trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018; 89 (9): 1003-1005.
 20. Schmitz-Hübsch T, Pyfer D, Kielwein K, Fimmers R, Klockgether T, Wüllner U. Qigong exercise for the symptoms of Parkinson's disease: A randomized, controlled pilot study. *Mov Disord.* 2006; 21 (4): 543-548.
 21. Lee HJ, Kim SY, Chae Y, Kim MY, Yin C, Jung WS, et al. Turo (Qi Dance) Program for Parkinson's Disease Patients: Randomized, Assessor Blind, Waiting-List Control, Partial Crossover Study. *EXPLORE.* 2018; 14 (3): 216-223.
 22. Sharma NK, Robbins K, Wagner K, Colgrove YM. A randomized controlled pilot study of the therapeutic effects of yoga in people with Parkinson's disease. *Int J Yoga.* 2015; 8 (1): 74-79.
 23. Cheung C, Bhimani R, Wyman JF, Konczak J, Zhang L, Mishra U, et al. Effects of yoga on oxidative stress, motor function, and non-motor symptoms in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial. *Pilot feasibility Stud.* 2018; 4: 162.
 24. Borrione P, Tranchita E, Sansone P, Parisi A. Effects of physical activity in Parkinson's disease: A new tool for rehabilitation. *World J Methodol.* 2014; 4 (3): 133-143.
 25. Cugusi L, Solla P, Serpe R, Carzedda T, Piras L, Oggianu M, et al. Effects of a Nordic Walking program on motor and non-motor symptoms, functional performance and body composition in patients with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation.* 2015; 37: 245-254.
 26. Hashimoto H, Takabatake S, Miyaguchi H, Nakanishi H, Naitou Y. Effects of dance on motor functions, cognitive functions, and mental symptoms of Parkinson's disease: a quasi-randomized pilot trial. *Complement Ther Med.* 2015; 23 (2): 210-9.
 27. Lee NY, Lee DK, Song HS. Effect of virtual reality dance exercise on the balance, activities of daily living, and depressive disorder status of Parkinson's disease patients. *J Phys Ther Sci.* 2015; 27 (1): 145-147.
 28. Solla P, Cugusi L, Bertoli M, Cereatti A, Della Croce U, Pani D, et al. Sardinian Folk Dance for Individuals with Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Pilot Trial. *J Altern Complement Med.* 2019; 25 (3): 305-316.
 29. Tollár J, Nagy F, Hortobágyi T. Vastly Different Exercise Programs Similarly Improve Parkinsonian Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *Gerontology.* 2019; 65 (2): 120-127.
 30. Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Goiny M, Martínez-Redondo V, et al. Skeletal muscle PGC-1 α 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell.* 2014; 159 (1): 33-45.
 31. Aarsland D, Pålhlhagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol.* 2011; 8 (1): 35-47.
 32. Berchtold NC, Kesslak JP, Cotman CW. Hippocampal brain-derived neurotrophic factor gene regulation by exercise and the medial septum. *J Neurosci Res.* 2002; 68 (5): 511-521.
 33. Schaeffer E, Roeben B, Granert O, Hanert A, Liepelt-Scarfone I, Leks E, et al. Effects of exergaming on hippocampal volume and brain-derived neurotrophic factor levels in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2022; 29 (2): 441-449.
 34. D'Ascola A, Bruschetta G, Zanghì G, Campo S, Medica P, Campana S, et al. Changes in plasma 5-HT levels and equine leukocyte SERT expression in response to treadmill exercise. *Res Vet Sci.* 2018; 118: 184-190.
 35. Basso JC, Suzuki WA. The Effects of Acute Exercise on Mood, Cognition, Neurophysiology, and Neurochemical Pathways: A Review. *Brain Plast.* 2017; 2: 127-52.
 36. Speelman AD, van de Warrenburg BP, van Nimwegen M, Petzinger GM, Munneke M, Bloem BR. How might physical activity benefit patients with Parkinson disease? *Nat Rev Neurol.* 2011; 7 (9): 528-534.
 37. Zoladz JA, Majerczak J, Zeligowska E, Mencil J, Jaskolski A, Jaskolska A, et al. Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients. *J Physiol Pharmacol an Off J Polish Physiol Soc.* 2014; 65 (3): 441-448.
- Conflicto de intereses:** los autores declaran que no tienen intereses económicos o relaciones personales conocidas que pudieran haber influido en el contenido de este artículo.

Zebrafish: modeling senescence in the context of disease and regeneration

Pez cebra: modelado de senescencia en el contexto de la enfermedad y la regeneración

Samantha Carrillo-Rosas,* Alfonso D Ríos-Pérez,* Cecilia Zampedri*

Keywords:

senescence,
disease modeling,
zebrafish, cancer,
neurodegeneration,
heart regeneration.

Palabras clave:

senescencia,
modelado de enfermedades,
pez cebra, cáncer,
neurodegeneración,
regeneración cardíaca.

Abstract

Cellular senescence is a natural biological process characterized by a permanent and irreversible state of cellular arrest, mitochondrial alteration, and secretion of senescence-associated phenotype (SASP) components. Several factors can induce senescence, including but not limited to DNA damage, oxidative stress, and neuroinflammation, these factors have also been linked to several disorders such as Alzheimer's, Parkinson's, cancer, among others. The increased presence of senescent cells among different diseases suggests the importance of senescence in the pathophysiology of a great number of disorders, thus the need for different models that could help deepen our understanding of the molecular mechanisms of senescence, identify possible targets for therapeutic interventions, and arising challenges. In addition to in vitro models, most senescent research has come from classical model species, i.e., mouse (*Mus musculus*) and rat (*Rattus norvegicus*). However, senescence is highly conserved; different studies have shown that senescent cells seem to accumulate in all vertebrate organisms and that several associated genes show similar expression patterns, opening the door to new vertebrate models. The zebrafish has become a strong emerging model for different diseases, such as cancer, inflammation, neurodegeneration, among others; it shares multiple advantages with classical models, such as well-established genome editing tools and a fully sequenced genome. Additionally, zebrafish exhibit multiple advantages, including high fecundity for robust statistical analysis, external fertilization, and optical transparency that enables powerful imaging capabilities and makes it a versatile model for experimental manipulation and structural visualization. Here we present the zebrafish as a model that can contribute significantly to our understanding of the processes involved in senescence and age-related diseases.

