VOLUMEN 21
N° 4 octubre - diciembre 2021
ISSN-1727-558X (Impreso)
ISSN-2227-3530 (En Línea)

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

Revista de la Facultad de Medicina Humana
de la Universidad de San Martín de Porres

USMP
UNIVERSIDAD DE SAN MARTÍN DE PORRES
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

Enseñanza de medicina centrada en la persona: hoy más que nunca, una oportunidad de mejorar
Person-centered medical education: an opportunity to improve now more than ever

José F. Parodi* [1,a,b]; Frank Lizaraso Caparó [2,c,d,e]

¿Cuántas veces en su práctica profesional o académica ha dicho o escuchado la frase "atendemos personas y no enfermedades"? Sin embargo, ¿cómo se concreta esto en la práctica diaria?, ¿qué capacidades necesita para eso?,¿cómo las aprendió?, ¿cómo y dónde se enseñan? También habrá escuchado: "Soy el médico y el que sabe lo que es bueno para usted", "después de Dios, usted, mi doctor" versus "el cliente tiene la razón" y "nada sobre mí, sin mí". Tómese unos segundos para reflexionar un momento sobre la validez y pertinencia de cada una de estas expresiones en la relación médico-paciente en la actualidad.

El fin de la era de la enfermedad en la enseñanza de medicina: las prioridades de los pacientes como guía

En la medicina clínica, el abordaje centrado en la enfermedad puede causar un cuidado fragmentado y pobremente coordinado; y produce tratamientos que son ineficientes, inefectivos o incluso dañinos para las personas con multimorbilidad [1,2].

Centrar la medicina en la persona significa trabajar con ella para su desarrollo, para generar y optimizar su capacidad intrínseca (capacidades físicas y mentales) y, sobre todo, para contribuir a alcanzar sus prioridades de salud [3]. Mediante el enfoque de curso de vida, podemos encaminarnos para construir la salud a lo largo de este [4]. Además, los dominios de la capacidad intrínseca (cognitivo, vitalidad, sentidos, movilidad y psicológico) nos guían sobre las capacidades trazadoras de la habilidad funcional [5,6].

Este proceso requiere una acción transdisciplinaria donde la persona activada y "autoeficaz" en su autocuidado sea parte del equipo de salud. Sin embargo, aún encontramos diseños curriculares, congresos, sociedades científicas o leyes en torno a enfermedades o exámenes auxiliares (Ej.: *curso de cáncer*, *Sociedad del Examen de Orina*, *Ley del Alzheimer*, etc.). ¿Un curso centrado en una enfermedad o una sociedad científica centrada en un examen auxiliar contribuyen a la medicina centrada en la persona? Por ejemplo, un curso llamado *Diabetes* o *de enfermedades crónicas* debería plantearse como *La persona con diabetes* o *La persona con enfermedades crónicas*. Esta propuesta nos recuerda que el sentirse enfermo no es solo una etiqueta, sino una condición con la que se vive. Esto es particularmente importante en las alteraciones crónicas de la salud, con las cuales una persona puede sentirse saludable a pesar de vivir con ellas.

Es así como el concepto moderno de salud, el cual debemos aplicar a los diseños curriculares, está cada vez más alejado del hecho de tener o no una enfermedad. Desde luego, esto no implica que la enfermedad no se prevenga o se maneje. El médico contemporáneo debe saber que para lograr que una persona se sienta saludable tiene que prevenir la enfermedad, modularla, tanto en su fisiopatología como en los síntomas, así como reconocer los factores dependientes del entorno (sociales y físicos) que determinan la habilidad de funcionar.

Alineando la atención con lo que le importa a la persona

El enfoque de "cuidado centrado en las prioridades del paciente" interpreta las opciones de tratamiento a través de la lente de "lo que más le importa a cada persona" [7]. Saber cómo obtener lo que es más importante para nuestros pacientes y cómo traducirlo en una atención médica que tenga sentido podría mejorar su vida y disminuir la complejidad y la

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina, Instituto de Investigación del Envejecimiento. Lima, Perú.
2 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.
a Médico Geriatra, Doctor en Medicina, Máster en Salud Pública.
b Director del Centro de Investigación del Envejecimiento.
c Editor de Horizonte Médico (Lima).
d Decano.
e Doctor en Medicina, Máster con mención en Cirugía Plástica.
*Autor corresponsal.

frustración que a menudo aparecen al tratar de cuidar a enfermos con múltiples afecciones [8]. Cuanto más sepan usted y su equipo de salud acerca de lo que más le importa al paciente, trabajarán mejor para alinear sus decisiones de atención médica con las "prioridades de salud" del enfermo. ¿Cómo ayuda el médico a los pacientes a identificar sus resultados de salud y preferencias de atención médica específicas, procesables y confiables?, ¿cómo cambia el médico el cuidado de una persona para alinearse mejor con sus prioridades? Responder a estas preguntas es clave para orientar el proceso de diseño curricular que siguen los profesionales de la salud [9].

Las prioridades de una persona incluyen las metas y actividades de salud y vida en las que desea ayuda médica, apoyadas en lo que puede y está dispuesta a hacer. Dichas prioridades estarían relacionadas con cuatro áreas: conexiones significativas con otras personas (familiares, amigos o parejas, comunidad y espiritualidad); disfrute de la vida (productividad, crecimiento/aprendizaje personal y recreación); gestión de la salud (molestias, síntomas y calidad de vida); y funcionamiento (dignidad e independencia para actividades de vida diaria) [10].

La pandemia por COVID -19: se rompió la inercia, aprovechemos para cambiar

Las crisis son parteras de la historia. La pandemia por COVID-19 es una oportunidad de mejorar los modelos de enseñanza y diseños curriculares. Nos vimos obligados a cambiar y aún nos estamos adecuando. Aprovechemos al máximo los errores y aciertos cometidos. El uso obligado de la virtualidad nos ha forzado al repensar las estrategias didácticas y los materiales necesarios para lograr los objetivos de aprendizaje, pero también es una excelente oportunidad para optimizar los perfiles del egresado y alinearlos a los perfiles profesionales que los servicios de salud necesitan para responder a los requerimientos y expectativas de los usuarios contemporáneos (externos e internos) [11].

Los nuevos profesionales como agentes de cambio en el entorno

La habilidad de funcionar, además de las capacidades, depende del entorno en el que se desarrollan las personas. Un profesional de salud tiene que ser un promotor de ambientes y ciudades en los que se pueda vivir y envejecer de manera saludable; y debe colaborar con otros sectores para priorizar acciones que sean determinantes sociales de la salud y el funcionamiento de las personas [3]. En los ámbitos para la acción propuestos por la Organización Mundial de la Salud en la Declaración de la Década del Envejecimiento Saludable 2020-2030, se alinean los Objetivos de Desarrollo Sostenible al Envejecimiento que proponen la creación de espacios saludables que permitan vivir y envejecer saludablemente [12].

Si no nos formamos en equipo, ¿será fácil trabajar en equipo?

Los modelos de formación interprofesional y transprofesional plantean un núcleo de competencias comunes y específicas que luego proponen prácticas e intervenciones basadas en problemas y casos que se resuelven en equipo. Respecto a la formación transprofesional, ella incluye, además, a los trabajadores sociales comunitarios. Por ello, al graduarse, los estudiantes ya saben trabajar en equipo de manera sistemática para abordar la salud individual y comunitaria.

Finalmente, nosotros pensamos que un buen médico está lejos de ser solamente un buen diagnosticador, o de saber mantener algunos biomarcadores en valores normales con la ayuda de los fármacos. Con la siguiente pregunta lo invitamos a que sea un líder en la gestión del cambio hacia la optimización de la atención y la docencia médica: en su práctica profesional, ¿qué tan esclavo es usted de restablecer la salud por medio de objetivos centrados en biomarcadores o diagnóstico de enfermedades, en lugar de enfocarse en optimizar el funcionamiento y contribuir con las prioridades de la vida diaria de sus pacientes?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abizanda P, Rodríguez-Mañas L. Function but not multimorbidity at the cornerstone of geriatric medicine. J Am Geriatr Soc. 2017; 65(10): 2333-4.
2. Tinetti ME, Fried T. The end of the disease era. Am J Med. 2004; 116(3): 179-85.
3. World Health Organization. Informe Mundial Sobre Envejecimiento y Salud [Internet]. Ginebra; 2015. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186471/1/WHO_FWC_ALC_15.01_spa.pdf.nih.gov/pubmed/15003161%5Cnhttp://www.scielo.cl/pdf/u
4. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Construir Salud a lo largo Curso de vida [Internet]. 2021. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/53368
5. De Carvalho IA, Martin FC, Cesari M, Sumi Y, Thiyagarajan JA, Beard J. Operationalising the concept of intrinsic capacity in clinical settings [Internet]. Worlg Health Organization. 2017. Disponible en: https://www.who.int/ageing/health-systems/clinical-consortium/CCHA2017-backgroundpaper-1.pdf
6. Cesari M, De Carvalho IA, Thiyagarajan JA, Cooper C, Martin FC, Reginster JY, et al. Evidence for the domains supporting the construct of intrinsic capacity. J Gerontol. 2018; 73(12): 1653-60.

7. Tinetti M, Huang A, Molnar F. The Geriatrics 5M's: A New Way of Communicating What We Do. J Am Geriatr Soc. 2017; 65(9): 2115.
8. Bratzke LC, Muehrer RJ, Kehl KA, Lee KS, Ward EC, Kwekkeboom KL. Self-management priority setting and decision-making in adults with multimorbidity: a narrative review of literature. Int J Nurs Stud. 2015; 52(3): 744-55.
9. American College of Physicians. Patient priorities care: aligning care with what matters to patients [Internet]. 2019. Disponible en: https://ethosce.acponline.org/patient-priorities-care?_ga=2.100024542.1908620252.1559066249-172929199.1558443249
10. Tinetti ME, Naik A, Dindo L. Sus prioridades de salud Guía para el paciente asegurar que su atención médica se ajuste a [Internet]. 2017. Disponible en: https://myhealthpriorities.org/
11. Frenk J, Chen L, Bhutta ZA, Cohen J, Crisp N, Evans T, et al. Health professionals for a new century: transforming education to strengthen health systems in an interdependent world. Lancet. 2010; 376(9756): 1923-58.
12. Organización Mundial de la Salud. Década del Envejecimiento Saludable 2020-2030 [Internet]. Ginebra; 2020. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/decade-proposal-final-apr2020rev-es.pdf?sfvrsn=b4b75ebc_25&download=true

Correspondencia:
José F. Parodi
Dirección: Alameda del Corregidor cuadra 15, La Molina.
Teléfono: +51998139858
Correo electrónico: jparodig@usmp.pe

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.
Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ORCID iDs
Frank Lizaraso Caparó https://orcid.org/0000-0002-0866-5803
José F. Parodi https://orcid.org/0000-0002-0336-0584

Prevalencia de obesidad metabólicamente sana en estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo

Christian Loje-López* [1,a]; Juan Gutiérrez-Zevallos [1,a]; Anderson Gonzales-Rojas [1,a] ; Jorge Huamán-Saavedra [1,b]

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de obesidad metabólicamente sana en estudiantes de la carrera de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo.
Materiales y métodos: Investigación observacional descriptiva de corte transversal, que incluyó a 37 estudiantes de Medicina obesos. Para clasificar a los participantes como personas con obesidad metabólicamente sana (EObMS) u obesidad metabólicamente enferma (EObME), se evaluó circunferencia de la cintura (CC), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), trigliceridemia (TG), colesterol-HDL sérico (C-HDL) y glucemia.
Resultados: La prevalencia de obesidad en estudiantes de Medicina fue de 9,14 %. Según la clasificación del ATP III, el 78,38 % de la muestra presentó obesidad metabólicamente sana. Se encontró una diferencia significativa en el colesterol HDL en hombres, presión arterial sistólica y diastólica entre los grupos con obesidad metabólicamente sana y obesidad metabólicamente enferma. De acuerdo con la clasificación de Wildman modificada, la prevalencia de obesidad metabólicamente sana fue de 64,86 %, con diferencias significativas en el colesterol HDL en el grupo de los hombres y de las mujeres; y también en triglicéridos, presión arterial sistólica y diastólica entre los grupos con obesidad metabólicamente sana y obesidad metabólicamente enferma.
Conclusiones: La prevalencia de obesidad metabólicamente sana en estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo es elevada.

Palabras clave: Obesidad; Obesidad metabólica benigna; Síndrome metabólico; Estudiantes de medicina (Fuente: DeCS: BIREME).

Prevalence of metabolically healthy obesity in medical students from the Universidad Nacional de Trujillo

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of metabolically healthy obesity in medical students from the Universidad Nacional de Trujillo.
Materials and methods: An observational descriptive cross-sectional research which included 37 medical students with obesity. Waist circumference (WC), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), triglycerides (TG), serum HDL cholesterol (HDL-C) and glycemia were evaluated to classify the participants as having metabolically healthy obesity (MHO) or metabolically unhealthy obesity (MUO).
Results: The prevalence of obesity in the medical students was 9.14 %. According to the Adult Treatment Panel III (ATP III), 78.38 % of the sample had MHO. Significant differences in HDL-C were found among the male students, and in SBP and DBP among the students with MHO and MUO. According to the Wildman modified classification, the prevalence of MHO was 64.86 %, with significant differences in HDL-C among the male and female students, and in TG, SBP and DBP among the students with MHO and MUO.
Conclusions: The prevalence of MHO in medical students from the Universidad Nacional de Trujillo is high.

Keywords: Obesity; Obesity, metabolically benign; Metabolic syndrome; Students, medical (Source: MeSH NLM).

1 Universidad Nacional de Trujillo. Facultad de Medicina. Trujillo, Perú.
a Estudiante de quinto año de Medicina Humana. Universidad Nacional de Trujillo.
b Patólogo Clínico. Doctor en Medicina y Cirugía.
*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

En el 2014, más de 260 millones de hombres y de 370 millones de mujeres eran obesos en todo el mundo. Si las tendencias actuales continúan, en el año 2025 la prevalencia global de obesidad alcanzará el 18 % en los hombres y superará el 21 % en las mujeres [1]; mientras que, en Latinoamérica, se estima una prevalencia de 19,6 % de obesidad en el año 2030 [2]. En el Perú, la Encuesta Nacional Demográfica y de Salud Familiar 2018 encontró que la prevalencia de obesidad fue de 22,7 % en mayores de 15 años, y solo en La Libertad, el 23 % de la población de 15 años a más era obeso [3]. En el mismo año, se informó que los estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo (UNT) mostraban una prevalencia de obesidad del 11 % [4].

Ser obeso predispone a enfermedades como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), dolencias cardiovasculares y algunos tipos de cáncer, debido a que la obesidad se acompaña de dislipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión, presencia de marcadores inflamatorios y alteración de la inmunidad antitumoral [5,6]. El síndrome metabólico es un conjunto de factores que aumenta el riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica y diabetes *mellitus*. Estas condiciones son presión arterial, triglicéridos, HDL y glucosa en ayunas; además, y de acuerdo con la definición que se utilice, pueden añadirse otros criterios [7,8]. Así, para definir la condición de síndrome metabólico, el Panel III de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (ATP-III) señala la presencia de tres o más de los cinco criterios recogidos [9]; mientras que Wildman indica la presencia de dos o más de los seis criterios señalados [10]. Sin embargo, la obesidad metabólicamente sana (ObMS) es un concepto reciente que describe un fenotipo de pacientes obesos que parecen estar protegidos contra las alteraciones metabólicas que condicionan la obesidad [11]; es decir, individuos que tienen IMC ≥ a 30 kg/m², pero carecen del síndrome metabólico [12]. Por ello, para definir ObMS se debe excluir el síndrome metabólico usando las clasificaciones de ATP-III [9], Wildman [10] u otras [7].

Sin un consenso global sobre una definición estándar de ObMS, las estimaciones de prevalencia varían ampliamente y dificultan la comparación [7,13]. En diferentes estudios, la prevalencia de ObMS varió del 1,3 al 25,8 % [14], y en un estudio español del año 2016 fue del 31,7 % [15]. Pajuelo et al. informaron que en Lima, en el periodo 2009-2010, hubo una prevalencia del 7 % de ObMS de un total de 158 obesos [11].

La ObMS no es una condición estática, ya que puede deteriorarse a obesidad metabólicamente enferma (ObME), cuadro que cumple con la definición de síndrome metabólico [12], en un plazo de cinco a diez años, lo cual implica un problema de salud con un riesgo sustancial de DM2 y enfermedad cardiovascular [16,17]. Por otro lado, diversos estudios hallaron que ObMS también puede implicar signos tempranos de aterosclerosis, mayor riesgo de DM2, a pesar de la sensibilidad a la insulina, y aumento de mortalidad solo por la presencia de obesidad [7].

La alta prevalencia de obesidad en los estudiantes de Medicina y la reducida cantidad de estudios sobre las implicancias y frecuencia de salud metabólica en el país no contribuyen a aclarar la necesidad de una intervención para evitar el desarrollo de problemas de salud en los futuros médicos. Para enfrentar dicho panorama, este estudio tiene el objetivo de determinar la prevalencia de obesidad metabólicamente sana en estudiantes de Medicina de la UNT.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Este estudio fue una investigación observacional descriptiva de corte transversal que tuvo como población a los estudiantes de Medicina de la UNT atendidos en el Servicio de Bienestar Universitario (SBU) en el periodo diciembre 2018 a marzo 2019.

La selección de la muestra se realizó a partir de 602 historias clínicas correspondientes a alumnos de 1. ° a 6. ° año matriculados en el año lectivo 2019. De estos, 55 estudiantes tuvieron un IMC compatible con algún grado de obesidad (≥ 30 kg/m²). La muestra final fue de 37 personas luego de aplicar criterios de inclusión (ser estudiante de Medicina de la UNT con un IMC ≥ 30 kg/m² y haber aceptado participar voluntariamente de la investigación) y exclusión (uso de medicamentos, hormonas, embarazo y/o enfermedades que pudieran distorsionar el peso, la talla o ambos).

Los principales materiales usados en la obtención de las medidas antropométricas fueron los siguientes: tensiómetros, balanza con tallímetro, centímetro y la fórmula Harris-Benedict revisada por Mifflin y St. Jeor [18]. Para la toma de muestras sanguíneas se emplearon agujas 21G x 1", algodón, alcohol, guantes y tubos de ensayo al vacío sin anticoagulante que fueron proporcionados por un laboratorio privado donde se procesaron las muestras. Los datos sobre el estilo de vida de los encuestados se recopilaron en cuestionarios.

Variables y mediciones

La primera fase de la investigación consistió en la selección de la muestra. Se acudió al SBU de la UNT y se solicitó el permiso para evaluar historias clínicas. Los datos de la talla y el peso fueron tomados por personal del SBU y luego revisados; se calculó el IMC para obtener la relación de obesos, quienes fueron citados para explicarles el procedimiento de la investigación. Los voluntarios firmaron un consentimiento informado; además, llenaron un cuestionario para aplicar los criterios de exclusión.

https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n4.02

En la segunda fecha, los participantes seleccionados acudieron con ayuno previo de 12 horas para evaluar las siguientes variables: edad, peso, talla, IMC, tasa metabólica basal (TMB) [18], circunferencia de la cintura (CC), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), triglicéridemia (TG), colesterol HDL sérico (C-HDL), colesterol LDL sérico (C-LDL), colesterol total y glucemia.

Los participantes respondieron dos cuestionarios. El primero, sobre los alimentos consumidos en los últimos tres días para cuantificar el promedio de ingesta calórica diaria. El segundo registró todas las actividades realizadas en un día: a partir de lo cual se calculó el nivel de actividad física (NAF) para multiplicarlo por la TMB y obtener el gasto energético total (GET) de un día. Se dividió la ingesta calórica diaria entre el GET con el fin de calcular el porcentaje de adecuación del aporte energético diario (AAED). El NAF se clasificó en levemente activo o sedentario (1,40-1,69), moderadamente activo (1,70-1,99) y vigorosamente activo (2,00-2,40). También se calificó el porcentaje de AAED en las siguientes categorías: déficit (< 90 %), adecuado (90-110 %) y exceso (> 110 %) [19].

Las muestras sanguíneas se extrajeron por venopunción y se procesaron en un laboratorio privado empleando reactivos enzimáticos estandarizados Roche y analizador bioquímico Cobas C 311.

Los participantes fueron clasificados en dos grupos: estudiantes con obesidad metabólicamente sana (EObMS) y estudiantes con obesidad metabólicamente enferma (EObME), de acuerdo con las clasificaciones de Wildman [10,13] y de ATP-III [9,13]. Los criterios de Wildman se modificaron para el presente proyecto y se consideraron con EObMS a los participantes con IMC ≥ 30 kg/m² y con menos de 2 de las siguientes anormalidades cardiometabólicas: PAS ≥ 130 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg o con tratamiento antihipertensivo, TG ≥ 150 mg/dl, C-HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres o con uso de medicamentos hipolipemiantes, glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl o con tratamiento antidiabético. Respecto a los criterios de ATP-III, se consideraron los mismos que los de Wildman modificados, agregando el de CC > 102 cm en hombres y CC > 88 cm en mujeres (obesidad central), para clasificar como EObMS a los alumnos con IMC ≥ 30 kg/m² y con menos de 3 de las 5 condiciones mencionadas [7].

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se organizaron en cuadros y gráficos de frecuencia, y para el análisis estadístico se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes con un intervalo de confianza del 95 % empleando hoja de cálculo y el *software* estadístico Microsoft Excel 2016.

Consideraciones éticas

La investigación contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la UNT.

RESULTADOS

De las 602 historias clínicas revisadas, observamos que 55 estudiantes tuvieron un IMC ≥ 30 kg/m², lo cual corresponde a una prevalencia de algún grado de obesidad en estudiantes de Medicina de 9,14 %.