Resumen

*La senescencia celular es un proceso biológico natural caracterizado por un estado permanente e irreversible de arresto celular, alteraciones mitocondriales y secreción de componentes del fenotipo asociado a la senescencia (SASP). Varios factores pueden inducir la senescencia, incluidos el daño al ADN, estrés oxidante y neuroinflamación; estos factores también se han relacionado con varios trastornos como el Alzheimer, el Parkinson, el cáncer, entre otros. La mayor presencia de células senescentes entre diferentes enfermedades sugiere la importancia de la senescencia en la fisiopatología de un gran número de trastornos, por lo tanto, la necesidad de diferentes modelos que podrían ayudar a profundizar nuestra comprensión de los mecanismos moleculares de la senescencia, identificar posibles objetivos para intervenciones terapéuticas y los desafíos que surgen. Además de los modelos in vitro, la mayoría de las investigaciones senescentes provienen de especies modelo clásicas, es decir, ratón (*Mus musculus*) y rata (*Rattus norvegicus*). Sin embargo, la senescencia está muy conservada;*

* Multidisciplinary Zebrafish Laboratory, Department of Bioengineering, School of Engineering and Sciences, Tecnológico de Monterrey, Mexico City Campus, Mexico City, Mexico.



How to cite: Carrillo-Rosas S, Ríos-Pérez AD, Zampedri C. Zebrafish: modeling senescence in the context of disease and regeneration. Invest Discapacidad. 2022; 8 (3): 124-131. <https://dx.doi.org/10.35366/107513>



Correspondence:**Cecilia Zampedri, MD****E-mail:** cecilia.zampedri@tec.mx

Received: May 24, 2022

Accepted: July 05, 2022

diferentes estudios han demostrado que las células senescentes parecen acumularse en todos los organismos vertebrados y que varios genes asociados muestran patrones de expresión similares, abriendo la puerta a nuevos modelos vertebrados. El pez cebra se ha convertido en un fuerte modelo emergente para distintas enfermedades, como el cáncer, la inflamación, la neurodegeneración, entre otras; comparte múltiples ventajas con los modelos clásicos, como herramientas de edición de genomas bien establecidas y un genoma completamente secuenciado. Además, el pez cebra exhibe múltiples ventajas, incluida una alta fecundidad para un análisis estadístico sólido, fertilización externa y transparencia óptica que permite potentes capacidades de imagen y lo convierte en un modelo versátil para la manipulación neuroexperimental y la visualización estructural. Aquí presentamos el pez cebra como un modelo que puede contribuir significativamente a nuestra comprensión de los procesos involucrados en la senescencia y las enfermedades relacionadas con la edad.

INTRODUCTION

The process of senescence was first described by Hayflick L, et al. (1961), when they reported that human fibroblasts cultured *in vitro* reached a state after a determined number of passages where the cells remained viable but lacked the capacity to divide any further.

Senescence has been described as a permanent cell-cycle arrest in response to oncogene induced DNA damage. In consequence, a senescent cell loss its proliferative potential and provokes a permanent arrest.¹⁻³

Additionally, multiple age-related conditions such as atherosclerosis, glaucoma, cataracts and type 2 diabetes present an increased number of senescent cells.^{4,5}

This process is highly conserved among vertebrates; different studies have shown that senescent cells seem to accumulate in all vertebrate organisms and that several associated genes show similar expression patterns in different tissues, including zebrafish.⁶

Zebrafish is a popular model for vertebrate development and genetic studies.⁷ Since the introduction of the zebrafish as a model in 1974 by George Streisinger,⁸ zebrafish has become the second most used vertebrate in research and an invaluable model for translational research.⁹ The reason for this popularity is the many advantages that this model has. The zebrafish genome is well curated by multiple databases, allowing the identification of zebrafish orthologs for most human genes. Approximately 72% of human genes have at least one ortholog in the zebrafish genome, with 84% of known human disease-causing genes having a zebrafish counterpart.¹⁰ Combined with numerous techniques that have been successfully adapted to this model has enable relatively straightforward reverse genetic manipulation of genes of interest generating a great number of models for

diseases of interest.^{11,12} Additionally, the zebrafish has high fecundity, rapid and external development, a small size and an optical clearance of the embryo. Altogether makes the zebrafish an excellent complementary model to the mouse.

SENESCENCE AND CANCER MICROENVIRONMENT

Different reports have demonstrated that accumulated senescent cells in our body are related to the progression of many types of cancer.¹³⁻¹⁶ We know that cellular senescence is necessary to prevent cell proliferation in an uncontrolled manner leading to cancer development through irreversible cell cycle arrest. However, accumulated senescent cells secrete a variety of proteins, such as inflammatory cytokines, chemokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. This phenomenon is called the senescence-associated secretory phenotype (SASP). Several SASP factors can reinforce the senescence program in an autocrine manner, influence the tissue microenvironment in a paracrine manner,^{17,18} and provoke immune surveillance of senescent cells, leading to the elimination of senescent cells by NK cells or macrophages recruited through SASP induction.¹⁹ Conversely, senescent cells in the tumor microenvironment (TME) showing the SASP help to promote tumor proliferation and metastasis in various types of cancer.²⁰

Cancer therapy, either ionizing radiation or chemotherapy, induces cellular senescence, the so-called therapy-induced senescence (TIS). Whether TIS is a pro or anti-tumorigenic process is currently an open question. TIS can be induced in immortal and transformed cancer cells by selected anticancer compounds or radiation, and accumulated data indicate that TIS may produce reduced toxicity-related side effects and increased tumor-specific immune

activity. But we also know that the senescent cells are metabolically active and secrete a collection of growth factors, cytokines, proteases, and matrix-remodeling proteins collectively defined as SASP. Through SASP, senescent cells modify their microenvironment and engage in a dynamic dialog with neighbor cells. Senescence of neoplastic cells, at least temporarily, reduces tumor expansion, but SASP of senescent cancer cells as well as SASP of senescent stromal cells in the tumor microenvironment may promote the growth of more aggressive cancer subclones.²¹ Cellular senescence in stromal cells is one of the reasons for therapeutic resistance in advanced cancer; therefore, it is an interesting phenomenon to address for finding effective cancer treatment strategies.²² Current research suggests that therapy-induced senescence (TIS) represents a novel functional target that may improve cancer therapy.