Se evaluaron a 37 personas obesas, de las cuales 73 % fueron varones y 27 %, mujeres. Las características basales del total de la muestra y según sexo se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Valores basales de la muestra de estudiantes de Medicina obesos en total y según sexo

Variable	Muestra total (n = 37)	Hombres (n = 27)	Mujeres (n = 10)
	$\bar{x}$ (s)	$\bar{x}$ (s)	$\bar{x}$ (s)
Edad (años)	23,92 (5,17)	23,44 (5,12)	25,20 (5,33)
Peso (kg)	87,52 (13,26)	91,53 (12,86)	76,71 (6,88)
Talla (m)	1,66 (0,09)	1,69 (0,07)	1,56 (0,05)
IMC (kg/m²)	31,79 (2,23)	31,82 (2,34)	31,70 (2,03)
CC (cm)	99,14 (8,37)	102,33 (6,39)	90,50 (7,01)
TMB (kcal/día)	1745,67 (242,12)	1854,45 (178,22)	1451,98 (106,78)
NAF	1,47 (0,06)	1,48 (0,07)	1,44 (0,04)
NAF: Levemente activo o sedentario (n)	37	27	10
NAF: Moderadamente activo (n)	0	0	0
NAF: Vigorosamente activo (n)	0	0	0
GET (kcal/día)	2575,59 (400,22)	2094,06 (175,10)	2753,93 (298,26)
Ingesta calórica diaria (kcal/día)	2673,51 (527,27)	2121,58 (319,64)	2877,93 (434,77)

Variable	Muestra total (n = 37)	Hombres (n = 27)	Mujeres (n = 10)
AAED (%)	103,83 (12,93)	101,75 (15,87)	104,60 (11,91)
AAED: déficit (n)	5	3	2
AAED: adecuado (n)	18	14	4
AAED: exceso (n)	14	10	4

n: número de personas, x̄: media, s: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, CC: circunferencia de la cintura, TMB: tasa metabólica basal, NAF: nivel de actividad física, GET: gasto energético total, AAED: adecuación del aporte energético diario

La prevalencia de estudiantes con obesidad metabólicamente sana (EObMS) según ATP III fue de 78,38 %, y según Wildman modificado fue de 64,86 % (Figura 1). Así mismo, de acuerdo con los criterios de ATP III, se obtuvo que 18 alumnos de la muestra (48,65 %) tuvieron obesidad central.

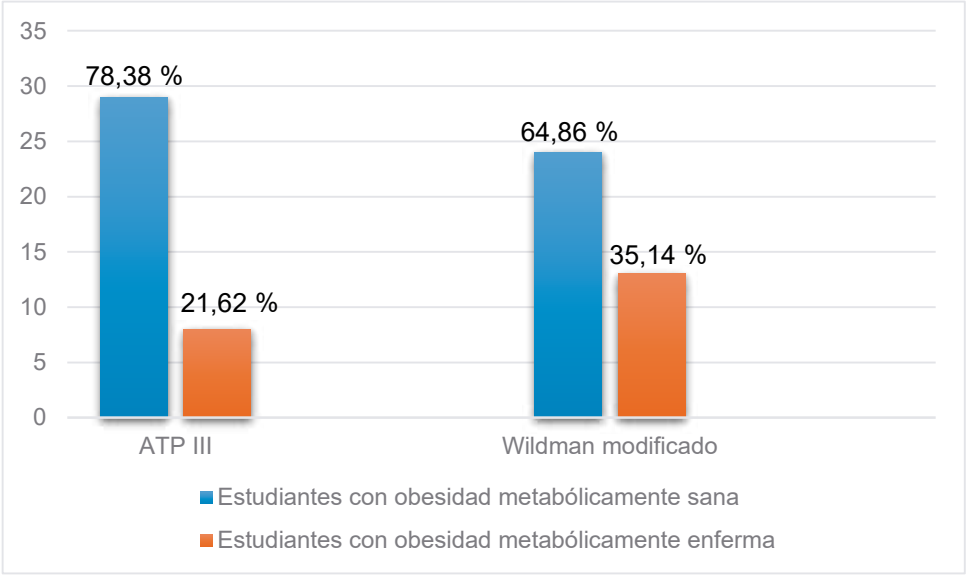


Figura 1. Prevalencia de obesidad metabólicamente sana y enferma en estudiantes de Medicina según ATP III y Wildman modificado

La comparación entre los grupos de EObMS y EObME, según la clasificación de ATP III, mostró diferencias significativas (p < 0,05) en las variables de C-HDL en hombres, PAS y PAD. Así también, de acuerdo con los criterios Wildman modificados, se observó diferencias significativas en las variables de C-HDL en hombres, C-HDL en mujeres, triglicéridos, PAS y PAD (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación entre los grupos de estudiantes con obesidad metabólicamente sana vs. enferma según ATP III y Wildman modificado

Variable	ATP III			Wildman modificado		
	x̄ (EObMS)	x̄ (EObME)	*p* (EObMS vs EObME)	x̄ (EObMS)	x̄ (EObME)	*p* (EObMS vs EObME)
Glucosa (mg/dl)	90,14	94,50	0,124	89,54	93,92	0,150
C-HDL en hombres (mg/dl)	43,79	34,23	0,022+	45,78	34,29	0,000+
C-HDL en mujeres (mg/dl))	52,17	34,80	0,071	54,84	35,60	0,034+
Triglicéridos (mg/dl)	113,43	221,83	0,053	100,95	203,19	0,008+
PAS (mmHg)	115,83	126,75	0,002+	115,17	123,77	0,005+

Variable	ATP III			Wildman modificado		
PAD (mmHg)	74,55	81,50	0,015+	73,67	80,46	0,005+
CC en hombres (cm)	101,39	107,75	0,065	-	-	-
CC en mujeres (cm)	89,17	92,50	0,494	-	-	-

x̄: media, *p*: nivel de significancia al aplicar la prueba t de Student, EObMS: estudiantes con obesidad metabólicamente sana, EObME: estudiantes con obesidad metabólicamente enferma, C-HDL: colesterol-HDL sérico, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, CC: circunferencia de la cintura
+Resultados con diferencias estadísticamente significativas

Por otro lado, la comparación entre los grupos de EObMS y EObME clasificados según criterios de ATP III y Wildman modificados, pero con respecto a variables no consideradas en dichos criterios, no mostró diferencias significativas ($p > 0,05$) en ninguna clasificación ni variable (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación entre los grupos de estudiantes con obesidad metabólicamente sana vs. obesidad metabólicamente enferma según variables no considerados en ATP III ni en Wildman modificado

Variable	ATP III			Wildman modificado		
	x̄	x̄	*p*	x̄	x̄	*p*
	(EObMS)	(EObME)	(EObMS vs EObME)	(EObMS)	(EObME)	(EObMS vs EObME)
Número de hombres (n)	23	4	-	19	8	-
Prevalencia en hombres (%)	85,19	14,81	-	70,37	29,63	-
Número de mujeres (n)	6	4	-	5	5	-
Prevalencia en mujeres (%)	60,00	40,00	-	50,00	50,00	-
Edad (años)	23,72	24,63	0,669	24,25	23,31	0,603
Peso (kg)	86,52	91,15	0,390	87,56	87,45	0,981
Talla (mg/dl)	1,65	1,66	0,784	1,66	1,64	0,453
IMC (kg/m2)	31,57	32,60	0,251	31,50	32,32	0,295
TMB (kcal/día)	1744,53	1749,83	0,957	1757,59	1723,67	0,690
NAF	1,48	1,45	0,352	1,48	1,46	0,289
GET (kcal/día)	2584,47	2543,39	0,801	2609,90	2512,24	0,486
Ingesta calórica diaria (kcal/día)	2669,68	2687,41	0,934	2663,13	2692,68	0,873
AAED (%)	103,67	104,39	0,892	102,39	106,48	0,366
C-LDL (mg/dl)	99,34	81,65	0,113	96,70	93,32	0,730
Colesterol total (mg/dl)	167,51	160,41	0,571	164,52	168,67	0,701

x̄: media, *p*: nivel de significancia al aplicar la prueba t de Student, EObMS: estudiantes con obesidad metabólicamente sana, EObME: estudiantes con obesidad metabólicamente enferma, IMC: índice de masa corporal, TMB: tasa metabólica basal, NAF: nivel de actividad física, GET: gasto energético total, AAED: adecuación del aporte energético diario, C-LDL: colesterol-LDL sérico

La comparación entre las clasificaciones de ATP III vs. Wildman modificada para EObMS, y entre las mismas para EObME, no obtuvo diferencias significativas en ningún grupo ni variable (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación entre los criterios de ATP III vs. Wildman modificado para clasificar a la muestra en estudiantes con obesidad metabólicamente sana o enferma

Variable	EObMS			EObME		
	$\bar{x}$ (ATP III)	$\bar{x}$ (Wildman modificado)	*p* (ATP III vs Wildman modificado)	$\bar{x}$ (ATP III)	$\bar{x}$ (Wildman modificado)	*p* (ATP III vs Wildman modificado)
Glucosa (mg/dl)	90,14	89,54	0,706	94,50	93,92	0,892
C-HDL en hombres (mg/dl)	43,79	45,78	0,378	34,23	34,29	0,976
C-HDL en mujeres (mg/dl))	52,17	54,84	0,765	34,80	35,60	0,903
Triglicéridos (mg/dl)	113,43	100,95	0,316	221,83	203,19	0,737
PAS (mmHg)	115,83	115,17	0,769	126,75	123,77	0,450
PAD (mmHg)	74,55	73,67	0,640	81,50	80,46	0,727

$\bar{x}$: media, *p*: nivel de significancia al aplicar la prueba t de Student, EObMS: estudiantes con obesidad metabólicamente sana, EObME: estudiantes con obesidad metabólicamente enferma, C-HDL: colesterol-HDL sérico, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica

DISCUSIÓN

En la presente investigación se encontró una prevalencia de obesidad en estudiantes de Medicina de la UNT de 9,14 %, valor menor al reportado por Muñoz-Blanco et al. en el año 2018 (11 %) en la misma universidad, población y con solo 240 historias clínicas revisadas [4]. Sin embargo, esta frecuencia es aun mayor que lo reportado en estudiantes de Medicina de otras universidades como de Colombia, con 7,0 % [20]; de Venezuela, con 6,7 % [21], y de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Lima, Perú, con 3,2 % [22].

Las diferentes prevalencias de obesidad serían reflejo de la vida universitaria, pues se emplean muchas horas del día en clases y estudio en casa, además del constante estrés, la poca actividad física y el frecuente consumo de comida chatarra, por lo que son necesarias intervenciones para reducir el riesgo de obesidad [23,24]. Se encontró que el 100 % de la muestra llevaban una vida sedentaria, y 14 de los 37 tenían un porcentaje de adecuación del aporte energético diario en exceso.

En este trabajo se usaron las clasificaciones ATP-III y Wildman para definir ObMS y ObME. La calificación de Wildman fue modificada y no se consideraron las variables de resistencia a la insulina ni inflamación sistémica. La principal razón para emplear estos dos sistemas es que en el de ATP-III uno de sus cinco criterios es la obesidad abdominal, mientras que en Wildman no es valorada [13]. La obesidad central es considerada por muchos autores como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de síndrome metabólico, pues tiene estrecha relación con la resistencia a la insulina, ambas serían el origen fisiopatológico de las diferentes anormalidades metabólicas [7,25]. Esto se evidencia en los resultados, pues los estudiantes con obesidad metabólicamente enferma tuvieron una CC mayor, en promedio, que los obesos metabólicamente sanos de ambos sexos, según la clasificación del ATP-III.

La muestra estuvo conformada por adultos jóvenes con una edad promedio de 23,92 ± 5,17 años, en quienes se encontró una prevalencia de obesidad metabólicamente sana de 78,38 % según ATP-III y 64,86 % según Wildman modificado. Otras investigaciones en personas reportaron prevalencias ObMS y ObME de 8,6 % vs. 91,3 % (americanos entre 20 y 40 años) [26]; 21,4 % vs. 78,5 % (polacos entre 18 y 35 años) [12]; 55,8 % vs. 44,2 % (surcoreanos de entre 30 a 70 años) [27]; y 7,0 % vs. 93,0 % (peruanos con una edad promedio de 44,3 años) [11]. Esto muestra que las prevalencias informadas varían dependiendo no solo de la edad de la población estudiada, sino también de la nacionalidad, con un máximo de ObME en EE. UU. y Perú, así como ObMS más frecuente en algunos países de Europa y Asia.

En el presente estudio, menos de la mitad de la muestra tuvo obesidad central (48,65 %), lo que explica la menor prevalencia de ObME con ATP-III, que con Wildman modificado. Uno de los factores que contribuiría es la edad de los participantes, pues en poblaciones jóvenes la prevalencia de obesidad abdominal suele ser menor que en personas de más edad, a pesar de la condición de obesidad [28]. Sin embargo, en Europa la prevalencia de ObME, al no considerar la CC como en los criterios de Wildman, disminuye hasta en un 28 % en mujeres y 19 % en hombres [29].

A pesar de que las prevalencias de ObMS y ObME son diferentes según sean estimadas con ATP-III o Wildman modificado, la comparación entre estas clasificaciones no tuvo diferencias significativas en los dos grupos de EObMS

ni en los dos de EObME: esto significa que son semejantes según su estado metabólico.

La comparación entre los grupos de EObMS y EObME, según los criterios de ATP-III, muestra diferencias significativas en C-HDL (hombres), PAS y PAD, de acuerdo con Wildman modificado, en C-HDL (hombres y mujeres), PAS, PAD y triglicéridos. Esto se debería a un trastorno de los adipocitos viscerales, pues alteran múltiples mecanismos y generan resistencia a la insulina, exceso de ácidos grasos libres, inadecuada activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, anomalías funcionales y estructurales del riñón, el corazón y la vasculatura; lo cual se evidencia en cambios de la PA, C-HDL y triglicéridos [30]. Sin embargo, dentro del grupo de personas obesas existen individuos sin anomalías cardiovasculares, a pesar de su condición [11], por lo cual existió una diferencia significativa en las variables antes mencionadas.

Por otro lado, no hubo diferencias significativas respecto a la glucemia entre los grupos de EObMS y EObME en ambas clasificaciones. Esto se explicaría por la joven edad del grupo estudiado, pues a pesar de que la obesidad puede incrementar la resistencia a la insulina [31], al inicio existe un aumento de la liberación de grandes cantidades de dicha hormona a la sangre que compensa esta alteración y mantiene la glucemia en niveles normales; aunque a largo plazo se produce una disfunción de las células beta pancreáticas, lo que deriva en DM2 [32].

La edad, peso, talla, IMC y otras variables no consideradas para síndrome metabólico fueron similares entre los grupos de EObMS y EObME, lo cual evidencia que tanto la obesidad como el síndrome metabólico son enfermedades de múltiples causas, cuyo origen es una suma de factores como tener antecedentes familiares, enfermedades endocrinológicas, estilos de vida poco saludables, la influencia de la sociedad, la cultura, la educación y la economía [33].

Se puede señalar como una limitación de este estudio el no haber incluido todas las variables de la clasificación de Wildman para definir ObMS. Se recomienda, además, investigar con un mayor tamaño muestral, que incluya a personas con rangos de edad más amplios y diversas ocupaciones, para determinar una prevalencia de ObMS más acorde con la realidad.

Finalmente, a partir la presente investigación se concluye que la prevalencia de obesidad metabólicamente sana encontrada en estudiantes de Medicina de la UNT fue alta: 78,38 % según ATP-III y 64,86 % según criterio de Wildman modificado. Sin embargo, es importante recalcar que, muy aparte de la denominación de ObMS, el simple hecho de presentar obesidad incrementa el riesgo de padecer diversas anormalidades cardiometabólicas que, con el tiempo, ocasionarían enfermedades crónicas no transmisibles como DM2, hipertensión arterial y dislipidemias. Sería importante tomar mayor interés en las políticas de promoción de estilos de vida saludables, en especial en estudiantes de Medicina, pues serán ellos quienes a futuro tendrán que combatir en primera línea a esta nueva epidemia del siglo XXI: la obesidad.

Agradecimiento: Al personal del Servicio de Bienestar Universitario de la Universidad Nacional de Trujillo por las facilidades otorgadas para la recolección de datos.

Nombre del departamento y la institución: Departamento de Ciencias Básicas-Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo

Contribuciones de los autores: Todos los autores han realizado un aporte sustancial a la concepción o el diseño del manuscrito, así como en la adquisición, análisis o interpretación de los datos obtenidos, han participado en el diseño de la investigación, en la revisión del contenido y en la aprobación en la versión final del artículo. Además, asumen la responsabilidad de todos los aspectos del artículo y garantizan la exactitud e integridad de cualquier parte del trabajo y que están adecuadamente investigadas y resueltas.

Fuente de financiamiento: El proyecto fue financiado al 25 % por los investigadores y el 75 % restante con fondos de la Universidad Nacional de Trujillo. Nombre del proyecto financiado: Prevalencia de obesidad metabólicamente sana en estudiantes de medicina de la Universidad Nacional de Trujillo. Código del proyecto financiado: 49721903112

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, Zhou B, Danaei G, Lu Y, et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet. 2016; 387(10026): 1377-96.
2. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes (Lond). 2008; 32(9): 1431-7.
3. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Perú: Enfermedades no transmisibles y trasmisibles, 2018 [Internet]. Lima: INEI; 2019. p. 1-192. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1734/cap01.pdf
4. Muñoz-Blanco P, Huamán-Saavedra J. Estado nutricional de estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo. Rev Médica Trujillo. 2018; 13(3): 131-9.
5. Jung CH, Lee WJ, Song KH. Metabolically healthy obesity: A friend or foe?. Korean J Intern Med. 2017; 32(4): 611-21.

6. Rathmell JC. Obesity, immunity, and cancer. N Engl J Med. 2021; 384(12): 1160-2.
7. Brandão I, Martins MJ, Monteiro R. Metabolically healthy obesity-heterogeneity in definitions and unconventional factors. Metabolites. 2020; 10(2): 48.
8. Tian S, Xu Y, Dong H. The effect of metabolic health and obesity phenotypes on risk of hypertension: A nationwide population-based study using 5 representative definitions of metabolic health. Medicine (Baltimore). 2018; 97(38): e12425.
9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285(19): 2486-97.
10. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). Arch Intern Med. 2008; 168(15): 1617-24.
11. Pajuelo RJ, Arbañil HH, Gonzales JS, Gamarra GD, Torres AH, Pando R, et al. Obeso metabólicamente normal. An Fac Med. 2014; 75(2): 113-8.
12. Osadnik K, Osadnik T, Lonnie M, Lejawa M, Reguła R, Fronczek M, et al. Metabolically healthy obese and metabolic syndrome of the lean: The importance of diet quality. Analysis of MAGNETIC cohort. Nutr J. 2020; 19: 19.
13. Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. Ann N Y Acad Sci. 2017; 1391(1): 85-100.
14. Wang B, Zhuang R, Luo X, Yin L, Pang C, Feng T, et al. Prevalence of metabolically healthy obese and metabolically obese but normal weight in adults worldwide: a meta-analysis. Horm Metab Res. 2015; 47(11): 839-45.
15. Serrano MDM, Martínez-Álvarez JR, Sánchez-Álvarez M, López-Ejeda N, García IA, Marín AV. Prevalencia del fenotipo metabólicamente sano entre españoles adultos con exceso de peso. Rev Española Cardiol. 2016; 69(2): 216-7.
16. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: A cohort study. Diabetes Care. 2013; 36(8): 2388-94.
17. Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(8): 2906-12.
18. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. Am J Clin Nutr. 1990; 51(2): 241-7.
19. Mahan LK, Raymond JL. Krause - Dietoterapia. 14a ed. España: Elsevier; 2017.
20. Jiménez JLB, Muyuy ABH. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en estudiantes de medicina del área clínica con identificación de estilos de vida en el periodo académico 2016-II [Tesis]. Bogota D. C.: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. Facultad de Ciencias de la Salud; 2016.
21. Oviedo G, Marcano M, Salim AM. Estado nutricional en estudiantes de medicina, estrato social y actividad física. Salus. 2012; 16(Supl. 1): 58-63.
22. Cereceda MdP, Espinoza S, Apaza D. Estado nutricional según IMC en estudiantes de cuatro Escuelas Académicas Profesionales de la Facultad de Medicina UNMSM. An Fac Med. 2013; 73(1): S41.
23. Torres-Roman JS, Helguero-Santín LM, Bazalar-Palacios J, Avilez JL, Dávila-Hernández CA. Sobrepeso y obesidad en estudiantes de medicina. ¿Un nuevo reto al sistema de salud peruano?. Salud Pública Méx. 2017; 59(3): 207-9.
24. Pajuelo-Ramírez J. La obesidad en el Perú. An Fac Med. 2017; 78(2): 179-85.
25. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQH. Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2020; 23(3): 189-230.
26. Wang W, Blackett P, Khan S, Lee E. Apolipoproteins A-I, B, and C-III and Obesity in Young Adult Cherokee. J Lipids. 2017; 2017: 8236325.
27. Jeonghee S, Jeongwon H. Effects of Health Behavior Factors and Mental Health Factors in Korean Obese Adults on Their Metabolic State: Utilizing the Korea National Health and Nutrition Examination Survey Data. Int J Contents. 2017; 13(3): 49-58.
28. Pajuelo-Ramírez J, Aparcana LT, Zamora RA, Leo IB. El sobrepeso, la obesidad y la obesidad abdominal en la población adulta del Perú. An Fac Med. 2019; 80(1): 21-7.
29. Kim J, Hartzema AG. Metabolic syndrome and metabolically healthy status in adults with overweight or obesity, expressing no desire to lose weight. Obes Res Clin Pract. 2020; 14(1): 47-53.
30. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10(6): 364-76.
31. Pajuelo-Ramírez J, Leo BI, González JS, Huamán HA, Cuadros MM, Henostroza OC, et al. Obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 en adolescentes. An Fac Med. 2018; 79(3): 200-5.
32. Ying W, Fu W, Lee YS, Olefsky JM. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β-cell abnormalities. Nat Rev Endocrinol. 2020; 16(2): 81-90.
33. Martínez MLA. Obesidad y salud, ¿En realidad existe el paciente obeso metabólicamente sano?. Rev Salud Pública y Nutr. 2017; 16(2): 44-5.

Correspondencia:
Christian Alexander Loje López.
Dirección: Calle Astopilco N° 669, distrito de El Porvenir, Trujillo. La Libertad, Perú.
Teléfono: +51 949 496 652.
Correo electrónico: christian_02_09_98@hotmail.com

Recibido: 03 de marzo de 2021
Evaluado: 22 de marzo de 2021
Aprobado: 06 de abril de 2021

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú. Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ORCID iDs
Christian Loje https://orcid.org/0000-0003-3427-0423
Juan Gutiérrez https://orcid.org/0000-0002-8482-0107
Anderson Gonzales https://orcid.org/0000-0001-6556-7962
Jorge Huamán https://orcid.org/0000-0003-3842-555X

Efectos del programa educativo "Libres de COVID-19" sobre las habilidades sociales preventivas del adolescente

Miryam Lora-Loza*[1,a]; Jaimito Sevillano-Saldaña [2,b]; Richard García-Ishimine [1,c]; Tomas Rodríguez-Beas [3,d]; Yuri Vilca-Bejarano [4,e]

RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto del programa educativo Libres de COVID-19 en las habilidades sociales preventivas de adolescentes atendidos en un hospital provincial de Perú.
Materiales y métodos: Investigación explicativa y preexperimental de diseño longitudinal y prospectivo que responde a una preprueba y una posprueba en grupo intacto. La población estuvo conformada por cuarenta adolescentes de ambos sexos, de 13 a 19 años, que fueron atendidos en el Hospital Provincial de Tayabamba. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) adolescente con edad entre 13 a 19 años, b) tener una historia clínica completa y c) haber sido atendido en el Hospital Provincial de Tayabamba. Las variables estudiadas (antes y después de la aplicación del programa) fueron las habilidades sociales preventivas y sus dimensiones de asertividad, comunicación, autoestima y toma de decisiones. El programa Libres de COVID-19 fue aplicado con una prueba previa y otra posterior. Se empleó un cuestionario de evaluación del desarrollo de habilidades sociales preventivas de cuatro dimensiones y veintisiete reactivos. El análisis no paramétrico de datos longitudinales fue utilizado para una muestra de sujetos evaluados en dos ocasiones en el tiempo.
Resultados: Antes de aplicar el programa educativo Libres de COVID-19, las habilidades sociales preventivas de adolescentes, en general, fueron regulares en el 55,00 % de los participantes y, después del programa, el 80,00 % obtuvo la calificación de buenas. Al inicio, la asertividad fue regular (45,00 %), y mejoró a buena (75,00 %) después del programa. La comunicación antes del programa era regular (70,00 %), y después resultó buena (85,00 % de los adolescentes). La toma de decisiones fue buena en el 50,00 % del grupo antes del programa; y después, el 90,00 % de los participantes consiguió la misma calificación.
Conclusiones: Las habilidades sociales preventivas de adolescentes atendidos en el Hospital Provincial Tayabamba, así como la asertividad, la comunicación, la autoestima y la toma de decisiones mejoraron significativamente con la aplicación del programa educativo Libres de COVID-19.

Palabras clave: Habilidades sociales; Asertividad; Autoestima; Programa (Fuente: DeCS BIREME).

Effects of the “Free of COVID-19” educational program on teenagers’ preventive social skills

ABSTRACT

Objective: To determine the effects of the “Free of COVID-19” educational program on the preventive social skills of teenagers treated at a provincial hospital in Peru.
Materials and methods: An explanatory, pre-experimental, longitudinal and prospective research with a pretest and posttest intact group design. The population consisted of 40 male and female teenagers aged between 13 and 19, who were treated at the Tayabamba provincial hospital. The inclusion criteria were a) teenagers aged between 13 and 19, b) teenagers with complete medical records and c) teenagers treated at the Tayabamba provincial hospital. The variables (before and after the program) were the preventive social skills and their dimensions: assertiveness, communication, self-esteem and decision-making. The “Free of COVID-19” educational program was implemented with a pretest and a

1. Universidad César Vallejo, Escuela de Posgrado. Trujillo, Perú.
2. Universidad César Vallejo, Hospital Provincial de Tayabamba. La Libertad, Perú.
3. Universidad César Vallejo, Facultad de Ciencias Médicas. Trujillo, Perú.
4. Universidad César Vallejo, Hospital I Luis Albrecht EsSalud. Trujillo, Perú.
a. Obstetra, especialista en Emergencias Obstétricas, Doctora en Gestión y Planificación.
b. Enfermero, Magister en Gestión de los Servicios de la Salud.
c. Químico farmacéutico, Maestría en Gestión del Talento Humano.
d. Ingeniero Mecánico, Magíster en Gestión Ambiental.
e. Médico Cirujano, Magister en Gestión de los Servicios de la Salud.
* Autor corresponsal.

posttest. A questionnaire made up of four dimensions and 27 questions was administered for assessing the preventive social skills. A non-parametric analysis of longitudinal data was used for a sample of subjects who were evaluated twice during the course of the study.
Results: Before the implementation of the "Free of COVID-19" educational program, the teenagers' preventive social skills were, in general terms, fair (55.00 %) and, after the program, good (80.00 %). Their assertiveness was fair (45.00 %) before the program and improved to good (75.00 %) after the program. Their communication was fair (70.00 %) before the program and good (85.00 %) afterwards. Their decision-making was good (50.00 %) before the program and also good (90.00 %) after the implementation of the program.
Conclusions: The preventive social skills of teenagers treated at the Tayabamba provincial hospital, as well as their assertiveness, communication, self-esteem and decision-making, significantly improved with the implementation of the "Free of COVID-19" educational program.

Keywords: Social skills; Assertiveness; Self concept; Program (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Uno de los daños colaterales más significativos de la pandemia de la COVID-19 es el deterioro de la calidad de vida del adolescente. Con esta enfermedad llegaron el confinamiento social obligatorio, el cierre de los centros educativos, la prohibición a desarrollar actividades de recreación social, etc., situaciones que generan, necesariamente, mayores niveles de estrés, ansiedad, temor, desconcierto y pánico, nunca vistos en la historia reciente [1]. Las familias y los distintos grupos sociales ya no pueden garantizar al adolescente una formación inclusiva y equitativa porque ellos mismos se ven obligados a seguir las políticas y las medidas de contención de la crisis sanitaria mundial. Lógicamente, los adolescentes son las personas menos indicadas para que, a través de sus respuestas e iniciativas personales, puedan ser escuchados, y se desconoce el nivel de vulnerabilidad en que han quedado frente al peligro de enfermar y morir por la enfermedad y/o por los daños que las medidas de contención social le causa a su salud bio-psicosocial [2]. La COVID-19 afecta a todo el mundo, pero, según la OPS/OMS, América Latina es una de las regiones que más está sufriendo su impacto, ya que antes de la pandemia, la población adolescente ya estaba en desventaja respecto a Europa o países como China, Rusia y Japón, entre otros. La situación de pobreza y pobreza extrema que contextualizaban la realidad socioeconómica y familiar de los adolescentes alcanzaban entre el 30 % al 45 %, en promedio. Con el COVID-19 se ha multiplicado y ha alcanzado una media del 80 %. Es decir, la situación de vulnerabilidad de los adolescentes se ha incrementado exponencialmente y se ubican como una población de mayor riesgo o peligro respecto al desarrollo personal y social adecuados [3].

En el Perú, entre el 70 al 90 % de los adolescentes no tiene la mínima oportunidad de proyectarse asertivamente a través de un planeamiento o dominio de sus habilidades sociales; sus formas de comunicarse han sido distorsionadas, eliminando la posibilidad de desarrollar un comportamiento social adecuado a su edad. La autoestima está muy por debajo de los valores normales, lo que genera serios problemas para la salud mental y hasta se han prohibido las prácticas racionales para la tomar decisiones personales, familiares y sociales. El estado actual en que se encuentra la población adolescente vulnera sus derechos y su bienestar futuro [4]. En nuestro país, entre el 70 al 80 % de los adolescentes ve afectada su salud mental por la falta de interacción y desarrollo de sus actividades educativas [5]. Los programas educativos se definen como un conjunto de planes, estrategias, objetivos y acciones con fines específicos sobre el comportamiento, actitudes y motivaciones de las personas [6]. La finalidad de estos planes es variada y diversa; se fundamenta en la trasferencia de información y conocimientos para desarrollar habilidades y destrezas en algún campo específico del conocimiento o comportamiento humano [7].

La estructura de estos programas responde a las conexiones y dinámicas que rigen los procesos de trasformación de comportamientos y/o de las dinámicas del desarrollo de habilidades sociales, intelectuales, culturales, filosóficas, educativas, salubristas, etc. Al ser expresos y claros, su propósito es presentar una visión general de las principales herramientas educativas para la entrega y trasferencia de la información, como los datos estadísticos y las precisiones conceptuales, así como las referencias de experiencias de su aplicación en otras poblaciones [8]. Esto contribuye a la claridad y transparencia del papel educador del programa, ya que prevé el cambio y especifica su eficiencia, eficacia, equidad y, en general, su función social en el contexto de la realidad en que se aplica [9]. Nuestro trabajo busca mejorar la asertividad, la comunicación, la autoestima y la forma como los adolescentes toman sus propias decisiones para evitar enfermar o morir por COVID-19, o ver deteriorado su bienestar bio-psicosocial, especialmente, respecto a su salud metal, que son los principales elementos de desarrollo de las habilidades sociales preventivas en el adolescente, las mismas que se incorporan, después de un proceso educativo, en términos modelares, en el desarrollo de sus comportamientos futuros [10].

Estos programas no emplean formas interactivas de negociación para imprimir un carácter de presión y/o generar los cambios en el comportamiento, más bien utilizan los elementos facilitadores de la información y conocimiento para brindar las herramientas de racionalización para el desarrollo de habilidades. Así, las limitaciones para desarrollar nuestras propias iniciativas disminuyen o se eliminan [11].

Desde este punto de vista, las habilidades sociales preventivas se definen como las representaciones formales de las experiencias socioculturales, filosóficas y cognitivas, que resultan de enorme interés al explorar las fuentes de la aplicabilidad de iniciativas para conseguir logros y objetivos de superación de situaciones o comportamientos no deseados. Estas habilidades sociales de prevención no pueden prescindir del apoyo sustantivo de los programas educativos, especialmente cuando la población de interés son los adolescentes. En este caso, bajo las condiciones de confinamiento social y de riesgo de contraer el COVID-19 o de deteriorar su bienestar bio-psicosocial. En otras palabras, no existen fórmulas específicas que determinen las estructuras de los cambios que se persiguen, aunque muchos comportamientos individuales y grupales puedan estar ya dirigidos a aumentar las habilidades sociales preventivas [12]. El concepto de prevención que se une al de desarrollo de habilidades sociales nace de la vulnerabilidad de las personas frente a fenómenos sociales, naturales o del pensamiento, como el COVID-19. En consecuencia, las habilidades sociales preventivas de asertividad se definen como procesos que racionalizan las nuevas formas en que las personas (adolescentes) pueden ayudarse a conseguir metas, obtener algún grado de felicitación por su comportamiento, agradecimiento o reconocimiento por guardar la distancia social para evitar el contagio del COVID-19. El punto central es la racionalización de los procedimientos, que tiene como objetivo alcanzar mejores habilidades sociales asertivas rompiendo los extremos negativos que se presentan en las instancias intermedias de la comprensión de la realidad en que se vive. Por ello, el objetivo central de esta investigación fue determinar los efectos del programa educativo Libres de COVID-19 en las habilidades sociales preventivas de los adolescentes atendidos en un hospital provincial del Perú en 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

La investigación es de tipo explicativa (en su nivel de preexperimental) y de diseño longitudinal. Responde a una preprueba y una posprueba en grupo intacto no probabilístico por asignación o interés. La población objetivo estuvo conformada por 40 adolescentes de ambos sexos, entre 13 a 19 años, que fueron atendidos en el Programa de Atención Integral del Escolar y Adolescente en el Consultorio Externo del Hospital Provincial de Tayabamba, región La Libertad, entre los meses de junio a diciembre 2020. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) adolescentes de ambos sexos entre 13 a 19 años que acepten participar voluntariamente en el estudio y b) adolescentes con historias clínicas completas.

Variables y mediciones

Las variables estudiadas (antes y después del programa) fueron las habilidades sociales preventivas y sus dimensiones: de asertividad, de comunicación, de autoestima y de toma de decisiones. Se empleó un cuestionario de evaluación del desarrollo de habilidades sociales preventivas en adolescentes con la prueba de ingreso y salida inherentes al programa educativo "Libres de COVID-19", que aborda las 4 dimensiones del desarrollo de habilidades sociales preventivas antes mencionadas, con 27 reactivos. Luego se aplicó el programa educativo con pretest de ingreso y postest. Como recursos de comunicación se utilizaron la plataforma Zoom y las aplicaciones E-learning propuestas por el Ministerio de Salud (Minsa 2005), adaptadas en función del desarrollo de habilidades sociales preventivas contra el COVID-19. Las sesiones tenían una duración de 40 minutos y la consultoría en línea estaba abierta en cualquier momento.

Análisis estadístico

Para estimar el efecto de la aplicación del programa educativo con un pretest de ingreso y un postest, se emplearon las metodologías descritas por Brunner et al. y sus aplicaciones prácticas en el análisis de datos longitudinales de experimentos que estudian estudian una sola muestra de sujetos en dos ocasiones en el tiempo (pre y postest) [13]. En este caso, el experimento consiste en evaluar la respuesta de las unidades de investigación sometidas a una condición en particular (programa educativo) en dos ocasiones (pretest y postest; $t = 2$); el mismo se constituye en el diseño experimental más simple en el contexto de los datos longitudinales. Aquí, el modelo estadístico para $t = 2$ períodos considera que los vectores aleatorios observados $X_{-k} = (X_{-k1}, X_{-k2})', k = 1,\ldots,n$, son independientes, y las X_{-ks} tienen la función de distribución marginal $F_{-s,s} = 1,2$.

En la tabla 1 se presentan los datos y las distribuciones para esta clase de diseño de experimentos.

Tabla 1. Observaciones y funciones de distribución para un diseño donde se estudia un solo grupo de sujetos evaluados en dos períodos de tiempo *t* = 2

Variable	Datos		Distribuciones marginales	
	Tiempo		Tiempo	
Unidad de investigación	s=1	s=2	s=1	s=2
k=1	X_11	X_12	F_1	F_2
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
k=n	X_n1	X_n2	F_1	F_2

De esta manera, la hipótesis puede ser formulada como $H_0^F: F_1 = F_2$, esto sugiere que las dos funciones de distribución marginal F_1 y F_2. Asimismo, la hipótesis $H_0^p: p = \int F_1 dF_2 = \frac{1}{2}$ significa que una diferencia entre las distribuciones F_1 y F_2 se acepta siempre que la tendencia central no cambie, es decir, los efectos relativos de tratamiento $p_s = \int H dF_s, s = 1,2$ son iguales y, en consecuencia, $p_2 - p_1 = p - \frac{1}{2} = 0$. En ese caso, $H = \frac{1}{2}(F_1 + F_2)$. La hipótesis H_0^F es más robusta que H_0^p debido a que $F_1 = F_2$ implica que $p_2 = p_1$.

Para calcular los estadísticos y probar la hipótesis H_0^F, solo se necesitan los rangos de las *N* = *2n* observaciones, mientras que para probar la hipótesis $H_0^p: p = \frac{1}{2}$, o su equivalente $p_2 = p_1$, serán necesarios otros rangos. De esta manera, se tiene que $S_{n,0}^2 = \frac{1}{n-1}\sum_{k=1}^{n}(R_{k2} - R_{k1} - \bar{R}_{.2} + \bar{R}_{.1})^2$ representa la varianza empírica de las diferencias de rango $R_{k2} - R_{k1}, k = 1, \ldots, n$. Así, para muestras grandes, el estadístico $T_n^F = \sqrt{n}\frac{\bar{R}_{.2}+\bar{R}_{.1}}{S_{n,0}}$ tiene una distribución normal estándar *N* (0,1) bajo la hipótesis H_0^F. Por el contrario, para muestras pequeñas, la distribución del estadístico T_n^F se aproxima a una distribución *t* de Student centrada con *n*-1 grados de libertad. En ese sentido, Brunner et al. refieren que estudios de simulación han demostrado que esta aproximación es bastante buena para tamaños de muestra $n \geq 7$ y distribuciones continuas [13]. Para las distribuciones discretas, la calidad de la aproximación depende del número de empates en la muestra: así, para tamaños de muestra $n \geq 15$, esta aproximación es satisfactoria si no hay muchos empates.

La hipótesis $H_0^p: p = \int F_1 dF_2 = \frac{1}{2}$ contiene todas las distribuciones marginales simétricas F_1^S y F_2^S con el mismo centro de simetría $\mu_1^S = \mu_2^S$ pero diferentes varianzas σ_1^S y σ_1^S. En ese sentido, esta configuración es conocida como el caso no paramétrico de Behrens-Fisher. Así, se pueden estimar los efectos relativos de tratamiento p_1 y p_2 de la misma manera como en el caso de la hipótesis $H_0^F: F_1 = F_2$. En ese orden, la varianza del estadístico $U_n = \sqrt{n}\left(\hat{p} - \frac{1}{2}\right)$ bajo la hipótesis H_0^p es distinta a la estimada bajo la hipótesis H_0^F, por lo que bajo la hipótesis H_0^p, un estimador consistente para la varianza del estadístico U_n es dado mediante $S_{n,p}^2/n^2$, donde

$$S_{n,p}^2 = \frac{1}{n-1}\sum_{k=1}^{n}\left[\left(R_{k2} - R_{k2}^{(2)}\right) - \left(R_{k1} - R_{k1}^{(1)}\right) - (\bar{R}_{.2} - \bar{R}_{.1})^2\right]$$

Consideraciones éticas

El trabajo respeta los valores éticos y morales inherentes a la aplicación de investigaciones experimentales en línea (en el campo virtual) y también los derechos legales de los adolescentes, de acuerdo con pautas éticas internacionales para la investigación relacionadas con la salud de seres humanos elaboradas por el Consejo de Organizaciones de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (2016) y del informe Belmont sobre el respeto a las personas, beneficencia y resguardo su independencia. Asimismo, se respetaron los procedimientos de "no copia" verificando la originalidad del estudio con el programa Turnitin, como establece la Escuela de Posgrado de la Universidad César Vallejo.

RESULTADOS

Antes de aplicar el programa "Libres de COVID-19", las habilidades sociales preventivas de los adolescentes atendidos en el Hospital Provincial Tayabamba fueron malas (en el 10,00 % de los participantes), regulares (en el 55,00 %) y buenas (en 35,00 %); y después del programa habían cambiado a malas (0,00 %), regulares (20,00 %) y buenas (80,00 %). Asimismo, en relación a las dimensiones de las habilidades sociales preventivas, encontramos que los valores de la asertividad, previos al programa, fueron malos (15,00 % de los adolescentes), regulares (en 45,00 % del grupo) y buenos (en el 40,00 %); después del programa fueron malos (5,00 %), regulares (20,00 %) y buenos (75,00 %). Al inicio del estudio, las habilidades de comunicación en el 15,00 % de los participantes fueron malas; regulares, en el 70,00 %; y

buenas, en el 15,00 %; después del programa fueron malas (5,00 %), regulares (10,00 %) y buenas (85,00 %).

Antes de aplicar el plan "Libres de COVID-19", la autoestima, era mala en el 5,00 % de los adolescentes; regular, en el 65,00 %; y buena en 30,00 % del grupo; y después del programa encontramos el mismo porcentaje con calificación mala, el grupo de nivel regular bajó a 10,00 % y el grupo de calificación buena aumentó al 85,00 %. La toma de decisiones de los adolescentes atendidos en el Hospital Provincial Tayabamba antes del programa educativo Libres de COVID-19 eran malas (15,00 %), regulares (35,00 %) y buenas (50,00 %); y después del programa obtuvimos lo siguiente: malas (5,00 %), regulares (5,00 %) y buenas (90,00 %).

Tabla 2. Efectos del programa educativo "Libres de COVID-19", sobre las habilidades sociales preventivas y sus dimensiones del adolescente atendido en el Hospital Provincial Tayabamba, 2020

Habilidades sociales (nivel general)	Antes del programa		Después del programa	
	N.°	%	N.°	%
Malas	4	10,00	0	0,00
Regulares	22	55,00	8	20,00
Buenas	14	35,00	32	80,00
Total	40	100,00	40	100,00
Habilidades sociales de asertividad				
Mala	6	15,00	2	5,00
Regular	18	45,00	8	20,00
Buena	16	40,00	30	75,00
Total	40	100,00	40	100,00
Habilidades sociales de comunicación				
Mala	6	15,00	2	5,00
Regular	28	70,00	4	10,00
Buena	6	15,00	34	85,00
Total	40	100,00	40	100,00
Habilidades sociales de autoestima				
Mala	2	5,00	2	5,00
Regular	26	65,00	4	10,00
Buena	12	30,00	34	85,00
Total	40	100,00	40	100,00
Habilidades sociales preventivas para toma de decisiones				
Mala	6	15,00	2	5,00
Regular	14	35,00	2	5,00
Buena	20	50,00	36	90,00
Total	40	100,00	40	100,00

Las estimaciones puntuales de los efectos relativos del programa educativo "Libres de COVID-19" sobre las habilidades sociales preventivas y sus dimensiones del adolescente atendido en el Hospital Provincial Tayabamba en 2020 se incrementan después de que se aplica el programa educativo (Figuras 1 y 2).