The comprehensive study of cancer using model organisms is one of the most interesting strategies in the search for better therapies and therapeutic targets. The zebrafish has become one of the favorite organisms since several of the genetic and molecular techniques developed in recent times can be applied to model whole diseases or discrete disease-related processes using this organism.

Zebrafish xenotransplantation represents a step forward in modeling the complexity of cancer tumors, and the involvement of a particular gene in each of the events that accompany cancer, as cells are implanted into a living organism in which many types of dynamic interactions can occur. In zebrafish, with all functional organs, tumors can engage in both local and systemic cell-cell interactions, shaping tumor progression. These interactions occur between tumor and host and vice versa, with long-distance communication, allowing recapitulation of cancer features such as cell migration, invasion, metastasis, angiogenesis, and immune evasion that are not possible to observe *in vitro*. Zebrafish cell xenotransplantation studies have the advantage of maintaining the effects of the microenvironment in cell communication and cancer progression, even when there are inter species differences.²³ When cancer cells are implanted, many different zebrafish cells are recruited to the tumor site following tumor instructions.^{24,25} Zebrafish xenotransplantation of cancer cells enabled the discovery of a new mechanism of metastatic niche formation, and the roles of macrophages in this process were described.²⁴ These latest findings suggest that the zebrafish xenotransplantation

model will facilitate the study of processes occurring around several cellular components of the tumor microenvironment such as stromal cells, endothelial cells, and mesenchymal stem cells that impact cancer progression, such as the induction of the secretory phenotype associated with cellular senescence during cancer.

Finally, drug sensitivity profiling of cancer cells using the zebrafish xenotransplantation model allows the assessment of pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicity and senescence-inducing activity in a whole living organism, and in a short time. *In vivo* testing has great advantages over *in vitro* assays. E.g., to produce *in vivo* phenotypes, compounds must be absorbed, reach targets, circumvent elimination, and cannot be too toxic, otherwise the animal will not survive. The complexity of *in vitro* models is given by the experience of the investigator, whereas in *in vivo* models, the complexity is built according to the dynamic instructions and signals of the tumor itself. Zebrafish xenotransplantation also allows *in vivo* evaluation at the single cell level of the cell autonomous and non-cell autonomous effects of a drug on the different hallmarks of cancer.²⁶

NERVOUS SYSTEM AND SENESCENCE

Different types of cells present in the Central and Peripheral Nervous Systems, exhibit tendencies towards senescence. In the central nervous system (CNS), neurons,²⁷⁻²⁹ microglia,³⁰⁻³² astrocytes,^{33,34} ependymal cells,^{35,36} and oligodendrocytes^{37,38} can become senescent. Additionally, despite its peripheral location, the retina i.e., the neural portion of the eye, is part of the CNS and its components such as photoreceptors, and retinal ganglion cell exhibit senescence as well.^{39,40} Furthermore, in the peripheral nervous system (PNS) satellite and Schwann cells can also become senescent.^{41,42}

Interestingly, many of these senescent cells have been observed in the context of neurodegenerative disorders.^{43,44} However, the causes for neuronal senescence in physiological or pathological conditions remain unclear since different factors may contribute to a cell experiencing a particular state of senescence for each pathological condition and each cell type. Therefore, a deep and detailed understanding of the different processes involved in neuronal senescence represents a critical step to understand our nervous system and to propose optimal therapeutic targets.

Neurodegenerative disorders and senescence.

Cellular senescence is characterized by multiple phenotypes including cell cycle arrest, SASP, mitochondrial dysfunction, telomeric and non-telomeric DNA damage, epigenetic modification, and morphological changes. These phenotypes present different alterations in the context of disease compared to normal aging that led to an earlier onset and aggravation of the disease.

For example, in Alzheimer's disease (AD), there is an increased release of proinflammatory cytokines and other SASP that enhances the pathology of amyloid and tau aggregates.⁴⁵ In Parkinson's disease (PD), as in other neurodegenerative disorders, neural inflammation plays a central role is believed to be result of an activated microglia and astrocytes leading to a dopaminergic loss. Additionally, analysis of expression in post-mortem PD samples have shown an increase of SASP markers.⁴⁶ In multiple sclerosis (MS) mouse models as well as patient samples have shown an increase of senescent cells with activated SASP.⁴⁷ Showing that senescent cells play an important role in the pathogenesis of different neurodegenerative disorders and thus the need of more research in different context.

Zebrafish neurodegenerative models. Different anatomical structures, cellular morphology and function, organization, and molecular pathways present in the human CNS have found a true homolog in the zebrafish, making it a powerful model for neurological research.^{48,49} The study of embryonic, larval, and adult zebrafish has increased our understanding of brain development, function, and dysfunction.⁵⁰⁻⁵² Furthermore, zebrafish has become a complementary model for evaluating the toxicity of different molecules and drug candidates in a high-throughput manner, making it a good model for screening new drugs to find effective therapies for multiple neurodegenerative disorders.⁵³

The zebrafish CNS is divided into the fore-, mid-, and hindbrain. The forebrain is the most anterior part of the brain and contains the telencephalon, diencephalon and hypothalamus, these structures have been studied in the context of age-associated disorders and senescence.⁵⁴⁻⁵⁶ The midbrain includes different regions like the optic tectum and midbrain tegmentum key for visual processing and movement coordination, respectively.^{57,58} The hindbrain is the posterior part of the brain and houses the cerebellum an important region that integrates sensory inputs and has a key role in different motor programs.⁵⁹ Due to the important

role of the cerebellum, it has been widely studied in the context of aging, disease, and senescence.^{60,61}

In addition to the neuroanatomical shared structures, the zebrafish CNS harbors many of the nervous system cells of interest including neurons, astrocytes, ependymal cells, oligodendrocytes, and Purkinje cells. Furthermore, zebrafish share important neuroanatomical structures such as the blood-brain barrier that is functionally similar to humans. Finally, the zebrafish has become a good model for the study of complex behaviors. All together has made the zebrafish a valuable model for brain development, function and dysfunction .

SENESCENCE AND REGENERATION

Heart regeneration. According to the World Health Organization (WHO), cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of death globally, estimating 17.9 million people died from CVDs in 2019 (cardiovascular diseases [CVDs], n.d.).

Notwithstanding of the treatment advances, the use of animal modeling to unveil the biology of the CVDs is essential.⁶²

Adult mammals have around 1% of cardiomyocyte proliferation during wound repair trough cell migration per year.⁶³ Usually, humans as other mammals generate fibrotic scar tissue after cardiac damage, as the surrounding cardiomyocytes undergo hypertrophy in order to increase muscle density. As long as zebrafish can regenerate till the 20% of the heart after amputation in a period of 60 days, presenting a normal histology and heartbeat rate. This regeneration process is mediated through cardiomyocytes infiltration to the formed clot yet there are some studies that suggest little participation of differentiation.⁶⁴

The cardiomyocyte migration during gastrulation can be modulated by sdf1-expressing cells, guiding the CXCR4A-expressing endodermal cells to the dorsal side of the embryo.⁶⁵ Thus, blocking of CXCR4 function causes heart regeneration impairment following ventricular resection.⁶⁶

Despite MAPKs/ERK-p38 axis being related to cardiogenesis during heart development,⁶⁷ since the differentiation during heart regeneration has been minimally observed, other signaling pathways have been suggested. The epicardial cells that undergoes the initial stages of regeneration re-express wt1b, which expression is downregulated at the subsequent migration into the myocardium, after heart cryo-wounding,⁶⁸ wt1b-null mutant zebrafish presented delayed fin growth upon

caudal fin amputation, and reduced cardiomyocyte proliferation following cardiac injury.⁶⁹ Recently it was seen a downregulated in expression in wt1a and wt1b at the transition from proepicardial to pericardial cells that contributes to heart development suggesting that the ectopic expression of this genes can lead to transdifferentiation into epicardial-like cells.⁷⁰

It has been reported that WNT (b-catenin dependent) pathway is activated after myocardial infarction during granulation tissue formation in response.⁷¹ Short-term WNT inhibition through GNF-6231 administration lead to interstitial cells proliferation, cardiomyocyte reduced apoptosis, reduced infarct size and a reduction in collagenous scar in mice.⁷²

While adult zebrafish hearts response to cryoinjury activated the Wnt/ β -catenin signaling in cardiomyocytes at the wound border, with subsequent scar reabsorption, contractarian to some previous reports.⁷³ Additionally, several transient cell states with fibroblast characteristics were observed following heart injury in zebrafish, Wnt/ β -catenin signaling inhibition led to a significant delay in heart regeneration of the endocardial fibroblast response.⁷⁴ So, the related signaling pathways become of great interest in heart regeneration in animal models.

Senescence and heart regeneration. Zebrafish acquire an aged phenotype after 3.5 years old, including the appearance of senescence-associated beta-galactosidase activity in the skin and the accumulation

of oxidized proteins in the muscle.⁷⁵ Croy Wounding old zebrafish hearts result in macrophages accumulation, cell behavioral changes and a significantly collagen enriched wound in old fish at seven days post injury, with over expression of 'inflammation'-like process and a regenerative response impairment in the old zebrafish heart.⁷⁶

CONCLUSION

Senescence is a natural and necessary process in all organisms. However, the desire to delay and prevent the mechanisms of aging has led us to approach the study of cellular senescence and its relationship with health-disease processes and to search for increasingly more suitable models. Zebrafish has become an excellent model for multiple diseases including cancer, heart and neurodegenerative diseases, metabolic disorders, inflammation, and infection amongst others. These disorders have reported an increase in the number of senescent cells, so the use of the zebrafish model represents an opportunity for research of senescence in the context of different diseases.

Senescence is commonly associated with aging and tumor suppression; however, it is present in other physiological processes such as development, where it has shown to play a major role in the development program of different organisms. Zebrafish has established itself as an excellent

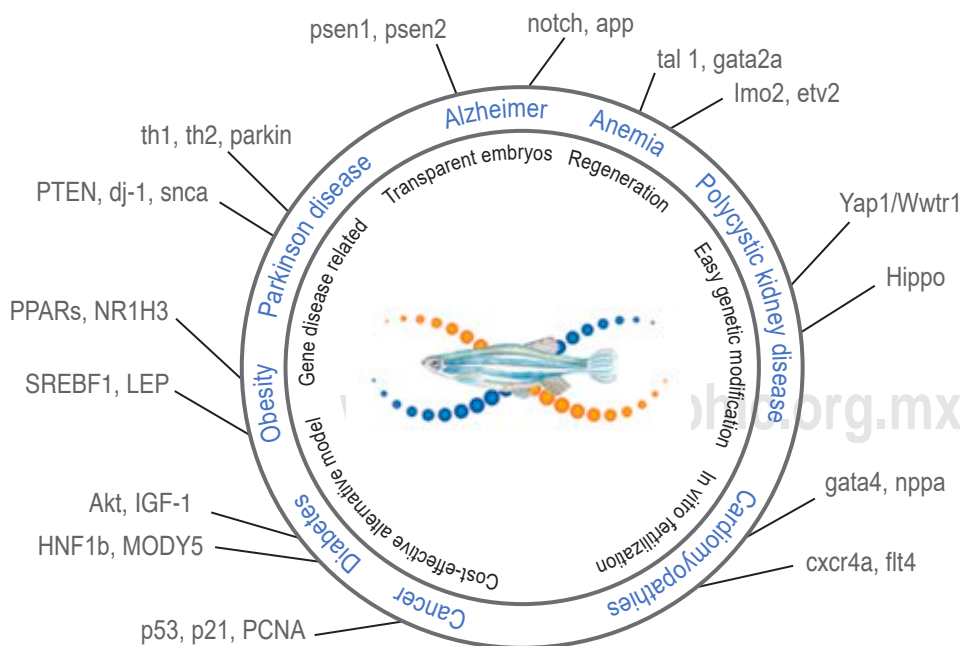


Figure 1:

Zebrafish disease modeling can be performed with genetic engineering using some key pathways, thanks to the existence of human ortholog genes.

model for developmental studies, making it an alternative model for senescence in the context of embryonic development.

Over time zebrafish have become a reliable model for several diseases (Figure 1). In the context of senescence and age-related disorders, zebrafish exhibit age-related decline in cognitive functions, an increase in senescent cells, and other hallmarks. However, it remains to elucidate to what extent the age-related mechanisms and consequences present in a short-lived model such as zebrafish are transferable to long-lived species such as humans. But undoubtedly, the characteristics and advantages as a model organism make the zebrafish a great complement to the classic rodent models and will allow a better understanding of the highly dynamic and multiple-step process of senescence in different contexts.