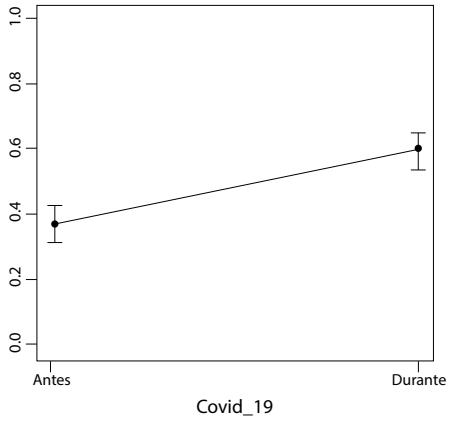


Figura 1. Intervalos de confianza de 95 % para los efectos relativos del programa educativo "Libres de COVID-19" sobre las habilidades sociales preventivas del adolescente atendido en el Hospital Provincial Tayabamba, 2020

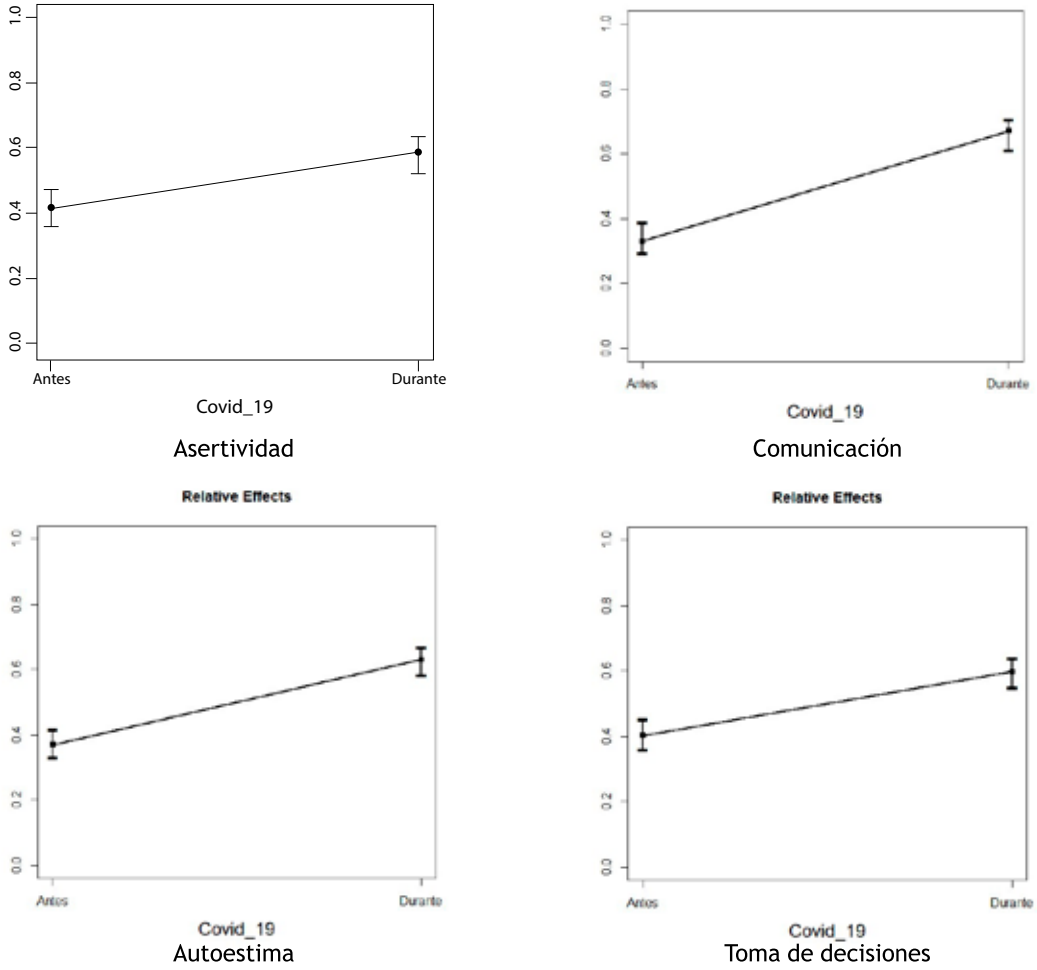


Figura 2. Intervalos de confianza de 95 % para los efectos relativos del programa educativo "Libres de COVID-19" sobre las dimensiones asociadas a las habilidades sociales preventivas del adolescente atendido en el Hospital Provincial Tayabamba, 2020

El análisis no paramétrico sugiere que el comportamiento de las habilidades sociales preventivas y sus dimensiones del adolescente variaron significativamente (p < 0,05) después de que se aplicó el programa educativo "Libres de COVID-19" (Tabla 3).

Tabla 3. Efectos del programa educativo "Libres de COVID-19" sobre las habilidades sociales preventivas y sus dimensiones del adolescente atendido en el Hospital Provincial Tayabamba, 2020

Variable	Datos		Distribuciones marginales	
	Tiempo		Tiempo	
Unidad de investigación	s=1	s=2	s=1	s=2
k=1	X_11	X_12	F_1	F_2
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
k=n	X_n1	X_n2	F_1	F_2

DISCUSIÓN

Los resultados muestran que el adolescente atendido en el Hospital Provincial Tayabamba desarrolló mejoró sus habilidades sociales preventivas con la ayuda del programa educativo "Libres de COVID-19". Antes del estudio ya existía un desarrollo básico de las habilidades sociales preventivas, las mismas que fueron repotenciadas, tanto por la labor preventiva de enfermería, como por una actitud de respuesta a los temores, incertidumbres, miedos y pánicos que pudo y puede generar el COVID-19 [14]. Las labores de la enfermería respecto a la atención primaria de la salud (que están orientadas a cambiar comportamientos, mejorar conocimientos y desarrollar habilidades) pudieron tener un éxito relativo al aplicar el programa; sin embargo, la idea primaria del proyecto fue que el adolescente mismo pueda generar sus propios procesos de autocuidado para evitar enfermar de COVID-19, pero las necesidades relativas para desarrollar habilidades sociales preventivas fueron mayores y marcaron el camino para romper sus formas de suprimir casi todos los tipos de conductas o comportamientos preventivos de interconexión con la realidad que vive [15]. Los resultados también indican que la asertividad, la comunicación, la autoestima y la toma de decisiones fueron los elementos primarios para mover los indicadores de desarrollo de estas habilidades. Por ello, podemos señalar que estamos frente a una nueva descripción del papel de la enfermería en el área de la atención primaria de la salud en la población adolescente [12].

En ese sentido, nuestros resultados muestran la importancia social de los aprendizajes adaptativos a las nuevas formas de convivencias o a las nuevas formas de establecer las relaciones sociales para el cuidado de su salud [16].

Las implicancias de esta pandemia, como el confinamiento obligatorio o el distanciamiento social, cambiaron las formas de interacción comunitaria.

En consecuencia, las conductas y motivaciones para el desarrollo de nuevas habilidades sociales preventivas se trastornan.

A partir de los resultados, planteamos que la enfermería cambia su rol asistencial a un papel facilitador de los procesos integradores de los comportamientos médicos y sociales preventivos, basados en los postulados del aprendizaje social [17,18] y las teorías del autocuidado de Orem [19], ambos implicados en aspectos puntuales de los supuestos basales de la teoría de la jerarquía de las necesidades [20]. La información sobre salud pública requiere ser más específica. Hoy, esta información se dirige, específicamente, a los adolescentes, en quienes el carácter agresivo e indescifrable de la COVID-19 (por su variabilidad y diversidad en la presentación y expansión) hace que se enfaticen los mensajes destinados para protegerlos, ya que se alinean con los valores morales, apelan al consenso social o normas científicas, resaltan la perspectiva de aprobación de grupos sociales amplios y tienden a ser persuasivas [21].

Desde el campo de la enfermería, los procesos de aprendizaje para el desarrollo de habilidades sociales preventivas se circunscriben a la proyección del trabajo médico-social hospitalario. Si esta proyección ayuda al adolescente a interactuar mejor con su realidad, entonces se puede decir que un programa educativo, como "Libres de COVID-19", se trasforma en una herramienta capaz de satisfacer las necesidades del cuidado de la salud a nivel preventivo promocional, ya que parte de un acto consiente del adolescente y proporciona al adolescente comodidad y apoyo. El profesional de enfermería se preocupa del bienestar físico y de la salud mental y social; además, asume el rol de mejorar los comportamientos frente a la realidad en que vive el adolescente con el COVID-19. Desde este punto de vista, todas las actividades del programa educativo "Libres de COVID-19" han cumplido con su objetivo de ayudar al adolescente a buscar nuevas formas de interdependencia social en medio de la coyuntura de la pandemia [22]. Con base en los resultados, podemos

afirmar que no solo los adolescentes precisan este tipo de programas. Toda persona debe estar preparada para enfrentar la desinformación con datos precisos y contraargumentos Esta preparación debe concluir antes de que encuentren teorías de conspiración, noticias falsas u otras formas de información errónea. El estudio ha demostrado que se puede "vacunar" a las personas contra las informaciones falsas [14].

Desde esta perspectiva, los programas como "Libres de COVID-19" se presentan como una herramienta que desacelera la trasmisión viral y provoca cambios significativos en los comportamientos. Sin embargo, es necesario reconocer que los aspectos sociales y culturales influyen en el alcance y la velocidad del cambio de comportamiento. Por ello, se deben adoptar y aplicar nuevas y creativas formas de trabajo, sobre todo aquellas que parten de la descripción de contextos sociales específicos, del reconocimiento de las normas y que impidan la desigualdad social, cultural o la polarización. Estos elementos pueden ayudar a tomar mejores decisiones en el momento de identificar los factores de riesgo de comportamientos negativos frente al COVID-19 e intervenir de manera efectiva [2,3]. En conclusión, las habilidades sociales preventivas de adolescentes atendidos en el Hospital Provincial Tayabamba, así como las habilidades sociales preventivas de asertividad, comunicación, autoestima y toma de decisiones mejoran significativamente con la aplicación del programa educativo "Libres de COVID-19", ya que antes del programa estas habilidades estaban en un nivel regular y, después de este, mejoraron a un nivel bueno.

Contribuciones de los autores: Todos los autores participaron en la generación y diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de los datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Overview of public health and social measures in the context of COVID-19: Interim guidance [Internet]. OMS; 2020. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/332115
2. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Déirdre Hollingsworth T. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic?. Lancet. 2020; 395(10228): 931-4.
3. UNICEF. Impacto de la crisis por COVID-19 sobre los niños y niñas más vulnerables. Reimaginar la reconstrucción en clave de derechos de infancia [Internet]. UNICEF; 2020. Disponible en: https://www.observatoriodelainfancia.es/ficherosoia/documentos/7228_d_covid19-infancia-vulnerable-unicef.pdf
4. Alto Comisionado Contra la Pobreza Infantil. Brecha Digital y Pobreza Infantil. Documento Breve 14 [Internet]. ACCPI: España; 2020. Disponible en: https://www.comisionadopobrezainfantil.gob.es/sites/default/files/Brecha%20digital_DB.pdf
5. Stiff C. The game theory of panic-buring- and how to reduce it [Internet]. The Conversation: United States; 2020. Disponible en: http://theconversation.com/the-game-theory-of-panic-buying-and-how-to-reduce-it-134107
6. Ibarra MS. Definición de programa educativo. España: Actualizado. 2015; 22: 34
7. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. El impacto psicológico de la cuarentena y cómo reducirlo: revisión rápida de la evidencia. Lancet. 2020; 395(10227): 912-20.
8. Bailey J. Closing Schools To Slow a Pandemic [Internet]. Education Next: Canada; 2020. Disponible en: https://www.educationnext.org/closing-schools-to-slow-a-pandemic-coronavirus-covid-19-public-health/
9. Mällinen S. Teacher effectiveness and online learning. En: Teaching & Learning. Londrés: Routledge; 2018. p. 139-49.
10. Harris D. Using federal stimulus to get schools through the coronavirus crisis: The case for summer school and summer teacher pay [Internet]. Brookins Institution; 2020. Disponible en: https://www.brookings.edu/blog/brown-center-chalkboard/2020/03/11/using-federal-stimulus-to-getschools-through-the-coronavirus-crisis-the-case-for-summer-school-and-summer-teacher-pay/
11. Loeb S. How covid-19 is interrupting children's education [Internet]. The Economist: London; 2020. Disponible en: https://www.economist.com/international/2020/03/19/how-covid-19-is-interruptingchildrens-education.
12. Zhang J, Litvinova M, Liang Y, Wang Y, Wang W, Zhao S, et al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. Science. 2020; 368(6498): 1481-6.
13. Brunner E, Puri ML. Nonparametric methods in factorial designs. Statistical Papers. 2001; 42: 1-52.
14. UNICEF. Salud mental e infancia en el escenario de la COVID-19: Propuestas de Unicef España [Internet]. UNICEF; 2020. Disponible en: https://www.unicef.es/publicacion/salud-mentale-infancia-en-el-escenario-de-la-covid-19-propuestas-de-unicef-espana
15. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Principales orientaciones de la comunicación de riesgos [Internet]. OPS-OMS; 2020. Disponible en: www.Downloads/guia%20lideres-%20comunicacion-de-%20riesgo%20COVID19.pdf
16. Skinner BF. Teoría del Comportamiento Humano. España: Ariel; 1938.
17. Vigotsky L. Teoría de Aprendizaje y Desarrollo. España: Ariel; 1932.
18. Orem, D. Nursing: concept of practice. 6a ed. New York: Elsevier Mosby; 2001.
19. Maslow A. Teoria de la jerarquía de necesidades. México: Mc Graw Hill; 1943.
20. Lumn P, Cameron B, Ciarán L, McGowan F, Timmons S,Robertson D. Usar la ciencia del comportamiento para ayudar a combatir el coronavirus. Documento de trabajo de ESRI N° 656 [Internet]. 2020. Disponible en: http://aei.pitt.edu/102644/
21. Wise T, Zbozinek TD, Michelini G, Hagan CC, Mobbs D. Changes in risk perception and protective behavior during the first week of the COVID-19 pandemic in the United States. R Soc Open Sci. 2020.
22. Lees J, Cikara M. Las metapercepciones de grupo inexactas impulsan atribuciones negativas fuera del grupo en contextos competitivos. Nat Tararear Behav. 2020; 4: 279-86.

Correspondencia:
Miryam Lora Loza
Dirección: Los Laureles 474 Urb. California. Distrito Trujillo. La Libertad, Perú.
Correo: mlora@ucv.edu.pe
Teléfono: +51 964 257 604

Recibido: 15 de marzo de 2021
Evaluado: 09 de abril de 2021
Aprobado: 25 de mayo de 2021

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú. Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ORCID iDs
Jaimito Sevillano-Saldaña https://orcid.org/0000-0003-3500-4151
Miryam Lora-Loza https://orcid.org/0000-0001-5099-1314
Richard García-Ishimine https://orcid.org/0000-0002-6675-9779
Tomas Rodríguez-Beas https://orcid.org/0000-0001-8104-3544
Yuri Vilca-Bejarano https://orcid.org/0000-0003-3764-3993

https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n4.03

Características de pacientes hospitalizados con COVID-19 en la red asistencial La Libertad-EsSalud, 2020

Marco Antonio Alfaro Angulo* [1,a]; Mónica Rosaura Rivero Villegas [1,b]; Víctor Andrés Sánchez Reyna [2,c]

RESUMEN

Objetivo: Describir las características de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en la red asistencial La Libertad-EsSalud, 2020.
Materiales y métodos: Estudio descriptivo. Los datos se recolectaron de las fichas clínico-epidemiológicas y de las historias clínicas de los pacientes que se hospitalizaron entre el 15 de marzo y el 17 de agosto del 2020. Las variables consideradas en la investigación fueron edad, sexo, comorbilidad, estancia hospitalaria, uso de ventilación mecánica, días con ventilación mecánica, fallecidos y pacientes de alta. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas, y el valor de *p*.
Resultados: El estudio incluyó a 2093 pacientes hospitalizados con COVID-19, el promedio de edad fue 58 años, y el 63,21 % eran hombres. El 39,99 % tenía comorbilidades. La media de tiempo de hospitalización fue 8 días. El 9,79 % de los pacientes ingresó a la unidad de cuidados intensivos y permaneció por 20,40 días, en promedio. El 9,56 % requirió ventilación mecánica. Los fallecidos fueron el 40,28 % de todos los pacientes; y el 54,50 % de los enfermos que requirieron ventilación mecánica murieron. El 49,74 % de pacientes fue dado de alta.
Conclusiones: El mayor número de pacientes era de sexo masculino. La edad media de los participantes fue 58 años. Las principales comorbilidades fueron hipertensión arterial, diabetes y obesidad. El tiempo promedio de hospitalización fue 8,02 días. El 9,79 % de los pacientes estuvieron en la unidad de cuidados intensivos; y el 9,56 % requirió ventilación mecánica. El 40,28 % de los enfermos fallecieron, y de los pacientes con ventilación mecánica, murieron el 54,50 %. Los hospitalizados que salieron de alta fueron el 49,74 %.

Palabras clave: Pacientes; Hospitalizados; COVID-19 (Fuente: DeCS BIREME).

Characteristics of patients hospitalized for COVID-19 in the La Libertad-EsSalud healthcare network, 2020

ABSTRACT

Objective: To describe the characteristics of patients hospitalized for COVID-19 in the La Libertad-EsSalud healthcare network, 2020.
Materials and methods: A descriptive study. The data was collected from the clinical epidemiological records and medical records of patients hospitalized from March 15 to August 17, 2020. The research variables were age, sex, comorbidity, hospital stay, use of mechanical ventilation, number of days on mechanical ventilation, number of deaths and number of discharged patients. Absolute and relative frequencies and the *p* value were calculated.
Results: The study population consisted of 2,093 patients hospitalized for COVID-19, whose average age was 58 years. Sixty-one point two three percent (61.23 %) were males, 39.99 % had comorbidities, the mean hospital stay was 8 days, 9.79 % were admitted to the ICU and spent 20.40 days on average, 9.56 % required mechanical ventilation, 40.28 % of the total number of patients died, 54.50 % of those who received mechanical ventilation died, and 49.74 % were discharged.
Conclusions: The average age of the patients was 58 years, most of whom were males. The main comorbidities were high blood pressure, diabetes and obesity. The average hospital stay was 8.02 days, 9.79 % of the patients were admitted to the ICU, 9.56 % required mechanical ventilation, 40.28 % died, 54.50 % of those who received mechanical ventilation died, and 49.74 % were discharged.

Keywords: Patients; Hospitalized; Coronavirus infections (Source: MeSH NLM).

1 Red Asistencial La Libertad – EsSalud. Trujillo, Perú.
2 Hospital Especializado Víctor Lazarte Echegaray- EsSalud. Trujillo, Perú.
a Médico Cirujano, Especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.
b Médico Cirujano.
c Médico Cirujano, Especialista en Pediatría.
*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

Desde que se detectó la COVID-19 en China [1,2], la enfermedad se ha convertido en una pandemia. En el Perú, la epidemia se inició en marzo del año 2020 y se ha propagado a todo el país: al 16 de marzo de 2021, se han notificado 1 407 963 casos en el país, y 48 414 en La Libertad [3,4]. En este departamento, la propagación de la enfermedad ha afectado a la población asegurada: de 18 155 casos, 4122 pacientes fueron hospitalizados y 1511 han fallecido en la fecha indicada [5].

La sintomatología se inicia luego del período de incubación de la enfermedad, que en la mayoría de los casos es de 5 días [6,7]. El diagnóstico se hace con criterios epidemiológicos y características clínicas, y se confirma con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa [8]. La mayoría de las infecciones se autolimitan, pero los cuadros más graves ocurren en personas mayores de 60 años o con enfermedades subyacentes [9], y requerirán hospitalización.

En el país, los casos se han clasificado en leves, moderados y graves [10]. Los casos moderados deben recibir el tratamiento en un hospital con las condiciones adecuadas para el aislamiento. En los casos graves o críticos, la enfermedad progresa rápidamente con disfunción o incluso falla de más de dos órganos, lo que pone en peligro la vida del paciente, por lo que debe ser admitido en una unidad de cuidados intensivos (UCI) lo antes posible [8,10-13].

En el curso de la epidemia de COVID-19, es importante conocer la información de las hospitalizaciones por esta enfermedad, tanto las características de los pacientes como el uso de los servicios, para mejorar la planificación e implementar estrategias de prevención en la comunidad y optimizar la atención de los pacientes. Por ello, el objetivo de esta investigación es describir a los pacientes hospitalizados (edad, sexo y comorbilidades), los servicios hospitalarios, la estancia hospitalaria, los pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos (con ventilación mecánica), los fallecidos y los pacientes que salieron de alta.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio:

Estudio descriptivo desarrollado en la red asistencial La Libertad de EsSalud, ubicada en el departamento del mismo nombre, que cuenta con 555 camas de hospitalización distribuidas en 12 establecimientos de salud. Los datos de los pacientes se recolectaron de las fichas clínico-epidemiológicas de los pacientes con COVID-19 y de la revisión de historias clínicas. La confidencialidad y el anonimato de las personas fueron respetados. Se denominó hospitalizado a la persona que permaneció en un centro de salud al menos 24 horas y con enfermedad confirmada por prueba de laboratorio, reacción en cadena a la polimerasa en tiempo real o prueba rápida, entre el 15 de marzo y el 17 de agosto del 2020. Las comorbilidades se seleccionaron de acuerdo con estudios previos. Las enfermedades cardiovasculares incluyeron cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, arritmias, valvulopatías y arteriopatía periférica [14,15].

Variables y mediciones

Las variables de estudio fueron edad, sexo, comorbilidades, estancia hospitalaria, uso de ventilación mecánica, días con ventilación mecánica, los pacientes fallecidos y los que salieron de alta. Todas las variables se expresaron en porcentajes.

Análisis estadístico

Se calcularon frecuencias absolutas y relativas, y el valor de *p*.

Consideraciones éticas

El trabajo de investigación fue aprobado por el Comité de Investigación y de Ética del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

RESULTADOS

Se incluyeron 2093 hospitalizados con COVID-19. La mayoría de los pacientes tenía de 50 años a más (Figura 1), el promedio de edad fue 58 años (rango de 2 a 98 años) y el 63,21 % eran hombres.