References

- Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1961; 25: 585-621.
- Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of cellular senescence. *Trends Cell Biol*. 2018; 28 (6): 436-453.
- He S, Sharpless NE. Senescence in health and disease. *Cell*. 2017; 169 (6): 1000-1011.
- Caprioli J. Glaucoma: a disease of early cellular senescence. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54 (14): ORSF60-ORSF67.
- Narasimhan A, Flores RR, Robbins PD, Niedernhofer LJ. Role of cellular senescence in type II diabetes. *Endocrinology*. 2021; 162 (10): bqab136.
- Barth E, Srivastava A, Stojiljkovic M, Frahm C, Axer H, Witte OW et al. Conserved aging-related signatures of senescence and inflammation in different tissues and species. *Aging (Albany NY)*. 2019; 11 (19): 8556-8572.
- Ota S, Kawahara A. Zebrafish: a model vertebrate suitable for the analysis of human genetic disorders. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2014; 54 (1): 8-11.
- Varga M. The doctor of delayed publications: the remarkable life of George Streisinger (1927-1984). *Zebrafish*. 2018; 15 (3): 314-319.
- Patton EE, Zon LI, Langenau DM. Zebrafish disease models in drug discovery: from preclinical modelling to clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2021; 20 (8): 611-628.
- Howe K, Clark MD, Torroja CF, Tarrant J, Berthelot C, Muffato M et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature*. 2013; 496 (7446): 498-503.
- Hruscha A, Krawitz P, Rechenberg A, Heinrich V, Hecht J, Haass C et al. Efficient CRISPR/Cas9 genome editing with low off-target effects in zebrafish. *Development*. 2013; 140 (24): 4982-4987.
- Huang P, Zhu Z, Lin S, Zhang B. Reverse genetic approaches in zebrafish. *J Genet Genomics*. 2012; 39 (9): 421-433.
- Childs BG, Baker DJ, Wijshake T, Conover CA, Campisi J, van Deursen JM. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science*. 2016; 354 (6311): 472-477.
- Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C et al. Cellular senescence: defining a path forward. *Cell*. 2019; 179 (4): 813-827.
- Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med*. 2009; 15 (9): 1082-1087.
- Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol*. 2012; 22 (17): R741-R752.
- Lujambio A, Akkari L, Simon J, Grace D, Tschaharganeh DF, Bolden JE et al. Non-cell-autonomous tumor suppression by p53. *Cell*. 2013; 153 (2): 449-460.
- Acosta JC, O'Loughlen A, Banito A, Guijarro MV, Augert A, Raguz S et al. Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence. *Cell*. 2008; 133 (6): 1006-1018.
- Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell*. 2008; 134 (4): 657-667.
- Faget DV, Ren Q, Stewart SA. Unmasking senescence: context-dependent effects of SASP in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2019; 19 (8): 439-453.
- Mongiardi MP, Pellegrini M, Pallini R, Levi A, Falchetti ML. Cancer response to therapy-induced senescence: a matter of dose and timing. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (3): 484.
- Yasuda T, Baba H, Ishimoto T. Cellular senescence in the tumor microenvironment and context-specific cancer treatment strategies. *FEBS J*. 2021.
- Zampedri C, Martinez-Flores WA, Melendez-Zajgla J. The use of zebrafish xenotransplant assays to analyze the role of lncRNAs in breast cancer. *Front Oncol*. 2021; 11: 687594.
- Britto DD, Wyroba B, Chen W, Lockwood RA, Tran KB, Shepherd PR et al. Macrophages enhance Vegf-driven angiogenesis in an embryonic zebrafish tumour xenograft model. *Dis Model Mech*. 2018; 11 (12): dmm035998.
- Hanna SJ, McCoy-Simandle K, Leung E, Genna A, Condeelis J, Cox D. Tunneling nanotubes, a novel mode of tumor cell-macrophage communication in tumor cell invasion. *J Cell Sci*. 2019; 132 (3): jcs223321.
- Varanda AB, Martins-Logrado A, Ferreira MG, Fior R. Zebrafish xenografts unveil sensitivity to Olaparib beyond BRCA status. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (7): 1769.