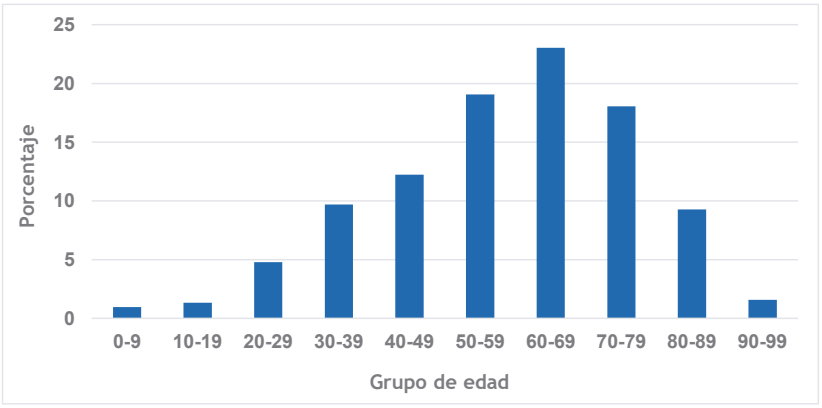


Figura 1. Distribución de los pacientes hospitalizados con COVID-19 por grupo etario, del 15 de marzo al 17 de agosto del 2020

El 39,99 % de los pacientes tenían comorbilidades. La hipertensión arterial se documentó en el 16,24 % y fue la más común en las personas de 65 años a más (p = 0,000); el 11,90 % sufría de diabetes *mellitus*, sobre todo en el grupo ya mencionado (p = 0,000). La obesidad se presentó en el 7,02 %, con mayor frecuencia en el grupo de 18 a 49 años (p = 0,000). El 1,9 % tenía enfermedad cardiovascular, mientras que el cáncer, asma, enfermedad renal crónica, cirrosis y tabaquismo aparecieron en menos del 1,10 % de los pacientes (Tabla 1).

Tabla 1. Asociación entre el sexo y el destino final de los pacientes atendidos por COVID-19 en el Servicio de Emergencia en el HMC

Comorbilidad		Total 2093	Grupo etario <18 (n=44)	18-49 (n=563)	50-64 (n=639)	=>65 (n=847)	Valor *p*
Alguna comorbilidad	N.°	837	7	137	270	423	0,000
	%	39,99	15,91	24,33	42,25	49,94	
Ninguna comorbilidad	N.°	1256	37	426	369	424	0,000
	%	60,01	84,09	75,67	57,75	50,06	
Hipertensión arterial	N.°	340	2	12	102	224	0,000
	%	16,24	4,55	2,13	15,96	26,45	
Diabetes *mellitus*	N.°	249	0	42	90	117	0,000
	%	11,90	0	7,46	14,08	13,81	
Obesidad	N.°	147	1	66	61	19	0,000
	%	7,02	2,27	11,72	15,65	2,24	
Enfermedad cardiovascular	N.°	40	0	1	4	35	0,000
	%	1,91	0	0,18	0,63	4,13	
Asma	N.°	22	1	11	5	5	0,065
	%	1,05	2,27	1,95	0,78	0,59	
Cáncer	N.°	20	2	2	4	12	0,013
	%	0,96	4,55	0,36	0,63	1,42	
Enfermedad renal crónica en diálisis	N.°	9	1	1	3	4	0,223
	%	0,43	2,27	0,18	0,47	0,47	
Cirrosis hepática	N.°	7	0	1	1	5	0,418
	%	0,33	0	0,18	0,16	0,59	
Tabaquismo	N.°	3	0	1	0	2	0,674
	%	0,14	0	0,18	0	0,24	

La media o promedio de la duración de la hospitalización fue 8,02 días. El grupo de 50 a 64 años tuvo el mayor promedio (p = 0,000). De los 205 pacientes (9,79 %) que ingresaron a la UCI, el grupo más numeroso fue el de 50 a 64 años (p = 0,000); la media del tiempo que un paciente estuvo en UCI fue de 20,40 días; y los menores de 18 años estuvieron más tiempo (p = 0,000). Doscientos pacientes (9,56 %) requirieron ventilación mecánica, no hubo diferencia significativa entre los grupos etarios (p = 0,942). Los pacientes estuvieron en ventilación mecánica un promedio de 15,26 días; los menores de 18 años mostraron el mayor promedio (p = 0,000).

Los pacientes que murieron fueron 843 (40,28 %) y la mayoría tenía de 65 años a más (p = 0,000). El 5,21 % (109 pacientes) de quienes recibieron ventilación mecánica fallecieron, el 54,50 % de todos los pacientes con este procedimiento, sin diferencias significativas entre los grupos de edad (p = 0,191). Los pacientes que salieron de alta fueron 1041 (49,74 %), la mayoría estaba en el grupo etario de 18 a 49 años (p = 0,000). En el momento en que se recolectaron los datos, 209 pacientes (9,99 %) continuaban hospitalizados al momento que se recolectaron los datos (Tabla 2).

Tabla 2. Utilización de los servicios y egresos de los pacientes hospitalizados con COVID-19, 15 de marzo al 17 de agosto del 2020

Característicaa		Total 2093	Grupo de edad <18 (n=44)	18-49 (n=563)	50-64 (n=639)	=>65 (n=847)	Valor *p*
Media días de hospitalización		8,02	5,45	6,55	9,42	4,54	0,000
Pacientes en UCI	N.°	205	3	59	89	54	0,000
	%	9,79	6,81	10,47	13,92	6,37	
Media días de hospitalización en UCI		20,40	26,60	20,80	21,60	18,50	0,000
Pacientes con ventilación mecánica	N.°	200	3	57	87	53	0,942
	%	9,56	6,82	10,48	13,62	6,26	
Media días con ventilación mecánica		15,26	17,00	15,26	16,60	12,94	0,000
Fallecidos	N.°	843	3	76	255	509	0,000
	%	40,28	6,82	13,50	39,91	60,09	
Fallecidos ventilación mecánica	N.°	109	1	24	47	37	0,191
	%	5,21	2,27	4,26	7,36	4,36	
Pacientes de alta	N.°	1041	36	434	296	275	0,000
	%	49,74	81,82	77,09	46,32	32,47	
Pacientes que continúan hospitalizados	N.°	209	4	43	85	77	0,044
	%	9,99	9,99	7,64	13,30	9,09	

DISCUSIÓN

Al analizar la información de los pacientes hospitalizados por COVID-19, encontramos que la mayoría tuvieron más de 50 años, con predominio de 65 años a más, lo que concuerda con varios estudios [14-17]. La edad media fue 58 años, lo que difiere de otras investigaciones que mostraron un promedio menor [18], asimismo se reporta una edad mayor [19-22], lo que muestra que las personas de 65 a más años tienen un riesgo mayor de sufrir una enfermedad grave, por lo que aumentaría la probabilidad de ser hospitalizadas [14,15].

De todos los pacientes, los hombres formaban el grupo más numeroso, dato que coincide con otras investigaciones [16-19,23,24], aunque difiere a una serie en la que predominaban las mujeres [21].

Respecto a las comorbilidades, el 39,99 % de los pacientes las presentaba, lo que coincide con un reporte [15], pero difiere de otros estudios que muestran comorbilidades en más del 50 % de los pacientes [14,17,22-24] (en el rango de 61 % a 89 %).

La hipertensión arterial, la diabetes *mellitus* y la obesidad son las principales comorbilidades de nuestra población, tal como ocurrió en otros trabajos [15,16,19,22,25] . Las dos primeras se presentan también en otras investigaciones en las que se relacionan con una mayor gravedad [14,15,18,19,24,26]. Algunos autores no consideran que la obesidad puede agravar los casos de COVID-19 [14,15], aunque un estudio reciente ha determinado que la obesidad sí está relacionada con la severidad del cuadro [27]. Asimismo, se refiere que los grupos minoritarios raciales y étnicos tienen un riesgo más alto de tener enfermedad grave por COVID-19, ya que la prevalencia de dolencias previas es mayor en ellos [16].

En los pacientes de más de 65 años, la comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial seguida de la diabetes *mellitus*, al igual que en estudios anteriores [16,22]. La obesidad se observó en las personas de 18 a 49 años, al igual que en un informe previo [16]. En esta investigación, la frecuencia de enfermedad cardiovascular, asma, cáncer, enfermedad renal crónica, cirrosis hepática y tabaquismo fue menor del 1,10 %; sin embargo, en Inglaterra, la enfermedad cardiovascular apareció en el 31 % de los casos y la enfermedad renal crónica, en el 16 % [23].

Las características de los grupos de edad, el sexo y las comorbilidades descritas en los pacientes con COVID-19 pueden estar relacionadas con la prevalencia de las enfermedades, tal como se menciona en algunos reportes [14,28].

La media de la duración de hospitalización fue 8,02 días, tiempo que es menor al de un estudio que refiere un periodo de 10,40 días [22]. El 9,79 % de los pacientes internados fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos; en distintas series, este tipo de atención varía de 3,40 % al 24 % [15,19,21,23]; la mayor cantidad de pacientes estaban en el grupo de 50 a 64 años, y en otros estudios, en el grupo de 65 años a más [16].

La mortalidad fue 40,28 %, similar a lo reportado [20], aunque es alta respecto a otros estudios [16,21-23] en los que la mortalidad fue del 17 % al 26 %; la mayoría de las muertes ocurrió en los pacientes de 65 años a más, similar a una investigación europea [21]. El 54,50 % (109/200) de los pacientes que recibieron ventilación mecánica fallecieron, sin diferencias significativas entre los grupos de edad, este resultado es alto respecto a otras publicaciones [16,17], pero menor que una serie de casos de China [18]. Aproximadamente, la mitad de los pacientes fueron dados de alta, lo que coincide con un estudio previo [23].

Esta investigación, al ser retrospectiva, tiene como limitaciones que los datos provienen de una muestra censal y que los pacientes no fueron seguidos desde que fueron hospitalizados, pues la información empleada estaba registrada en una base de datos.

De los resultados obtenidos, recomendamos mejorar el manejo de las comorbilidades e implementar el seguimiento clínico para disminuir las hospitalizaciones y continuar promoviendo las medidas que disminuyen la propagación de la infección, por ejemplo, quedarse en casa, usar las mascarillas, el distanciamiento social, la ventilación del ambiente e higiene de manos, para proteger a los grupos considerados de riesgo, así como a los que no tienen tal condición [16,17,26,29,30].

Contribuciones de los autores: Marco Antonio Alfaro Angulo: diseño del estudio, recolección de los datos, revisión de la literatura, análisis e interpretación de resultados y redacción del artículo. Mónica Rosaura Rivero Villegas: recolección de los datos, revisión de la literatura, análisis de resultados y redacción del artículo. Víctor Andrés Sánchez Reyna: revisión de la literatura, análisis e interpretación de resultados.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ribao H. Wuhan Municipal Health Commission announces pneumonia epidemic [Internet]. 2019. Disponible en: https://crofsblogs.typepad.com/h5n1/2019/12/wuhan-municipal-health-commission-announces-pneumonia-epidemic.html
2. XinhuaNet. New-type coronavirus causes pneumonia in Wuhan: expert [Internet]. 2020. Disponible en: http://www.xinhuanet.com/english/2020-01/09/c_138690570.htm
3. Johns Hopkings University Medicine. Coronavirus Resource Center [Internet]. 2021. Disponible en: https://coronavirus.jhu.edu/map.html
4. Ministerio de Salud. Sala Situacional COVID-19 Perú [Internet]. MINSA: Perú; 2021. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
5. Ministerio de Salud. Red Asistencial La Libertad-EsSalud. Sala de Situación COVID-19 [Internet]. MINSA: Perú; 2021. Disponible en: https://www.gob.pe/red-asistencial-la-libertad
6. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382: 1708-20.
7. Fuk-Woo Chan J, Yuan S, Kok K-H, Kai-Wang To K, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020; 395(10223): 514-23.
8. Whan Z. The Coronavirus Prevention Hanbook. China: Eskihorse Publishing; 2020. p. 126.
9. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020; 323(13): 1239-42.
10. Ministerio de Salud. Alerta Epidemiológica Código: AE-15-2020 Alerta Epidemiológica ante la transmisión de COVID-19 en el Perú [Internet]. MINSA: Perú; 2020. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/alertas/2020/AE015.pdf
11. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. WHO; 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf
12. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020; 323(11): 1061-9.
13. Tinku J, Mohammed AM. International pulmonologist's consensus on Covid-19. 2020. p. 43.
14. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with Laboratory-confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(15): 458-64.
15. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factor associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ. 2020; 369: m1966.
16. Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, Patel PR, Rossow J, da Silva J, et al. Characteristics and clinical outcomes of adult patients hospitalized with COVID-19 – Georgia, March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(18): 545-50.
17. Killerby ME, Link-Gelles R, Haight SC, Schrodt CA, England L, Gomes J, et al. Characteristics associated with hospitalization among patients with COVID-19 – Metropolitan Atlanta, Georgia, March-April 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(25): 790-4.
18. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020; 8(5): 475-81.
19. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020; 323(20): 2052-9.
20. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. Lancet Respir Med. 2021; 9(4): 407-18.
21. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Álvarez-Sala R, Monserrat J, Quintana M, et al. A cohort of patients with COVID-19 in a major teaching hospital in Europe. medxRiv. 2020; 9(6): 1-10.
22. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Nuñez-Cortés J,

Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. Rev Clin Esp. 2020; 220(8): 480-94.
23. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Feature of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020; 369: m1985.
24. Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, et al. Caracterización de pacientes con COVID-19 grave atendidos en un hospital de referencia nacional del Perú. Rev Perú Med Exp Salud Publica. 2020; 37(2): 253-8.
25. Treviño JA. Demografía, comorbilidad y condiciones médicas de los pacientes hospitalizados por Covid-19 en México. MARLAS. 2020; 4(1); 49-70.
26. Centers for Disease Control and Prevention. People with certain medical conditions [Internet]. CDC: USA; 2021. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk.html#
27. Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Sucosky MS, Lange J, et al. Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death- United States, March-December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021; 70(10): 355-61.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Hypertension Prevalence and control among adults: United States, 2015-2016. NCHS Data Brief Nº 189 [Internet]. CDC: USA; 2017. Disponible en: https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db289.html
29. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): what you can do [Internet]. CDC: USA; 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/what-you-can-do.html
30. Centers for Disease Control and Prevention Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): how to protect yourself and others [Internet]. CDC: USA; 2021. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html

Correspondencia:
Marco Antonio Alfaro Angulo
Dirección: Urb. Juan Pablo II, 2da. Etapa – E1, Trujillo. La Libertad, Perú.
Teléfono: +51 924 730 989
Correo electrónico: marcoalfaroa@yahoo.com.mx

Recibido: 24 de abril de 2021
Evaluado: 26 de mayo de 2021
Aprobado: 14 de junio de 2021

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú. Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ORCID iDs
Marco Antonio Alfaro Angulo https://orcid.org/0000-0002-6105-4649
Mónica Rosaura Rivero Villegas http://orcid.org/0000-0001-9746-2145
Víctor Andrés Sánchez Reyna https://orcid.org/0000-0002-8998-4119

Nivel de conocimiento de manejo de niños y actitud frente a desastres en pediatras del Servicio de Emergencia Pediátrica del Centro Médico Naval del Callao, 2018-2019

Carlos A. Palomino* [1,a]; Andrea L. Molina [2,b]; Claudia S. Méndez [2,b]; Miriam I. Atoche [2,b]

RESUMEN

Objetivo: Determinar la correlación entre el nivel de conocimiento de manejo de niños en situación de desastre y la actitud frente a los desastres de los médicos pediatras del Servicio de Emergencia Pediátrica del Centro Médico Naval del Callao durante el período de diciembre de 2018 a febrero de 2019.
Materiales y métodos: El nivel de conocimiento se determinó con un cuestionario basado en el Curso de Desastres de la Academia Americana de Pediatría. La actitud frente a los desastres fue establecida con un formulario autoadministrado con respuestas en escala tipo Likert validada, que midió los aspectos en las áreas cognitiva, conductual y afectiva. En el análisis estadístico, se utilizó el programa SPSS v.25. Las frecuencias y los porcentajes se emplearon en la estadística descriptiva. Para la estadística inferencial, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman, con un nivel de significancia $p < 0,05$.
Resultados: El 80,00 % de los pediatras tuvo un nivel medio de conocimiento, y el 76,00 % manifestó una actitud indiferente. Se obtuvo un nivel de correlación positivo intermedio (0,505) con significancia estadística ($p < 0,05$).
Conclusiones: Se demostró una correlación entre el nivel de conocimiento y la actitud frente a los desastres. Por ello, es necesario incidir en la capacitación del personal de emergencia, sobre todo, en los pediatras.

Palabras clave: Desastres; Pediatría; Conocimiento; Actitud (Fuente: DeCS BIREME).

Level of knowledge on disaster management for children and attitude towards disasters of pediatricians from the Pediatric Intensive Care Unit of the Centro Médico Naval – Callao, 2018-2019

ABSTRACT

Objective: To determine the correlation between the level of knowledge on disaster management for children and the attitude towards disasters of pediatricians from the Pediatric Intensive Care Unit of the Centro Médico Naval – Callao from December 2018 to February 2019.
Materials and methods: The level of knowledge was established using a questionnaire based on a course on disaster management from the American Academy of Pediatrics. The attitude towards disasters was determined using a validated self-administered Likert-scale questionnaire that measured the cognitive, behavioral and affective areas. The IBM SPSS Statistics V25 was used for the statistical analysis. Frequencies and percentages were employed for the descriptive statistics. The Spearman's correlation coefficient with a significance level of $p < 0.05$ was used for the inferential statistics.
Results: Eighty percent (80 %) of the study population had a moderate level of knowledge and 76 % had an indifferent attitude. A moderate positive correlation level (0.505) with a significance level of $p < 0.05$ was found.
Conclusions: A correlation between the level of knowledge and the attitude towards disasters was demonstrated. Therefore, it is necessary to train the emergency personnel, particularly the pediatricians.

Keywords: Disasters; Pediatrics; Knowledge; Attitude (Source: MeSH NLM).

1 Clínica Delgado, Servicio de Emergencia. Lima, Perú.
2 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina. Lima, Perú.
a Médico Cirujano, Pediatra, Maestro en Gestión de Servicios de Salud.
b Estudiante de Medicina.
* Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como desastre o catástrofe a una interrupción grave del funcionamiento de una comunidad o sociedad que causa pérdidas humanas, materiales, económicas o ambientales. Estos eventos se clasifican según su origen en naturales (terremotos, inundaciones, huracanes, actividad volcánica, etc.) e inducidos por el hombre (incendios, accidentes, entre otros). Los desastres se diferencian de las emergencias en que sobrepasan la capacidad de respuesta local, por lo que es necesario el apoyo externo [1,2]; además, son impredecibles, por lo que su impacto es variable. La capacidad de respuesta de una comunidad, con establecimientos de salud que son un eje central, es importante. El Perú tiene condiciones geográficas y climáticas de riesgo para desastres: está ubicado en el Cinturón de Fuego del Pacífico, atraviesa la Cordillera de los Andes y cuenta con zonas tropicales y subtropicales que condicionan la aparición del fenómeno de El Niño [3,4].

Cuando los desastres afectan a toda una población, los niños representan el 15 % de los heridos y el 64 % de los fallecidos [5,6]. Además, ciertas características anatómicas, fisiológicas y psicológicas hacen a los menores aún más susceptibles a estos eventos, en comparación con los adultos. Entre estos rasgos están un menor tamaño y una cabeza más grande, por lo que tienen mayor riesgo de sufrir un politraumatismo. La frecuencia respiratoria de los niños es más alta: esto los hace propensos a inhalar toxinas; tienen una mayor superficie corporal y una piel más delgada y permeable que facilita la pérdida de líquidos, hipotermia o la absorción de agentes tóxicos. Además, el sistema inmune infantil es inmaduro y por ello, los niños son más vulnerables a infecciones que pueden ser graves [5-9]. En cuanto a la salud mental, se debe considerar que un niño en situación de desastre está más predispuesto a sufrir de estrés postraumático, exposición a medios de comunicación, sufrimiento por la separación y retrasos en su escolaridad [7,10,11]. Por otro lado, si bien es cierto que el personal que atiende a los niños en situación de desastre debe tener una sólida base teórica; desde el punto de vista emocional, ante una actitud personal negativa, la respuesta será de indiferencia, retiro o daño; mientras que, si es positiva, la reacción será de acercamiento, sostén y asistencia. Tanto el estado mental como las habilidades clínicas, serán necesarios para garantizar una respuesta idónea en situación de desastre [7,9,10-12]. La función del pediatra de urgencias antes del desastre es la atención pediátrica diferenciada; durante el desastre, el triaje especializado; y luego del desastre, la atención de la salud mental del niño y su núcleo familiar facilitando el rápido retorno a la actividad diaria y escolar [6-8,13].

Algunos reportes extranjeros han mostrado que los profesionales de la salud tienen un nivel de conocimiento insuficiente (68 %) y una falta de capacitación en medicina de emergencia y desastres [14]. Otras investigaciones han encontrado un nivel de conocimiento satisfactorio y, pese a una actitud positiva en general, el 12,7 % no estuvo de acuerdo con la necesidad de prácticas [15]. Entre los miembros de la Asociación Americana de Cirugía Pediátrica se evidenció que la mayoría siente que necesita más formación, y se informó de la necesidad de más capacitaciones frente a los desastres. Un estudio demostró que los pediatras con experiencia previa en desastres tenían aproximadamente cuatro veces más probabilidades de sentirse preparados que aquellos sin experiencia [16].

En nuestro país, una investigación halló que el 59 % de los participantes tenía un conocimiento alto de las medidas de seguridad antes y después de un sismo, y solo un pequeño porcentaje no se encuentra preparado [17]; además, evidenció una actitud negativa (54 %) en médicos y estudiantes de Medicina frente a la ocurrencia de desastres, y el no haber llevado cursos de prevención fue un factor de riesgo para actitudes negativas [18].