27. Jurk D, Wang C, Miwa S, Maddick M, Korolchuk V, Tzolou A et al. Postmitotic neurons develop a p21-dependent senescence-like phenotype driven by a DNA damage response. *Aging Cell*. 2012; 11 (6): 996-1004.
28. Dehkordi SK, Walker J, Sah E, Bennett E, Atrian F, Frost B et al. Profiling senescent cells in human brains reveals neurons with CDKN2D/p19 and tau neuropathology. *Nat Aging*. 2021; 1 (12): 1107-1116.
29. Zhang C, Zhu Q, Hua T. Aging of cerebellar Purkinje cells. *Cell Tissue Res*. 2010; 341 (3): 341-347.
30. Hu Y, Fryatt GL, Ghorbani M, Obst J, Menassa DA, Martin-Estebane M et al. Replicative senescence dictates the emergence of disease-associated microglia and contributes to Abeta pathology. *Cell Rep*. 2021; 35 (10): 109228.
31. Shahidehpour RK, Higdon RE, Crawford NG, Neltner JH, Ighodaro ET, Patel E et al. Dystrophic microglia are associated with neurodegenerative disease and not healthy aging in the human brain. *Neurobiol Aging*. 2021; 99: 19-27.
32. Hu Y, Huang Y, Xing S, Chen C, Shen D, Chen J. Abeta promotes CD38 expression in senescent microglia in Alzheimer's disease. *Biol Res*. 2022; 55 (1): 10.
33. Ungerleider K, Beck J, Lissa D, Turnquist C, Horikawa I, Harris BT et al. Astrocyte senescence and SASP in neurodegeneration: tau joins the loop. *Cell Cycle*. 2021; 20 (8): 752-764.
34. Limbad C, Oron TR, Alimirah F, Davalos AR, Tracy TE, Gan L et al. Astrocyte senescence promotes glutamate toxicity in cortical neurons. *PLoS One*. 2020; 15 (1): e0227887.
35. Capilla-Gonzalez V, Cebrian-Silla A, Guerrero-Cazares H, Garcia-Verdugo JM, Quinones-Hinojosa A. Age-related changes in astrocytic and ependymal cells of the subventricular zone. *Glia*. 2014; 62 (5): 790-803.
36. Harkins D, Cooper HM, Piper M. The role of lipids in ependymal development and the modulation of adult neural stem cell function during aging and disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2021; 112: 61-68.
37. Rivellini C, Porrello E, Dina G, Mrakic-Sposta S, Vezzoli A, Bacigaluppi M et al. JAB1 deletion in oligodendrocytes causes senescence-induced inflammation and neurodegeneration in mice. *J Clin Invest*. 2022; 132 (3): e145071.
38. Tanaka J, Okuma Y, Tomobe K, Nomura Y. The age-related degeneration of oligodendrocytes in the hippocampus of the senescence-accelerated mouse (SAM) P8: a quantitative immunohistochemical study. *Biol Pharm Bull*. 2005; 28 (4): 615-618.
39. Zhang J, Gao F, Ma Y, Xue T, Shen Y. Identification of early-onset photoreceptor degeneration in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *iScience*. 2021; 24 (11): 103327.
40. Rocha LR, Nguyen Huu VA, Palomino La Torre C, Xu Q, Jabari M, Krawczyk M et al. Early removal of senescent cells protects retinal ganglion cells loss in experimental ocular hypertension. *Aging Cell*. 2020; 19 (2): e13089.
41. Kohlmeyer JL, Kaemmer CA, Umesalma S, Gourronc FA, Klingelutz AJ, Quelle DE. RABL6A regulates Schwann cell senescence in an RB1-dependent manner. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (10): 5367.
42. Parker MH. The altered fate of aging satellite cells is determined by signaling and epigenetic changes. *Front Genet*. 2015; 6: 59.
43. Sreekumar PG, Hinton DR, Kannan R. The emerging role of senescence in ocular disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020: 2583601.
44. Rouillard ME, Hu J, Sutter PA, Kim HW, Huang JK, Crocker SJ. The cellular senescence factor extracellular HMGB1 directly inhibits oligodendrocyte progenitor cell differentiation and impairs CNS remyelination. *Front Cell Neurosci*. 2022; 16: 833186.
45. Olivieri F, Prattichizzo F, Grillari J, Balistreri CR. Cellular senescence and inflammation in age-related diseases. *Mediators Inflamm*. 2018; 2018: 9076485.
46. Mogi M, Harada M, Kondo T, Riederer P, Inagaki H, Minami M et al. Interleukin-1 beta, interleukin-6, epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha are elevated in the brain from parkinsonian patients. *Neurosci Lett*. 1994; 180 (2): 147-150.
47. Nicaise AM, Wagstaff LJ, Willis CM, Paisie C, Chandok H, Robson P et al. Cellular senescence in progenitor cells contributes to diminished remyelination potential in progressive multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116 (18): 9030-9039.
48. Schmidt R, Strahle U, Scholpp S. Neurogenesis in zebrafish - from embryo to adult. *Neural Dev*. 2013; 8: 3.
49. Panula P, Chen YC, Priyadarshini M, Kudo H, Semenova S, Sundvik M et al. The comparative neuroanatomy and neurochemistry of zebrafish CNS systems of relevance to human neuropsychiatric diseases. *Neurobiol Dis*. 2010; 40 (1): 46-57.
50. Guo S. Using zebrafish to assess the impact of drugs on neural development and function. *Expert Opin Drug Discov*. 2009; 4 (7): 715-726.
51. Panula P, Sallinen V, Sundvik M, Kolehmainen J, Torkko V, Tiittula A et al. Modulatory neurotransmitter systems and behavior: towards zebrafish models of neurodegenerative diseases. *Zebrafish*. 2006; 3 (2): 235-247.
52. Blader P, Strahle U. Zebrafish developmental genetics and central nervous system development. *Hum Mol Genet*. 2000; 9 (6): 945-951.
53. Cassar S, Adatto I, Freeman JL, Gamse JT, Iturria I, Lawrence C et al. Use of zebrafish in drug discovery toxicology. *Chem Res Toxicol*. 2020; 33 (1): 95-118.
54. Kim K, Choe HK. Role of hypothalamus in aging and its underlying cellular mechanisms. *Mech Ageing Dev*. 2019; 177: 74-79.
55. Zhang Y, Kim MS, Jia B, Yan J, Zuniga-Hertz JP, Han C et al. Hypothalamic stem cells control ageing speed