El Centro Médico Naval es un establecimiento de nivel III ubicado en la provincia del Callao y forma parte importante del Sistema de Emergencia y Desastres de Lima y Callao adscrito a la Oficina General de Defensa Nacional del Ministerio de Salud debido a la peculiaridad de su estructura, pues fue construido a imagen y semejanza del Hospital Naval de Beaufort en Carolina del Norte, EE. UU., con los mismos planos y material de construcción traído en buques de la Armada Peruana. Su estructura es considerada la única construcción antisísmica capaz de resistir un sismo y tsunami en el Callao por lo que, dentro del Plan de Atención de Emergencia en Desastres, es el centro de recepción, triaje y atención de víctimas en masa de la región, como se observa en los simulacros realizados. Frente a esta situación, el personal debe ser consciente de su papel frente a los desastres y, por lo tanto, debe estar preparado con una respuesta, no solo en el hospital, sino en la comunidad. Así, los trabajadores del centro que se encargará de la recepción de las víctimas en caso de desastres debe tener un alto nivel de conocimiento y su actitud debe ser positiva frente a la situación. El objetivo de este estudio es determinar el nivel de conocimiento del personal que participa directamente en la atención de las víctimas y su actitud como sujetos susceptibles de sufrir cambios en su comportamiento frente a un desastre, y cuál es la correlación entre estas variables. Los resultados servirán como fundamento para organizar capacitaciones que se enfoquen en las características particulares de los niños y que estén dirigidas a emergencistas, brigadistas y pediatras.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio de tipo aplicativo con enfoque

cuantitativo, nivel descriptivo-correlacional y diseño prospectivo de corte transversal a través del método de encuesta y técnica de cuestionario. La población estuvo constituida por todos los pediatras que laboran en turnos de doce a veinticuatro horas en el Servicio de Emergencia Pediátrica del Centro Médico Naval del Callao (n = 25) durante el período de diciembre de 2018 a febrero de 2019.

Variables y mediciones

La variable independiente fue el nivel de conocimiento acerca del manejo de desastres en niños, mientras que la variable dependiente fue la actitud frente a la ocurrencia de desastres. Para la recolección de datos y con la finalidad de medir el nivel de conocimiento, se utilizó un cuestionario de diez preguntas abiertas con alternativas múltiples confeccionado por los investigadores y basado en el Curso de Desastres dictado por la Academia Americana de Pediatría [7]. La fiabilidad de este instrumento fue medida con el coeficiente de Crombach de 0,599, y evaluó cinco dimensiones: Definiciones, Planificación y triaje en la escena del desastre, Politraumatismo pediátrico, Infecciones prevalentes en niños tras desastres e Impacto emocional de los desastres en los niños y sus familias. Cada dimensión tuvo una valoración de dos puntos: se clasificó como conocimiento alto un resultado de 8 a 10 puntos; medio, de 4 a 7; y bajo, de 0 a 3. Para medir la actitud frente a desastres, se aplicó un cuestionario autoadministrado adaptado de Pastor [19] con respuestas en escala tipo Likert que evalúa tres áreas: cognitiva, conductual y afectiva, y se califica como actitud favorable (59 a 75 puntos), indiferente (de 32 a 58) y desfavorable (de 15 a 31). Las encuestas se realizaron en forma presencial por espacio de diez minutos. Ambos cuestionarios fueron socializados entre todos los participantes y se absolvieron las dudas que pudieran presentarse durante el llenado.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron incorporados a una matriz creada en Microsoft Excel. Se calcularon las medias y desviación estándar, además de las frecuencias y porcentajes para la edad y los puntajes obtenidos luego de administrar cada uno de los instrumentos que medían las variables. Se probó la hipótesis principal con el coeficiente r de Pearson con un nivel de significancia $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el software estadístico SPSS v.25.

Consideraciones éticas

Se contó con la aprobación de la Dirección de Docencia y el Comité de Ética del hospital y la firma del consentimiento informado por parte de los participantes.

RESULTADOS

Se obtuvo como resultados que el 60,00 % de los participantes fueron mujeres y la edad promedio fue de 48,36 años, predominando el rango entre 40 y 59 años. Se observó que el 80,00 % de pediatras tuvo un nivel de conocimiento medio; el 16,00% obtuvieron un nivel de conocimiento alto, y el 4,00%, un nivel de conocimiento bajo (Tabla 1).

Tabla 1. Nivel de conocimiento acerca de desastres, Emergencia Pediátrica Centro Médico Naval, Callao 2018-2019

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Favorable	5	20,00	20,00	20,00
	Indiferente	19	76,00	76,00	96,00
	Desfavorable	1	4,00	4,00	100,0
	Total	25	100,00	100,00	

Se encontró correlación lineal positiva y significativa de nivel intermedio (r = 0,505) entre el nivel de conocimiento acerca del manejo de desastres y la actitud ante desastres en los pediatras ($p < 0,05$) (Tabla 3, Figura 1).

En las dimensiones evaluadas dentro del nivel de conocimiento, se encontró que tanto en Definiciones como en Impacto emocional, el 64,00% de los participantes obtuvieron todas las respuestas correctas; en la dimensión Politraumatismo, el 52,00 %, y en la dimensión Sistema de triaje pediátrico, el 16,00%; mientras que en la dimensión Infecciones, el 48,00% contestó solo una respuesta correcta. Por tanto, las dimensiones con mayor puntaje fueron Definiciones e Impacto emocional, y la de menos puntaje, Infecciones.

En relación con la actitud frente a desastres, se encontró que 76,00% manifestó una actitud indiferente; el 20,00 %, una actitud favorable; y el 4,00 % mostró una actitud desfavorable (Tabla 2).

Tabla 3. Correlación entre el nivel de conocimiento y la actitud de los pediatras de emergencia del Centro Médico Naval, Callao 2018-2019

		Nivel de conocimiento	Actitud ante desastres
Nivel de conocimiento	Correlación de Pearson	1	,505**
	Sig. (bilateral)		,010
	N	25	25
Actitud ante desastres	Correlación de Pearson	,505**	1
	Sig. (bilateral)	,010	
	N	25	25

**. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

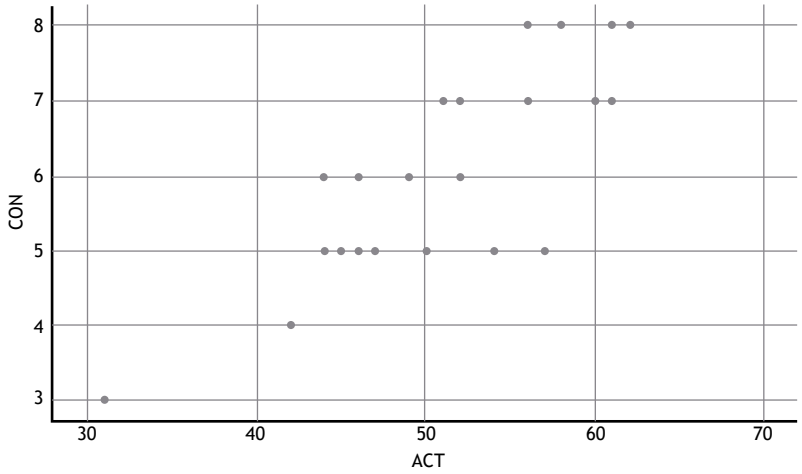


Figura 1. Correlación entre el nivel de conocimiento y la actitud de los pediatras de emergencia del Centro Médico Naval, Callao 2019

DISCUSIÓN

El Centro Médico Naval del Callao es un establecimiento de salud de segundo nivel de atención y es el primer centro de respuesta en situación de desastres. Por ello, en caso de desastres, es importante conocer la vulnerabilidad del personal de salud y de la infraestructura del hospital.

En cuanto al nivel de conocimiento, Endo [20] encontró que los varones mostraron un mayor porcentaje (50,81 %) y una edad media menor (41,34 años) con respecto a nuestra investigación, ya que esta incluye a pediatras titulados con mayor experiencia. Además, el 56,60 % del personal de salud tuvo un conocimiento medio; y el 39,60 %, un conocimiento alto, similares a los encontrados en este estudio. Portugal [21] halló un mayor número de profesionales con un conocimiento bajo, ya que no se encontraba capacitado, y también una edad promedio menor (38,6 años).

Respecto a la actitud frente a los desastres, los estudios internacionales mencionan que es favorable en más del 80,00 % del personal de salud [14,22], lo que contrasta con nuestro trabajo. Sin embargo, investigaciones nacionales muestran que predomina tanto una actitud desfavorable en 54,00 % de estudiantes de Medicina y en médicos, así como una actitud indiferente (76,50%) en los estudiantes de Enfermería [18,19]. Este hallazgo es similar a nuestro resultado, probablemente debido a la pobre capacitación sobre desastres que se brinda al personal si no forma parte de alguna brigada de emergencia.

Cuando evaluamos el grado de relación entre la actitud de los trabajadores de salud y los conocimientos acerca de desastres, Sharma [22] evidencia que es positiva, en concordancia con nuestra investigación. De igual manera, Sojos [23] demostró dependencia entre el nivel de conocimiento y la actitud incorrecta de los estudiantes de Medicina que no recibieron ningún curso preparatorio o simulacros en catástrofes naturales. En nuestro país, Portugal [21] encontró relación entre la actitud y las medidas de acción tipo capacitación frente a desastres. De la misma manera, Quispe-Nolasco [18] obtuvo una correlación positiva entre la actitud y el nivel de conocimientos adquiridos en

base a experiencias anteriores frente a los desastres. Estos estudios refuerzan los hallazgos de nuestra investigación. Sin embargo, Vilchez [19] no encontró correlación entre el nivel de conocimiento y la actitud. Estos resultados discordantes se deben, probablemente, a que la población estuvo conformada por estudiantes de Enfermería, quienes demostraron tener poca experiencia y escasas capacitaciones; por ello, predomina una actitud indiferente en la prevención de riesgos y desastres. Asimismo, este hallazgo difiere del nuestro porque el tamaño de la muestra fue mayor.

Una de las limitaciones de la investigación es la poca cantidad de pediatras que se obtuvo como población, quienes, en realidad, son todos los que trabajan en el establecimiento. Por ello, recomendamos desarrollar estudios con poblaciones más numerosas y en diferentes centros hospitalarios.

Finalmente, nuestra investigación comprobó que, en la mayoría de los casos, los pediatras del Servicio de Emergencia tienen un nivel de conocimiento medio acerca del manejo de desastres en niños, y su actitud frente a ellos fue indiferente. Asimismo, encontramos una correlación positiva entre ambos parámetros, por lo que es recomendable poner a disposición de estos profesionales herramientas educativas que les permita actualizarse permanentemente sobre la naturaleza de los desastres en los niños, en relación a su especial anatomía y fisiología, así como su entorno, lo que permitirá que su actitud frente a los desastres pase de ser indiferente a favorable.

Agradecimiento: Al Dr. Sergio Molina Espejo, director del Centro Médico Naval, por la autorización brindada para el acceso a la realización de este estudio. La Dra. Roxana Talledo Córdova, jefa del Departamento de Pediatría, y al Dr. Jeffrey Tovar Roca, jefe del Servicio de Medicina Crítica Pediátrica, por las facilidades brindadas para la disposición de los médicos de Emergencia Pediátrica.

Contribuciones de los autores: Carlos A. Palomino: Redacción, revisión crítica y aprobación final del artículo, provisión de material de estudio y recolección y manejo de datos.

Miriam I. Atoche: Redacción del artículo, provisión de material de estudio, obtención de fondos, soporte administrativo, técnico y logístico, recolección y manejo de datos.

Claudia S. Méndez: Redacción del artículo, provisión de material de estudio, obtención de fondos, soporte administrativo, técnico y logístico, y recolección y manejo de datos.

Andrea L. Molina: Redacción del artículo, provisión de material de estudio, soporte administrativo, técnico y logístico, y recolección y manejo de datos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Fuentes de financiamiento: El artículo ha sido financiado por los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Definitions: emergencies [Internet]. WHO; 2020. Disponible en: https://www.who.int/hac/about/definitions/en/
2. González PIA, Delgado RC, Busto PF. Desastres y salud pública: un abordaje desde el marco teórico de la epidemiología. Rev Esp Salud Publica. 2002; 76(2): 121-32.
3. Presidencia del Consejo de Ministros. Plan Nacional de Gestión del Riesgo de Desastres PLANAGERD 2014-2021 [Internet]. Lima; 2020. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/pcm/campa%C3%B1as/2-plan-nacional-de-gestion-del-riesgo-de-desastres-planagerd-2014-2021
4. Morales SNR. Plan Hospitalario para desastres. Lima; 2000. Disponible en:http://www.planeamientohospitalario.info/contenido/referencia/PlanHospParaDesastres.pdf
5. Lozon MM, Bradin S. Pediatric Disaster Preparedness. Pediatr Clin North Am. 2018; 65(6): 1205-20.
6. Cotanda CP, Cubells CL. Situaciones de catástrofes: ¿qué debemos saber y hacer?. An Pediatr (Barc). 2011; 74(4): 270.e1-6.
7. Berman S, ed. Curso de Educación Pediátrica en Desastres [Internet]. Argentina: Editorial Médica AWWE; 2009. Disponible en: https://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/children-and-disasters/Documents/peds-spanish_ALL.pdf
8. Jiménez R, Hassel J. Disasters: a pediatric viewpoint. Pediatr. 2005; 32(1): 44-8.
9. Gnauck KA, Nufer KE, La Valley JM, Crandall CS, Craig FW, Wilson-Ramirez GB. Do pediatric and adult disaster victims differ? A descriptive analysis of clinical encounters from four natural disaster DMAT deployments. Prehosp Disaster Med. 2007; 22(1): 67-73.
10. Peek L. Children and Disasters: Understanding vulnerability, developing capacities and promoting resilience - An introduction. Children, Youth and Environments. 2008; 18(1): 1-29.
11. García TAC. Impacto de los Desastres en la Salud Mental de los niños y Adolescentes [Tesis]. Asturias: Universidad de Oviedo. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud; 2013.
12. Johnson HL, Gaskins SW, Seibert DC. Clinical skill and knowledge requirements of health care providers caring for children in disaster, humanitarian and civic assistance operations: an integrative review of the literature. Prehosp Disaster Med. 2013; 28(1): 61-8.
13. Disaster Preparedness Advisory Council, Committee on Pediatric Emergency Medicine. Ensuring the Health of Children in Disasters. Pediatrics. 2015; 136(5): e1407-17.
14. Naser WN, Saleem HB. Emergency and disaster management training; knowledge and attitude of Yemeni health professionals- a cross-sectional study. BMC Emerg Med. 2018; 18(23).
15. Nofal A, Alfayyad I, Khan A, Aseri ZA, Abu-Shaheen A. Knowledge, attitudes, and practices of emergency department staff towards disaster and emergency preparedness at tertiary health care hospital in central Saudi Arabia. Saudi Med J. 2018; 39(11): 1123-9.
16. Chokshi NK, Behar S, Nager AL, Dorey F, Upperman JS. Disaster management among pediatric surgeons: preparedness, training and

involvement. Am J Disaster Med. 2008; 3(1): 5-14.
17. Colan SYB. Conocimientos sobre prevención en desastres de origen sísmico, en estudiantes de la Escuela Profesional de Enfermería de la UNMSM, 2016 [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina; 2017.
18. Quispe-Nolasco CM, Quispe-Bravo MC, Hernández AA. Actitudes y conocimientos ante la ocurrencia de sismos en personal de salud en Ica, 2016. Rev Méd Panacea. 2017; 6(1): 17-22.
19. Vilchez HP, Palomino GF. Actitudes y conocimientos sobre la prevención de riesgos y desastres en los estudiantes de la Escuela de Formación Profesional de Enfermería -UNSCH, 2015 [Tesis]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Escuela Profesional de; 2015.
20. Endo S, Vásquez T, Zavala J, Fuentes I. Características del personal del Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa y nivel de conocimiento de medidas de acción durante sismo. Rev Peru Epidemiol. 2008; 12(1): 1-6.
21. Portugal JDO. Nivel de conocimiento del plan hospitalario y medidas de acción frente a situaciones de desastres en el Hospital Nacional Cayetano Heredia: año 2013 [Tesis]. Lima: Universidad Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina Humana; 2013.
22. Sharma S, Koushal V, Pandey N. Are our hospital prepared for disasters? Evaluation of health-care staff vis-à-vis disaster managment at a public hospital in India. Int J Health Syst Disaster Manage. 2016; 4(2): 63-6.
23. Sojos AA, Cornejo IM, Jiménez KO, Lema IA, Segarra DP, Enríquez JF. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre catástrofes naturales en estudiantes de medicina de la Universidad Central del Ecuador, 2017. Ciencia e Investigación Médico Estudiantil Latinoamericana (CIMEL). 2018; 23(1): 34-9.

Correspondencia:
Carlos A. Palomino
Dirección: Alameda del Corregidor 1531, La Molina. Lima, Perú.
Teléfono: +51 995 038 782
Correo electrónico: cpalominob@usmp.pe; palominoa26@hotmail.com

Recibido: 12 de febrero de 2021
Evaluado: 28 de abril de 2021
Aprobado: 28 de junio de 2021

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú. Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ORCID iDs
Carlos A. Palomino https ://orcid.org/0000-0002-8852-9763
Andrea L. Molina https://orcid.org/0000-0002-5031-0512
Claudia S. Méndez https://orcid.org/0000-0002-5925-5062
Miriam I. Atoche https://orcid.org/0000-0002-9059-2091

Características socioeconómicas y sociodemográficas de las familias de pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Salud San Borja, 2018

Isabel Andrea Gantu Palacios* [1,a]; Giovana Genoveva Ccasani Huamán [2,b]; Ana Francisca Pérez Solis [2,b]

RESUMEN

Objetivo: Describir las características familiares y sociales de los pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja durante los meses de abril a diciembre de 2018.
Materiales y métodos: Investigación descriptiva, observacional y analítica. La selección de la muestra fue probabilística de un universo de 4383 pacientes. La muestra fue de 573 pacientes, con un nivel de confianza de 96 %, y un margen de error de 4,00 %. El instrumento empleado fue la ficha de recolección de datos de la historia clínica. La información se procesó con el paquete estadístico SPSS.
Resultados: El 47,12 % de los pacientes proceden de Lima Metropolitana; el 2,97 %, de la Provincia Constitucional del Callao, y el 49,91 % del interior del país, lo que incluye Lima Provincia.
El 73,65 % de pacientes vive en condición de pobreza; el 24,26 % tiene condición de pobreza extrema; y solo el 2,09 % son considerados no pobres. El 40,49 % de pacientes habita en viviendas en condiciones inadecuadas. La mayoría de los participantes son beneficiarios del Seguro Integral de Salud (SIS) (94,24 %). Respecto al nivel educativo de las madres, el 1,92 % no tiene instrucción y el 7,68 % no concluyeron los estudios primarios. El 0,52 % de los padres no tienen instrucción, y el 4,19 % tienen estudios primarios incompletos. En cuanto a la educación básica regular (EBR), 43,11 % de las madres y 39,3 % de los padres la concluyeron; mientras que solo 9,77 % del grupo masculino y 6,63 % del femenino cuentan con educación superior técnica.
Conclusiones: El estudio permitió un acercamiento a las condiciones socioeconómicas de los pacientes, en tanto determinantes de la salud. Se evidencia que la mayoría de pacientes viven en condición de pobreza y pobreza extrema. Un porcentaje significativo procede de los diferentes departamentos del país, lo que refleja el centralismo nacional en cuanto a los centros pediátricos especializados y, a la vez, evidencia la importancia del enfoque de interculturalidad en salud. El tipo de seguro de salud está relacionado con la condición económica: se corrobora que la mayoría es beneficiaria del Seguro Integral de Salud (SIS) y vive en condición de pobreza y pobreza extrema. La condición económica del paciente guarda relación con la proporción de viviendas que no cumplen con los requerimientos mínimos de habitabilidad, lo cual es un factor de riesgo para pacientes con enfermedades crónicas o postrasplantados (médula ósea y órganos sólidos). Finalmente, los padres de familia muestran un mayor nivel de instrucción que las madres, lo cual podría sugerir una brecha de género.

Palabras clave: Condiciones socioeconómicas; Nivel socioeconómico; Situación socioeconómica; Interculturalidad; Pobreza (Fuente: DeCS BIREME).

Socioeconomic and sociodemographic characteristics of the family members of patients hospitalized in the Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, 2018

ABSTRACT

Objective: To describe the family and social characteristics of patients hospitalized in the Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja from April to December 2018.
Materials and methods: A descriptive, observational and analytical research. Probability sampling was used in a study population of 4,383 patients. The sample consisted of 573 patients, with a 96 % confidence level and a 4 % margin of error. A data collection sheet included in the medical record was used as instrument. The data was processed using the IBM SPSS Statistics statistical software.

1 Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Escuela Académica Profesional de Trabajo Social. Lima, Perú.
2 Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. Lima, Perú.
a Licenciada en Trabajo Social, Magister en Política Social con mención en Proyectos Sociales.
b Licenciada en Trabajo Social.
*Autor corresponsal.

Results: Forty-seven point one two percent (47.12 %) of the patients came from Lima Metropolitan Area, 2.97 % from the Constitutional Province of Callao, and 49.91 % from inland, including Lima Province. Seventy-three point six five percent (73.65 %) of the patients lived in poverty, 24.26 % lived in extreme poverty, and only 2.09 % were not considered poor. Forty point four nine percent (40.49 %) of the patients lived in unsuitable housing conditions. Most study subjects were holders of the Comprehensive Health Insurance (SIS) (94.24 %). Regarding the mothers' and fathers' educational level, 1.92 % and 0.52 % received no education, and 7.68 % and 4.19 % did not finish primary school, respectively. Forty-three point one one percent (43.11 %) of the mothers and 39.3 % of the fathers finished the regular basic education (EBR). Nine point seven seven percent (9.77 %) of the fathers and only 6.63 % of the mothers had higher technical education.
Conclusions: The study enabled us to take a close look to the patients' socioeconomic conditions, which definitely affect their health. It showed that most patients live in poverty and extreme poverty. A significant percentage of the patients come from the different departments of Peru. This situation reflects the centralism prevailing in the specialized pediatric centers and demonstrates the importance of the intercultural approach in health. The type of insurance is related to the patients' economic status. It was confirmed that most of them hold the SIS and live in poverty or extreme poverty. The patients' low economic status is related to dwellings which do not comply with minimum housing standards. This fact is a risk factor for patients with chronic diseases or who got a transplant (bone marrow and solid organs). Finally, fathers evidenced a higher education level than mothers, which could suggest a gender gap.

Keywords: Social class; Social class; Social class; Cultural competency; Poverty (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (INSNSB) es un centro especializado de alta complejidad que atiende a niños, niñas y adolescentes en todo el país en el tratamiento de enfermedades quirúrgicas complejas, trasplantes de órganos, tejidos y células, de acuerdo a ocho ejes: Cirugía Neonatal Compleja, Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Neurocirugía, Atención Integral al Paciente Quemado, Trasplante de Médula Ósea, Pediatría y Especialidades Pediátricas, Especialidades Quirúrgicas y Trasplante de Órganos Sólidos.

Como instituto especializado de referencia nacional, la población atendida procede de contextos socioeconómicos y familiares distintos que influyen en su salud. Estos pacientes pediátricos cuentan con el acompañamiento permanente de un familiar o tutor durante la hospitalización. El acompañamiento familiar ha sido materia de estudio en diversas investigaciones, las cuales han evidenciado su importancia en el proceso de atención y recuperación del paciente [1-3].

Otro aspecto que se investiga es la condición socioeconómica de la familia del paciente y su influencia en la condición de salud, como el estudio de Rodríguez [4], que muestra la influencia negativa de la precariedad económica sobre las condiciones de la recuperación de la salud.

Como se pude colegir, considerar los factores socioeconómicos en relación con la salud es tener una mirada holística del proceso salud-enfermedad, que trasciende a lo meramente biológico y toma en cuenta aspectos psíquicos y sociales. Esta perspectiva concuerda con la concepción de salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [5] que, en su carta fundacional (abril de 1946), define que la salud es el estado de completo bienestar físico, mental, social, y no solo la ausencia de enfermedades o invalideces. Dicha definición se relaciona con el constructo "determinantes de la salud", que toma en cuenta a factores como el ingreso y posición social, las redes de apoyo social, la educación, el empleo y las condiciones de trabajo, los entornos físicos seguros y limpios, las características biológicas y la constitución genética, el desarrollo del niño y los servicios de salud [6].

Considerando las definiciones precedentes, podemos afirmar que las características socioeconómicas de la familia influyen en el desarrollo integral del niño y adolescente; así mismo, la situación de salud de un niño o adolescente tiene impacto en la vida de todos los miembros de la familia. Por ello, es de vital importancia contar con información sobre las características socioeconómicas de los pacientes y sus familias, para coadyuvar en la generación o fortalecimiento de estrategias, políticas, programas y/o lineamientos de atención a los pacientes y sus familias. Al respecto, Kisnerman [7] destaca que es importante obtener los datos que, desde el punto de vista sanitario, se consideran prioritarios para elaborar planes de salud; es decir, que los resultados de las investigaciones son insumos para la planificación de acciones transformadoras.

La mirada holística de la salud lleva a la aplicación de políticas sanitarias de atención centrada en las personas. Nos referimos a la política de atención humanizada, que en los últimos años ha sido impulsada por el Ministerio de Salud del Perú y es un lineamiento de atención al paciente pediátrico en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. Oliveros-Donohue [8] resalta que la humanización de los espacios sanitarios es parte del concepto más amplio de humanización en el ámbito de la salud, ya que hace partícipe a los niños hospitalizados en la percepción de un

ambiente cálido que lo aproxima al recuerdo de su hogar. Así mismo, se privilegia el acercamiento del binomio madre-niño y a todos los involucrados en la asistencia sanitaria.

La percepción del paciente pediátrico sobre un ambiente cálido es de suma importancia en su proceso de atención en salud, como se ha demostrado en estudios internacionales, como el de Herrera-Silva [9], "evitar el maltrato infantil hospitalario" debe ser una prioridad en las políticas de salud. Como vimos en las líneas precedentes, este ambiente cálido implica el buen trato, privilegiar el binomio madre-niño, el respeto a las diferencias culturales y generar estrategias para que el paciente experimente situaciones que le recuerden a su hogar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población y diseño de estudio

El diseño de la investigación fue observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo. La población de estudio fueron todos los pacientes hospitalizados en los diferentes ejes del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, desde abril a diciembre del año 2018. La selección de la muestra fue probabilística, el criterio de inclusión para la selección de los pacientes fue contar con la ficha socioeconómica completa. El universo fue de 4383 pacientes y la muestra de 573, con un nivel de confianza de 96 % y un margen de error de 4,00 %.

Variables y mediciones

El instrumento de recolección de datos fue una sección de la ficha socioeconómica aplicada por los profesionales de Trabajo Social y archivada en la historia clínica de cada paciente. Las variables que contiene dicha ficha social son las siguientes: características del paciente, características del padre, madre y/o apoderado, nivel educativo del padre, madre y/o apoderado, tipo de familia de procedencia del paciente, característica de la vivienda del paciente, categoría ocupacional del padre, madre y/o apoderado, condición económica familiar.

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados en el software estadístico IBM SPSS Statistics versión 14, 0. Con ello se diseñaron tablas para la interpretación estadística de los datos, como el análisis de frecuencia, medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación estándar y varianza).

Consideraciones éticas

El estudio respeta los principios de la bioética de autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia. Los datos forman parte de la ficha consignada en la historia clínica. La información recabada fue almacenada con absoluta y total confidencialidad, y fue utilizada solo para fines de investigación, con total anonimato.

RESULTADOS

Características demográficas de los pacientes

Del total de pacientes sujetos de la investigación, el 54,97 % fueron hombres y el 45,03 %, mujeres. Por ser una institución pediátrica, las edades fluctúan desde recién nacidos (RN), hasta los 17 años, 29 días de edad. Para la investigación fueron agrupados de la siguiente manera: 3,14 %, neonatos (0-27 días); 35,43 %, lactantes (28 días a 01 año 11 meses); 21,29 %, preescolares (2 años a 5 años 11 meses); 25,31 %, "escolares" (6 a 11 años 11 meses); 14,66 %, adolescentes (12 años a 17 años 11 meses), y solo se reportó una paciente de 18 años, como caso excepcional, que representa el 0,17 %.

Según el lugar de procedencia, el 47,12 % son de Lima Metropolitana, el 2,97 % proviene de la Provincia Constitucional del Callao y el 49,91 % son pacientes procedentes del interior del país, incluyendo Lima Provincia.

Condición económica de la familia del paciente

Uno de los objetivos de la investigación fue conocer la condición económica familiar de los pacientes hospitalizados. Para ello, se tomó la definición de pobreza del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) [10], según el cual la pobreza es una condición en la que una o más personas tienen un nivel de bienestar inferior al mínimo aceptado socialmente.

Para medir la pobreza existen diferentes métodos; en esta investigación se utilizó el de Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI), que considera un conjunto de indicadores relacionados a las necesidades básicas estructurales (vivienda, educación, salud, infraestructura pública, etc.). Según este método, las personas que tienen por lo menos una NBI son consideradas "pobres", y las que tienen por lo menos dos NBI, "pobres extremos". Los indicadores empleados para medir las NBI son [11]

1. Hogares en viviendas con características físicas inadecuadas: toma en cuenta el material predominante en las paredes y pisos, así como al tipo de vivienda.
2. Hogares en viviendas con hacinamiento
3. Hogares en viviendas sin desagüe de ningún tipo
4. Hogares con niños que no asisten a la escuela
5. Hogares con alta dependencia económica.

Bajo este enfoque de medición de la pobreza, se identificó que el 73,65 % de pacientes tiene condición de pobreza; el 24,26 % están en condición de pobreza extrema, y solo el 2,09 % son considerados no pobres. (Figura 1)

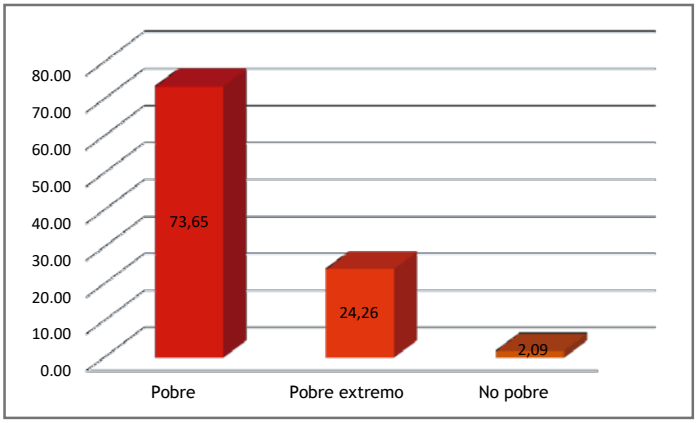


Figura 1. Condición económica

Tipo de seguro del paciente

El 94,24 % de los pacientes hospitalizados son beneficiarios del Seguro Integral de Salud (SIS). El 3,67 % cuentan con otros seguros de salud como el Seguro Social (EsSalud), el seguro contra accidentes de tránsito (SOAT) y el seguro de las sanidades (Fondo de la Sanidad de la FAP, de la Marina y del Ejército). El 2,09 % no cuentan con algún seguro de salud. Con el cruce estadístico de las variables tipo de seguro de paciente y condición económica, se identificó que el tipo de seguro prevalente es el SIS, correspondiente al 69,98 % de las personas en situación de pobreza y al 23,56 % de pacientes en situación de pobreza extrema.

Tabla 1. Tipo de seguro de paciente*Condición económica

Tabla cruzada Condición económica* Tipo de seguro de paciente								
			Tipo de seguro de paciente					
			No tiene	SIS	EsSalud	SOAT	Sanidades	Total
Condición económica	Pobre	Recuento	9	401	10	2	0	422
		% del total	1,57 %	69,98 %	1,75 %	0,35 %	0,00 %	73,65 %
	Pobre extremo	Recuento	2	135	2	0	0	139
		% del total	0,35 %	23,56 %	0,35 %	0,00 %	0,00 %	24,26 %
	No pobre	Recuento	1	4	5	0	2	12
		% del total	0,17 %	0,70 %	0,87 %	0,00 %	0,35 %	2,09 %
Total		Recuento	12	540	17	2	2	573
		% del total	2,09 %	94,24 %	2,97 %	0,35 %	0,35 %	100,00

CARACTERÍSTICAS DE LOS PROGENITORES DEL PACIENTE

Rangos de edad de la madre y el padre

Las madres menores de edad (12 a 17 años) representan un porcentaje mínimo de 2,09 %; el rango de edad entre 18 a 29 años equivale al 36,47 %; las madres de 30 a 44 años representan el 51,83 %; entre los 45 a 64 años constituyen el 8,03 %, y finalmente, las de 65 a más años son el 0,17 %. Cabe señalar que el 1,40 % de madres no brindaron esta información.

Por su parte, los padres menores de edad, también, representan un porcentaje minoritario (1,05 %); entre los 18 a 29 años representan el 24,61 %; los de 30 a 44 años son el 47,82 %; el grupo entre 45 a 64 años constituye el 16,93 %, y por último, los padres de 65 a más años representan el 0,52 %. Cabe señalar que el 9,08 % de padres no dieron este dato.

Al comparar ambas variables, se encontró que en el grupo etario de 30-44 años, el porcentaje de mujeres es mayor (51,83 %) en comparación a los hombres (47,82 %). Mientras que, en el grupo etario de 12 a 17 años, el 2,09 % corresponde a mujeres, y solo el 1,05 %, a varones (Figura 2).

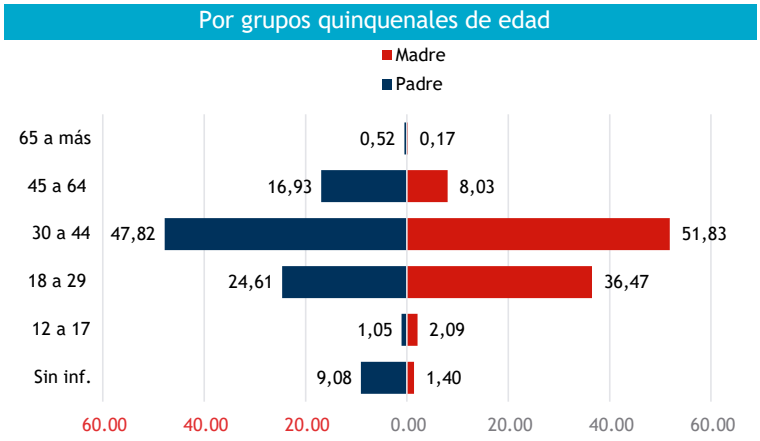


Figura 2. Edad de padres y madres de pacientes

Grado de instrucción de los padres del paciente

Para analizar el grado de instrucción de las madres de familia, se las agrupó según el nivel educativo: las progenitoras con "nivel bajo" de instrucción representan el 21,47 % (sin instrucción y estudios de nivel primaria), y llama la atención que el 1,92 % de madres no tiene instrucción, es decir, nunca asistió a la escuela, por lo cual son iletradas. Otro grupo está constituido por las madres con "nivel medio" de instrucción, que representa el 60,21 % (secundaria incompleta y completa). Por último, las progenitoras con "alto nivel" de instrucción representan el 16,41 % (nivel superior técnico o universitario completo o incompleto). Cabe señalar que el 1,92 % de las madres no brindaron esta información.

La instrucción de los padres de familia también fue analizada según niveles: los padres con bajo nivel de instrucción representan el 14, 66 %, dentro de los cuales el porcentaje de padres sin instrucción es minoritario (0,52 %). Los padres de familia con nivel medio de instrucción constituyen el 54,63 %. Finalmente, el 19,37 % tiene estudios superiores técnicos o universitario completo o incompleto.

Al comparar ambos resultados, se observó que el 43,11 % de mujeres tienen estudios de secundaria completa, a diferencia de los hombres, de quienes solo 39,27 % terminaron la secundaria completa. El 9,77 % del grupo de varones tienen superior técnica y el 6,63 % de mujeres cursaron superior técnica. El 1,92 % de mujeres no tienen grado de instrucción a comparación del grupo de varones que representa el 0,52 % (Figura 3).

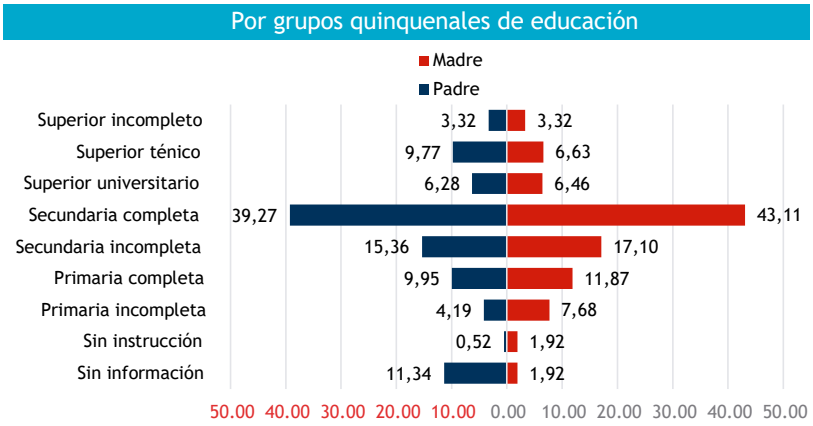


Figura 3. Grado de instrucción de padres y madres

Ocupación del jefe de hogar

Se identificó que el 57,59 % de jefes de hogar de los pacientes hospitalizados son obreros; el 16,75 %, campesinos, y el 3,49 %, trabajadoras del hogar.

El 57,59 % de los jefes del hogar se encuentran en situación de pobreza, mientras que el 16,75 % de campesinos viven en situación de pobreza y pobreza extrema, lo cual se relaciona con reportes nacionales que señalan que en las zonas rurales se concentra la mayor cantidad de personas en condición de pobreza. Por otro lado, los resultados revelan que los técnicos (5,41 %) y profesionales (1,40 %) se encuentran en condición de pobreza, lo cual refleja que contar con un trabajo no implica superación de esta (Tabla 2).

Tabla 2. Tabla cruzada Tipo de ocupación del jefe de hogar *Condición económica

			Condición económica			
			Pobre	Pobre extremo	No pobre	Total
Tipo de ocupación del jefe de hogar	Sin información	Recuento	1	1	0	2
		% del total	0,17 %	0,17 %	0,00 %	0,35 %
	Profesional	Recuento	5	0	3	8
		% del total	0,87 %	0,00 %	0,52 %	1,40 %
	Técnico profesional	Recuento	22	5	4	31
		% del total	3,84 %	0,87 %	0,70 %	5,41 %
	Comerciante	Recuento	72	12	2	86
		% del total	12,57 %	2,09 %	0,35 %	15,01 %
	Trabajador del hogar	Recuento	5	15	0	20
		% del total	0,87 %	2,62 %	0,00 %	3,49 %
	Campesino	Recuento	41	55	0	96
		% del total	7,16 %	9,60 %	0,00 %	16,75 %
	Obrero	Recuento	276	51	3	330
		% del total	48,17 %	8,90 %	0,5 2%	57,59 %
	Total	Recuento	422	139	12	573
		% del total	73,65 %	24,26 %	2,09 %	100,00 %

CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÓMICAS DE LA FAMILIA

Tipo de familia

El 66,14 % de los pacientes provienen de familias nucleares (padres e hijos); y el 15,53 %, de familias monoparentales (separación de los padres, abandono, divorcio, etc.). El 10,82 % de los pacientes provienen de familias reconstituidas que están integradas por una pareja en la que uno o ambos miembros han tenido otras parejas y han disuelto el vínculo marital. En la nueva familia es frecuente que los hijos sean de diferentes padres o madres. El 6,46 % son familias extensas (pareja con o sin hijos y otros miembros como sus parientes consanguíneos ascendentes, descendientes, recogen varias generaciones). El 1,05 % son familias ampliadas (miembros no consanguíneos o convivientes afines, tales como vecinos, colegas, paisanos, etc.).

Características de la vivienda

Más de la mitad de los pacientes (55,50 %) habita en viviendas con paredes construidas con material adecuado. Otro porcentaje importante (45,50 %) vive en casas de paredes hechas con material inadecuado, es decir, adobe/tapia, quincha/piedra en barro, madera. Respecto al material de construcción del techo, se observa que el 57,94 % habitan en casas construidas con techo de material inadecuado. Respecto al piso de la vivienda, el 59,51 % de los casos, las casas tienen pisos construidos de manera adecuada; y el 40,49 % ocupa viviendas con pisos de material inadecuado, lo cual también es un indicador de medición de la pobreza.

Tenencia y tipo de vivienda

Respecto a la tenencia de la vivienda, la mayoría de los pacientes (38,22 %) habita una vivienda que no es de propiedad de sus progenitores, a lo cual denominamos “alojados”. Es decir, la propiedad es de algún familiar que los acoge en su vivienda, ya sea que les proporciona un espacio común o un ambiente de uso exclusivo para la familia. El 35,43 % de pacientes habitan viviendas de propiedad de sus progenitores. Según el tipo de vivienda

que habitan, el 70,33 % de pacientes ocupan viviendas de tipo unifamiliar, y el 29,67 %, viviendas multifamiliares.

Acceso a servicios de agua y desagüe

El 75,22 % de los pacientes tiene acceso a la red pública de desagüe y el 23,21 % que no utiliza este servicio emplea medios alternos de alcantarillado, tales como letrina o pozo séptico. A pesar de ser minoritario (1,57 %), es importante resaltar que un grupo de pacientes no utiliza la red de alcantarillado, lo cual se relaciona con los pacientes en extrema pobreza. La mayoría de los pacientes (83,94 %) acceden al servicio de agua potable por red pública. El 8,55 % de pacientes consume agua no potable, y recolecta el agua directamente de fuentes naturales como el río o el subsuelo. El 7,51 % de pacientes sí accede a agua potable, pero no de red pública, sino que se abastece de un camión cisterna o de alguna vivienda aledaña (Tabla 3).

Tabla 3. Tabla cruzada Acceso a servicio de agua*Acceso a servicio de desagüe

			Acceso a servicio de desagüe			
			Red pública	Letrina, pozo	No tiene	Total
Acceso a servicio de agua	Red pública	Recuento	423	56	2	481
		% del total	73,82 %	9,77 %	0,35 %	83,94 %
	Pozo, río, subsuelo	Recuento	5	41	3	49
		% del total	0,87 %	7,16 %	0,52 %	8,55 %
	Camión cisterna	Recuento	2	30	3	35
		% del total	0,35 %	5,24 %	0,52 %	6,11 %
	Agua potable no propio	Recuento	1	6	1	8
		% del total	0,17 %	1,05 %	0,17 %	1,40 %
Total		Recuento	431	133	9	573
		% del total	75,22 %	23,21 %	1,57 %	100,00 %

Acceso a servicios de alumbrado

El 94,42 % de los pacientes utiliza energía eléctrica en sus hogares; de ellos, el 5,41 % declara que no es el titular de la luz eléctrica que consume. El 5,59 % de pacientes utiliza energía proveniente de otras fuentes como combustible (0,87 %), vela (2,97 %), linterna (1,05 %) y panel solar (0,70 %). Se puede inferir que el acceso a servicio eléctrico es una necesidad satisfecha para la mayoría, pero también se observa indicadores de pobreza extrema en zonas rurales.

DISCUSIÓN

Sobre la condición socioeconómica del paciente

El estudio evidencia que la mayoría de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional De Salud del Niño San Borja viven en situación de pobreza (73,65 % en pobreza y 24,26 % en pobreza extrema). Estos resultados pueden motivar nuevas investigaciones en la institución que correlacionen el estado de salud con la condición económica, como el estudio de Vera-Romero [12], cuya conclusión es que existe evidencia de la relación entre el nivel socioeconómico y el estado de salud.