- partly through exosomal miRNAs. *Nature*. 2017; 548 (7665): 52-57.
56. Zambusi A, Pelin Burhan O, Di Giaimo R, Schmid B, Ninkovic J. Granulins regulate aging kinetics in the adult zebrafish telencephalon. *Cells*. 2020; 9 (2): 350.
 57. Suzuki DG, Perez-Fernandez J, Wibble T, Kardamakias AA, Grillner S. The role of the optic tectum for visually evoked orienting and evasive movements. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116 (30): 15272-15281.
 58. Thiele TR, Donovan JC, Baier H. Descending control of swim posture by a midbrain nucleus in zebrafish. *Neuron*. 2014; 83 (3): 679-691.
 59. Heap LA, Goh CC, Kassahn KS, Scott EK. Cerebellar output in zebrafish: an analysis of spatial patterns and topography in eurydendroid cell projections. *Front Neural Circuits*. 2013; 7: 53.
 60. Liang KJ, Carlson ES. Resistance, vulnerability and resilience: A review of the cognitive cerebellum in aging and neurodegenerative diseases. *Neurobiol Learn Mem*. 2020; 170: 106981.
 61. Bernard JA, Seidler RD. Moving forward: age effects on the cerebellum underlie cognitive and motor declines. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 42: 193-207.
 62. Houser SR, Margulies KB, Murphy AM, Spinale FG, Francis GS, Prabhu SD et al. Animal models of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Res*. 2012; 111 (1): 131-150.
 63. Senyo SE, Lee RT, Kuhn B. Cardiac regeneration based on mechanisms of cardiomyocyte proliferation and differentiation. *Stem Cell Res*. 2014; 13 (3 Pt B): 532-541.
 64. Poss KD, Wilson LG, Keating MT. Heart regeneration in zebrafish. *Science*. 2002; 298 (5601): 2188-2190.
 65. Mizoguchi T, Verkade H, Heath JK, Kuroiwa A, Kikuchi Y. Sdf1/Cxcr4 signaling controls the dorsal migration of endodermal cells during zebrafish gastrulation. *Development*. 2008; 135 (15): 2521-2529.
 66. Itou J, Oishi I, Kawakami H, Glass TJ, Richter J, Johnson A et al. Migration of cardiomyocytes is essential for heart regeneration in zebrafish. *Development*. 2012; 139 (22): 4133-4142.
 67. Jing Y, Ren Y, Witzel HR, Dobrova G. A BMP4-p38 MAPK signaling axis controls ISL1 protein stability and activity during cardiogenesis. *Stem Cell Reports*. 2021; 16 (8): 1894-1905.
 68. Gonzalez-Rosa JM, Peralta M, Mercader N. Pan-epicardial lineage tracing reveals that epicardium derived cells give rise to myofibroblasts and perivascular cells during zebrafish heart regeneration. *Dev Biol*. 2012; 370 (2): 173-186.
 69. Sanz-Morejon A, Garcia-Redondo AB, Reuter H, Marques IJ, Bates T, Galardi-Castilla M et al. Wilms tumor 1b expression defines a pro-regenerative macrophage subtype and is required for organ regeneration in the zebrafish. *Cell Rep*. 2019; 28 (5): 1296-1306.e6.
 70. Marques IJ, Ernst A, Arora P, Vianin A, Hetke T, Sanz-Morejon A et al. Wt1 transcription factor impairs cardiomyocyte specification and drives a phenotypic switch from myocardium to epicardium. *Development*. 2022; 149 (6): dev200375.
 71. Aisagbonhi O, Rai M, Ryzhov S, Atria N, Feoktistov I, Hatzopoulos AK. Experimental myocardial infarction triggers canonical Wnt signaling and endothelial-to-mesenchymal transition. *Dis Model Mech*. 2011; 4 (4): 469-483.
 72. Bastakoty D, Saraswati S, Joshi P, Atkinson J, Feoktistov I, Liu J et al. Temporary, systemic inhibition of the WNT/beta-catenin pathway promotes regenerative cardiac repair following myocardial infarct. *Cell Stem Cells Regen Med*. 2016; 2 (2): 10.16966/2472-6990.111.
 73. Bertozzi A, Wu CC, Hans S, Brand M, Weidinger G. Wnt/beta-catenin signaling acts cell-autonomously to promote cardiomyocyte regeneration in the zebrafish heart. *Dev Biol*. 2022; 481: 226-237.
 74. Hu B, Lelek S, Spanjaard B, El-Sammak H, Simoes MG, Mintcheva J et al. Origin and function of activated fibroblast states during zebrafish heart regeneration. *Nat Genet*. 2022; 54 (8): 1227-1237.
 75. Kishi S, Uchiyama J, Baughman AM, Goto T, Lin MC, Tsai SB. The zebrafish as a vertebrate model of functional aging and very gradual senescence. *Exp Gerontol*. 2003; 38 (7): 777-786.
 76. Reuter H, Perner B, Wahl F, Rohde L, Koch P, Groth M et al. Aging activates the immune system and alters the regenerative capacity in the zebrafish heart. *Cells*. 2022; 11 (3): 345.

Premios de XV Jornadas de Médicos Residentes del Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra»

Awards of the XV Resident Doctor Sessions

Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra»

CONCURSO DE TRABAJOS LIBRES

Primer lugar

Estudio de los mecanismos del mantenimiento de telómeros en pacientes con osteosarcoma y su significado clínico

Autor: Dra. Tania Hilario Huerta

Coautores: Silvia M del Carmen Arenas Díaz, Lenin Tamay de Dios,
Alejandro López Saavedra, Antonio Miranda Duarte, Alberto Hidalgo Bravo

Segundo lugar

Identificación de sarcopenia secundaria en pacientes con COVID-19 en etapa subaguda de severidad leve

Autor: Karla Zarco Ordoñez

Coautores: Roberto Coronado Zarco, Andrea Olascoaga Gómez De León,
Nidya Cristina Centeno Morales, Leslie Eugenia Quintanar Trejo,
Xóchitl López Megchún, Ángel Aragón Hernández,
Jaime Arturo Mondragón Eguiluz, Rafael Franco Cendejas,
Cristina Hernández Díaz

Tercer lugar

Relación del puntaje total de asimetría facial y el electrodiagnóstico en la parálisis de Bell

Autor: Dr. Javier González Damián



Citar como: Premios de XV Jornadas de Médicos Residentes del Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra». Invest Discapacidad. 2022; 8 (3): 132-134. <https://dx.doi.org/10.35366/107514>



CONCURSO DE FOTOGRAFÍA

Primer lugar

Felicidad en tiempos de pandemia

Autor: Karla Zarco Ordóñez

Médico residente de cuarto año de

Medicina de Rehabilitación

Sede: Instituto Nacional de Rehabilitación

«Luis Guillermo Ibarra Ibarra»

Posterior a cuatro semanas hospitalizado en el área de convalecencia post-COVID de nuestro instituto, este paciente nos dio una dosis de felicidad y satisfacción al tomar su saturación de oxígeno la mañana previa a su egreso a casa. Como personal de salud y como residentes hemos vivido una cara de la pandemia que pocos entenderán... Nadie nunca nos dijo la alegría que nos daría ver una oximetría mayor a 95%.



Segundo lugar

Ceguera blanca

Autor: Francisco Javier Sánchez Arévalo

Médico residente de tercer año de Oftalmología

Sede: Instituto Nacional de Rehabilitación

«Luis Guillermo Ibarra Ibarra»

Paciente con catarata blanca, a quien el cirujano le está realizando un desgarro de la cápsula anterior, previa tinción de ésta con azul de tripano, mediante un quistitomo de 25 g para poder realizar posteriormente una capsulorrexis circular continua. La capsulorrexis es el procedimiento por el cual se extrae la cápsula anterior para poder realizar emulsificación y aspiración del cristalino.



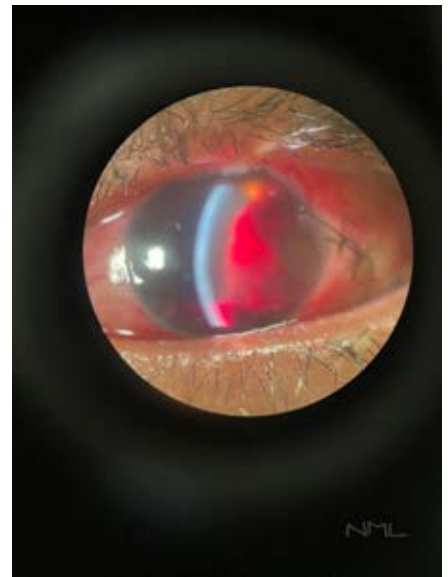
Tercer lugar**Ave Fénix naciendo dentro de un ojo**

Autor: Nathalie Martínez Luna

Médico residente de primer año de Oftalmología

Sede: Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra»

Se trata de una fotografía clínica de una paciente de 32 años con diagnóstico de glaucoma neovascular secundario a vasculitis oclusiva, postoperada de implante de válvula de Ahmed, se observa bajo lámpara de hendidura con sección óptica ojo izquierdo con hipema en cámara anterior provocado por un sangrado activo.





Investigación en Discapacidad tiene como objetivo publicar artículos relevantes, innovadores e informativos en el estudio de las bases patológicas, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la discapacidad, desde un punto de vista de investigación básica, clínica, tecnológica, epidemiológica y sociomédica. Los tópicos considerados para su publicación corresponden a las áreas biomédica, clínica, químico-biológica, molecular, psicológica, desarrollo tecnológico e investigación social. Los manuscritos se evalúan mediante un sistema de arbitraje por pares para su publicación en forma de artículos originales, artículos de revisión, comunicaciones breves, informes de casos clínicos y quirúrgicos, ensayos y novedades terapéuticas consideradas como notas científicas y cartas al editor. Las notas editoriales son por invitación directa del Editor y a propuesta del cuerpo editorial de la Revista.

Idioma: Los artículos podrán ser escritos en español o en inglés. Será responsabilidad de los autores que los resúmenes y manuscritos estén debidamente redactados en el respectivo idioma.

Los manuscritos deben ajustarse a los requerimientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas, disponible en: www.medigraphic.com/requisitos. La versión oficial más reciente puede ser consultada en: www.icmje.org

Sólo serán considerados los manuscritos inéditos (trabajos aún no publicados en extenso), los cuales no podrán ser sometidos a ninguna otra revista o medio de difusión durante el proceso de evaluación (desde su recepción hasta su dictamen). La propiedad de los manuscritos será transferida a la Revista, por lo que no podrán ser publicados en otras fuentes, ni completos o en partes, sin previo consentimiento por escrito del Editor.

El Comité Editorial decidirá cuáles manuscritos serán evaluados por árbitros expertos en el tema y no se admitirán los manuscritos presentados de manera inadecuada o incompleta. El dictamen del Comité para publicación es inapelable y podrá ser: Aceptado, Aceptado con modificaciones, No aceptado.

Los artículos deberán enviarse a la revista **Investigación en Discapacidad**, a través del

siguiente correo: indiscap@gmail.com con copia a indiscap@inr.gob.mx

En este sitio, el autor podrá informarse sobre el estado de su manuscrito en las fases del proceso: recepción, evaluación y dictamen.

I. Artículo original: Puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:

- a) **Título:** Representativo de los hallazgos del estudio. Agregar un título corto para las páginas internas. (Es importante identificar si es un estudio aleatorizado o control).
- b) **Resumen estructurado:** Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones; en español y en inglés, con palabras clave y keywords. El resumen no será mayor a 250 palabras.
- c) **Introducción:** Describe los estudios que permiten entender el objetivo del trabajo, mismo que se menciona al final de la introducción (no se escriben aparte los objetivos, la hipótesis ni los planteamientos).
- d) **Material y métodos:** Parte importante que debe explicar con todo detalle cómo se desarrolló la investigación y, en especial, que sea reproducible. (Mencionar tipo de estudio, observacional o experimental).
- e) **Resultados:** En esta sección, de acuerdo con el diseño del estudio, deben presentarse todos los resultados; no se comentan. Si hay cuadros de resultados o figuras (gráficas o imágenes), deben presentarse aparte, en las últimas páginas, con pie de figura.
- f) **Discusión:** Con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.
- g) **Bibliografía:** Deberá seguir las especificaciones descritas más adelante.
- h) **Número de páginas o cuartillas:** Un máximo de 10, sin exceder las 4,500 palabras. Figuras: 5-7 máximo.

II. Caso clínico o quirúrgico (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos):



- a) **Título:** Debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos clínicos.
 - b) **Resumen:** Con palabras clave y abstract con keywords. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
 - c) **Introducción:** Se trata la enfermedad o causa atribuible.
 - d) **Presentación del (los) caso(s) clínico(s):** Descripción clínica, laboratorio y de excepcional observación que supongan una aportación importante al conocimiento de la fisiopatología o de la psicopatología, en el campo de la discapacidad. Mencionar el tiempo en que se reunieron estos casos. Las figuras o cuadros van en hojas aparte.
 - e) **Discusión:** Se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.
 - f) **Número de cuartillas:** máximo 10, con alrededor de 2,500 palabras sin considerar referencias. Figuras: 3-5.
- c) **Introducción** y, si se consideran necesarios, subtítulos. Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones. Deberán estar actualizados, basados extensamente en reportes publicados en literatura científica, estarán enfocados a un tema de investigación que sea explicado claramente con el objetivo de difundir información actualizada acerca de un tema específico.
 - d) **Bibliografía:** Reciente y necesaria para el texto.
 - e) **Número de cuartillas:** 10 máximo. Figuras y tablas 5 en conjunto.

III. Artículo de revisión y ensayos:

- a) **Título:** que especifique claramente el tema a tratar.
- b) **Resumen:** En español y en inglés, con palabras clave y keywords.

IV. Comunicaciones breves: Informes originales cuyo propósito sea dar a conocer una observación relevante y de aplicación inmediata a la medicina. Deberá seguir el formato de los artículos originales y su extensión no será mayor de cuatro páginas, considerando 2,500 palabras sin tomar en cuenta las referencias.

V. Novedades terapéuticas, noticias y cartas al editor: Estas secciones son para documentos de interés social, bioética, normativos, complementarios a uno de los artículos de investigación. Las novedades terapéuticas y noticias consideradas como nota científica podrán ser escritas en un lenguaje coloquial con un máximo de 1,500 palabras.



Los requisitos se muestran en la lista de verificación. El formato se encuentra disponible en www.medigraphic.com/pdfs/invdiss/instr.pdf (PDF). Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.