Bajo esta misma línea, destaca el estudio del Instituto Nacional de Salud que encuentra que el nivel socioeconómico del hogar es una variable estadísticamente significativa para explicar el nivel de desnutrición existente y los episodios de enfermedad, ya que las familias más pobres son las que muestran una persistencia mayor de desnutrición o enfermedad [13].

Los resultados del estudio sobre la condición socioeconómica del paciente pueden coadyuvar a la generación y/o fortalecimiento de estrategias, políticas y programas institucionales de atención social e interdisciplinaria a los pacientes y sus familias. Así mismo, permite valorar la importancia del trabajo interdisciplinario, donde la intervención del profesional en Trabajo Social toma relevancia en el ámbito social con las familias y aporta al equipo multidisciplinario en la investigación social de variables socioeconómicas y culturales [7].

Sobre el lugar de procedencia y condición económica de los pacientes

Según Alcalde-Rabanal [14], alrededor de 90 % de hospitales e institutos de salud del MINSA en todo el país se ubican en zonas urbanas, esto implica que población de jurisdicciones rurales en condición de pobreza y pobreza extrema debe trasladarse hacia la capital para conseguir la atención especializada, lo que genera mayores gastos para la precaria economía familiar. Esta situación refleja el centralismo nacional en torno a la ciudad de Lima, donde se encuentran los institutos pediátricos especializados.

El 47,12 % de los pacientes vienen de Lima Metropolitana; el 2,97 %, de Callao; y el 49,91 %, de las provincias (incluyendo Lima Provincia). Las estadísticas muestran que todos los pacientes que vienen de provincia se encuentran en condición de pobreza y pobreza extrema, lo cual implica que la lejanía a su lugar de origen ocasiona dificultades para solventar los gastos adicionales a la atención médica, como el transporte y, en general, los costos de estadía en la capital.

Esta situación ha generado que el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja aplique programas de subvención en alimentación y alojamiento para familiares de un paciente que viene de provincia. Para el alojamiento, se cuenta con un albergue institucional para madres de los niños hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos [15].

En el caso de la alimentación, todos los acompañantes de los pacientes hospitalizados procedentes de provincia son beneficiados con desayuno, almuerzo y cena. Esto responde a la "Política de Humanización en Salud", con lo cual se pretende brindar mejores condiciones para que las familias afronten el proceso de atención médica especializada.

Por otro lado, es importante considerar las características culturales de los pacientes procedentes de zonas rurales, tales como el lenguaje, costumbres, alimentación, etc. Según los documentos normativos que sustentan la Política Nacional para la Transversalización del Enfoque Intercultural en el Sector Salud, la interculturalidad es entendida como la habilidad para reconocer, armonizar y negociar las múltiples diferencias que existen al interior de cada sociedad. El objetivo de esta política es garantizar el ejercicio de los derechos de la población culturalmente diversa del país, sobre todo de los pueblos indígenas y la población afroperuana, promoviendo un Estado que reconoce la diversidad cultural innata de nuestra sociedad, opera con pertinencia cultural y contribuye así a la inclusión social, la integración nacional y la eliminación de la discriminación [16-18].

Concordante con esta Política de Transversalización de la Interculturalidad, en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja se han implementado iniciativas de innovación desde un enfoque de interculturalidad en salud, como es el caso de los programas "Hablamos el mismo idioma", desarrollado por el área de Trabajo Social, y "Comida como en casa", del área de Nutrición. Ambos han sido reconocidos como buenas prácticas por la asociación Ciudadanos al Día [19-20].

Sobre el seguro de salud

El tipo de seguro de los pacientes hospitalizados se relaciona con su condición económica, y se corrobora que la mayoría de los pacientes beneficiarios del Seguro Integral de Salud (SIS) tienen condición de pobreza y pobreza extrema. Cabe señalar que, a pesar de que el SIS cubre los costos de la atención, hay gastos adicionales como el traslado y estadía que deben ser asumidos por la familia, lo cual genera dificultades para su precaria condición económica.

El estudio evidenció un porcentaje mínimo de personas beneficiarias del SIS categorizadas como "no pobres". Esta situación podría explicarse como "filtración" en el Sistema de Focalización de Hogares (SISFOH), es decir, el acceso de personas no pobres o no pobres extremos a programas sociales focalizadas. Los errores en la focalización han sido abordados en sendos estudios, como el de Olivares [21], quien describe elevadas cifras de filtración y subcobertura en la identificación de beneficiarios de programas sociales. En la misma línea se encuentra la investigación de Simonetti [22], sobre la focalización para la afiliación al Seguro Integral de Salud. A pesar de los errores minoritarios en la focalización, se puede concluir que el Seguro Integral de Salud (SIS) es el principal soporte económico durante la atención médica de los pacientes en condición es de pobreza y pobreza extrema.

Respecto a los pacientes beneficiarios del Seguro Social EsSalud, se evidencia que la mayoría son de condición económica "no pobres"; sin embargo, existe un mínimo porcentaje categorizado como "pobres". Esta situación se puede explicar porque el salario mínimo vital no asegura que una familia con alto grado de dependencia pueda cubrir todas las necesidades básicas (hogares con más de tres personas por cada persona ocupada o perceptora).

Sobre el nivel educativo de los progenitores de los pacientes

La estadística muestra que la mayoría de madres de familia (43,11 %) ha concluido los estudios de educación básica regular. Un porcentaje de progenitoras que tienen bajo nivel de instrucción (21,47 %), que incluye a las que solo tiene estudios de primaria y a las que son iletradas (1,92 %). Aunque es un porcentaje bajo, debe considerarse para orientar los lineamientos específicos dirigidos a este grupo, por ejemplo, cuando se les brinda informes médicos o cuando firman los consentimientos informados, lo cual requiere una atención diferenciada por su condición de personas iletradas.

El 14,66 % de padres de familia tiene bajo nivel de instrucción, este porcentaje es menor que el de las madres de familia con bajo nivel de instrucción, lo que podría sugerir una brecha de género en el aspecto educativo entre padres y madres.

El 39,00 % de los padres de familia han concluido los estudios de secundaria y el 16,00 % tiene estudios superiores, entre universitarios y técnicos. Esto podría ser considerado una fortaleza si se cuenta con la presencia y participación del padre. También se identificó que la mayoría de los

progenitores ha concluido la educación básica regular; sin embargo, existe un porcentaje minoritario de progenitores iletrados y con primaria incompleta, lo cual debe tomarse en cuenta para la adecuación de contenidos y estrategias educativas.

Este resultado se condice con otras investigaciones que resaltan la importancia del nivel educativo de los padres en la preservación de la salud del menor, tanto en el aspecto preventivo como en la atención recuperativa. El estudio de Loyola [23] concluye que la madre es la principal proveedora de información para el niño, por lo cual es importante conocer las características sociodemográficas y conductuales de ella para el diseño de programas preventivos.

Conocer el nivel educativo de madres y padres permite orientar acciones socioeducativas considerando su nivel educativo, promoviendo el uso de estrategias de comunicación y técnicas de educación social adecuadas.

Sobre la condición laboral de los progenitores del paciente

El 57,59 % de jefes de hogar son "obreros", esta categoría ocupacional es definida por el Ministerio de Trabajo como la persona que desempeña actividades de carácter manual, que trabaja para un empleador público o privado, y que percibe, por lo general, una remuneración semanal.

El 16,75 % de jefes del hogar son campesinos, esta condición laboral guarda relación con la cantidad de pacientes procedentes de las diferentes regiones del país, desde zonas rurales donde una de las principales actividades económicas es la agricultura.

El 3,49 % de jefes del hogar manifiesta que tiene un trabajo familiar no remunerado; se trata de madres de familia que constituyen familias monoparentales, donde ellas son el soporte del hogar, pero no realizan labor remunerada y se dedican a labores domésticas al servicio de otros familiares que, a cambio, les brindan alimentos y materiales para la manutención de sus hijos. Es importante considerar esta situación para visibilizar el trabajo doméstico intrafamiliar como una forma de generar ingresos de manera indirecta, a pesar de que las personas entrevistadas que perciben que ellas realizan las labores domésticas a cambio de la "ayuda de sus familiares", este tipo de actividad no es considerada como un "trabajo", sino como parte de las relaciones familiares de "ayuda mutua". En la práctica, sin embargo, se genera un valor monetario no visibilizado.

Sobre el tipo de familia

Los datos muestran que más de la mitad de los pacientes proviene de familias nucleares (66,14 %). Esta condición brinda mejores posibilidades de involucramiento consensuado de los progenitores en el tratamiento del paciente, aunque no es una determinante. Las familias extensas y ampliadas alcanzan un menor porcentaje (7,51 %).

El 10,82 % de pacientes proviene de familias reconstituidas, es decir, formadas por parejas que proceden de una relación anterior disuelta. En este tipo de familias es importante promover y/o fortalecer el consenso de responsabilidades entre los progenitores biológicos para afrontar el proceso de enfermedad del paciente.

Sobre las características de la vivienda

El acceso a la vivienda es una necesidad básica que debe tener condiciones aceptables, en cuanto a la habitabilidad, la privacidad y el confort mínimo de los miembros del hogar. Las condiciones de vivienda son consideradas como determinantes de la salud. Para el Ministerio de Salud, "las condiciones de la vivienda han sido reconocidas como una de las principales determinantes sociales de la salud humana. Las condiciones de la vivienda pueden promover o limitar la salud física, mental y social de sus residentes" [24] y, de acuerdo con las Necesidades Básicas Insatisfechas, las características físicas inadecuadas (material predominante en las paredes y pisos, así como el tipo de vivienda) son indicadores para medir la pobreza.

El Ministerio de Vivienda clasifica la infraestructura de una casa según el material de construcción predominante: material de primera (ladrillo o bloques de cemento) que, para efectos de la investigación, se ha catalogado como "adecuada"; material de segunda (adobe) y material de tercera u otro material (madera, paja, caña), los cuales son catalogados como "inadecuados". Según los datos analizados, casi la mitad de las viviendas son calificadas como inadecuadas, es decir, no cumplen con los estándares establecidos por el Ministerio de Vivienda. Esto puede influir en la recuperación poshospitalaria, ya que representa un factor de riesgo para pacientes con enfermedades crónicas o postrasplantados (médula ósea y órganos sólidos). Sumado a esto, las condiciones de salubridad en la vivienda son importantes y, en tal sentido, la labor de educación social toma relevancia.

Agradecimientos: A la Dra. María Cristina Medina Pfluker, por su asesoría técnica desde la formulación del proyecto de investigación, hasta la concreción del presente artículo, así como su motivación constante. A Jackelin Miranda Rivera Hurtado y a Vanessa Isabel Torres Damian, por su apoyo en la codificación de los datos en el programa estadístico.

Contribución de las autoras: IAGP: Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, análisis e interpretación de resultados y redacción del manuscrito. GCH: Recolección de datos, análisis e interpretación de resultados y redacción del manuscrito. APS: Análisis e interpretación de resultados y redacción del manuscrito.

Fuente de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por las autoras, con el apoyo logístico del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, así como la dotación de horas de investigación durante la jornada laboral.

Conflicto de interés: Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Astudillo AA, Martínez AM, Badillo CM, Lema MP, Garay AS. Acompañamiento familiar en la hospitalización del usuario pediátrico de 6 a 12 años. Cienc Enferm. 2012; 18(1): 67-75.
2. Lagos YLA, Rozo CYS, Albarracín DGE. Vivencias de los padres de niños hospitalizados en la unidad de recién nacidos de dos instituciones de salud de la ciudad de Bogotá. Actual Enferm. 2005; 8(2): 8-13.
3. De Prado EMF. Situación socioeconómica del paciente con insuficiencia renal crónica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social [Tesis]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. Escuela de Trabajo Social; 2003.
4. Rodríguez GJ, Córdoba-Doña JA, Escolar-Pujolar A, Aguilar-Diosdado M, Goicolea I. Familia, economía y servicios sanitarios: claves de los cuidados en pacientes con diabetes y amputación de miembros inferiores. Estudio cualitativo en Andalucía. Aten Primaria. 2018; 50(10): 611-20.
5. Moreno GA. La definición de salud de la Organización Mundial de la Salud y la interdisciplinariedad. Sapiens. 2008; 9(1): 93-107.
6. Lip C, Rocabado F. Determinantes sociales de la salud en Perú [Internet]. Ministerio de Salud: Lima; 2005. p. 84. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/143_detersoc.pdf
7. Kisnerman N. Salud Pública y Trabajo Social. 3ra ed. Argentina: Editorial Humanitas; 1978. p.246.
8. Oliveros-Donohue MA. Humanización de la Pediatría. Acta Méd Peruana. 2015; 32(2): 85-90.
9. Herrera-Silva JC, Treviño-Moore A, Guzmán-Rentería M, Acosta-Corona CG. Maltrato hospitalario a escolares y adolescentes con padecimientos crónicos. Bol Med Hosp Infant Mex. 2006; 63(2): 94-106.
10. Ministerio de Economía y Finanzas. Métodos para medir la pobreza [Internet]. MEF: Lima; 2009. Disponible en: https://www.mef.gob.pe/es/mapas-de-pobreza/metodos-para-medir-la-pobreza
11. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Necesidades básicas insatisfechas de los hogares [Internet]. INEI: Lima; 1993. Disponible en: http://proyectos.inei.gob.pe/web/biblioineipub/bancopub/Est/Lib0068/n00.htm
12. Vera-Romero OE, Vera-Romero FM. Evaluación del nivel socioeconómico: presentación de una escala adaptada en una población de Lambayeque. Rev Cuerpo Méd HNAAA. 2013; 6(1): 41-5.
13. Serna JP, Cuadros MM, Abanto JS, Aspilcueta HT, Ruiz RS. Efecto del nivel socioeconómico sobre algunos indicadores de salud y nutrición en la niñez, Perú 2003-2004 [Internet]. Instituto Nacional de Salud: Lima; 2007. Disponible en: https://repositorio.ins.gob.pe/handle/INS/230
14. Alcalde-Rabanal JE, Lazo-González O, Nigenda G. Sistema de salud de Perú. Salud Pública Mex. 2011: 53(Suppl. 2): S243-54.
15. Instituto Nacional del Niño San Borja. INSN San Borja destaca albergue para madres de pacientes promoviendo una atención humanizada [Internet]. INSN: Lima; 2021. Disponible en: http://www.insnsb.gob.pe/blog/2018/08/10/insn-san-borja-destaca-albergue-para-madres-de-pacientes-promoviendo-una-atencion-humanizada/
16. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 638-2006/MINSA. Norma Técnica de salud para la transversalización de los enfoques de derechos humanos, equidad de género e interculturalidad en salud. Ministerio de Salud: Lima; 2006.
17. Ministerio de Cultura. Decreto Supremo N° 003-2015-MC. Decreto Supremo que aprueba la política nacional para la Transversalización del enfoque intercultural. Ministerio de Cultura: Lima; 2015.
18. Presidencia de la República. Decreto Supremo N° 016-2016-SA. Política Sectorial de Salud Intercultural. Presidencia de la República: Lima; 2016.
19. Instituto Nacional del Niño San Borja. INSN San Borja es premiado por buenas prácticas interculturales en gestión pública [Internet]. INSN: Lima: 2021. Disponible en: http://www.insnsb.gob.pe/blog/2017/12/14/insn-san-borja-es-premiado-por-buenas-practicas-interculturales-en-gestion-publica/
20. Instituto Nacional del Niño San Borja. INSN San Borja destaca con buenas prácticas a favor de los pacientes y su entorno en concurso de ciudadanos al día [Internet]. INSN: Lima; 2021. Disponible en: http://www.insnsb.gob.pe/blog/2019/10/01/insn-san-borja-destaca-con-buenas-practicas-a-favor-de-los-pacientes-y-su-entorno-en-concurso-de-ciudadanos-al-dia/
21. Olivares Ramírez AO. El gasto social del estado: Conceptos y análisis sobre focalización [Tesis]. Callao: Universidad Nacional del Callao. Escuela de Posgrado; 2006.
22. Simonetti Paredes HJ. Análisis de la focalización, afiliación y cobertura del seguro integral de Salud en el distrito de Pampas de hospital, Tumbes 2017 [Tesis]. Piura: Universidad César Vallejo. Escuela de Posgrado; 2019.
23. Loyola MC. Características socioeconómicas y salud bucal de escolares de institucional educativas públicas. Rev Kiru. 2009; 6(2).
24. Ministerio de Salud. Guía de implementación de familias y viviendas saludables [Internet]. Minsa: Lima; 2006. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/353434-guia-de-implementacion-de-familias-y-viviendas-saludable

Correspondencia:
Isabel Andrea Gantu Palacios
Dirección: Jr. Guillermo Ramsey 422, Distrito San Martín de Porres. Lima, Perú.
Teléfono: 949 621 835
Correo electrónico: igantup@unmsm.edu.pe

Recibido: 28 de septiembre de 2021.
Evaluado: 06 de octubre de 2021.
Aprobado: 11 de noviembre de 2021.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú. Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ORCID iDs
Isabel Andrea Gantu Palacios https://orcid.org/0000-0001-7451-8484
Giovana Genoveva Ccasani Huamán https://orcid.org/0000-0002-9441-8373
Ana Francisca Pérez Solis https://orcid.org/0000-0002-4036-6440

Asociación entre soporte familiar y control glicémico en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2 en un Consultorio de Endocrinología de un hospital nacional

Carlos Abuhadba Miranda * [1,a]; Nora Espíritu [1,2,b]; Dante Gamarra Gonzáles [2,3,c]

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre soporte familiar y control glicémico en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que acuden al Consultorio Externo de Endocrinología del Hospital Nacional Dos de Mayo.
Materiales y métodos: Se realizó un estudio cuantitativo, observacional y transversal. La muestra fue de 158 sujetos diabéticos mayores de 18 años con hemoglobina glicosilada al momento de la consulta, obtenida mediante Epi info v7.9.2, con un nivel de confianza 95 %, precisión del 5 % y con una frecuencia esperada de 12,11 %. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia. Se aplicó una ficha de recolección, registrándose datos sociodemográficos, clínicos y del entorno social del paciente, así como una encuesta de la Escala de Cohesión y Adaptabilidad Familiar-FACES III para determinar el soporte familiar. Se realizó la prueba chi cuadrado para determinar la asociación entre soporte familiar y control glicémico.
Resultados: El 50,60 % (n = 80) de los participantes fueron mujeres. La edad media fue de 63,5± 12,10 años. La figura familiar más representativa de cuidador primario fue el hijo en un 50,6 % (n = 80) seguido del cónyuge 20,3 % (n = 32). De los 158 sujetos, 98 (62 %) tuvieron control glicémico controlado y de estos 44 (44,9 %) un soporte familiar adecuado. De los 60 no controlados, 16 (26,6 %) tuvieron un soporte familiar adecuado. Se determinó la asociación entre soporte familiar y control glicémico siendo estadísticamente significativa $X^2 = 5,252$, con un $\rho < 0,05$.
Conclusiones: Existe una asociación significativa entre el soporte familiar y el control glicémico en los pacientes diabéticos que se atienden en los consultorios de endocrinología del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Palabras clave: Diabetes mellitus; Familia; Hemoglobina A glucada; Apoyo social; Glucemia (Fuente: DeSC BIREME).

Association between family support and glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus who attend an endocrinology office of a public hospital

ABSTRACT

Objective: To determine the association between family support and glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus who attend the outpatient endocrinology office of the Hospital Nacional Dos de Mayo.
Materials and methods: A quantitative, observational and cross-sectional study was carried out. The sample consisted of 158 diabetic subjects over 18 years of age whose glycosylated hemoglobin was obtained at the time of the consultation using the Epi Info version 7.9.2 software, with a 95 % confidence level, 5 % accuracy and 12.11 % expected frequency. A non-probability convenience sampling was used. A data collection sheet was employed to register the patients' sociodemographic, clinical and social environment data, as well as the Family Adaptability and Cohesion Evaluation Scale III (FACES III) to determine the family support. A chi-square test was used to determine the association between family support and glycemic control.
Results: Female patients accounted for 50.6 % (n = 80) of the sample. The mean age was 63.5 ± 12.10 years. The patients' children (50.6 %, n = 80) and spouses (20.3 %, n = 32) were the most likely primary caregivers. Out of the 158 study subjects, 98 (62 %) had a good glycemic control, 44 % of whom (44.9 %) presented an adequate family support. Out of the 60 patients with no glycemic control, 16 (26.6 %) had an adequate family support. A statistically significant association between family support and glycemic control was demonstrated, with $X^2 = 5,252$ and ρ value < 0.05.
Conclusions: There is a significant association between family support and glycemic control among the diabetic patients treated at the outpatient endocrinology office of the Hospital Nacional Dos de Mayo.

Keywords: Diabetes mellitus; Family; Glycated hemoglobin A; Social support; Blood glucose (Source: MeSH NLM).

1 Universidad San Martin de Porres, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.
2 Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.
3 Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.
a Estudiante de Medicina.
b Médica pediatra, Magister en Salud Pública.
c Médico endocrinólogo, Magister en Docencia e Investigación en Salud.
* Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* tipo 2 es una enfermedad cuya prevalencia e incidencia ha ido aumentando en los últimos años, es causa de múltiples comorbilidades y ocasiona altas tasas de mortalidad y discapacidad. Las principales comorbilidades de la diabetes son la ceguera, insuficiencia renal crónica, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular y amputación de miembros inferiores.

En el 2015, la diabetes fue la causa directa de 1,6 millones de muertes; de las cuales, la mitad corresponden a pacientes menores de 70 años. Se estima que para el 2045, los casos de diabetes aumentarían a 693 millones más, y para el 2030, la Organización Mundial de la Salud (OMS) pronostica que será la séptima causa de mortalidad en todo el mundo [1]. En el Perú, se estima que 6,7 % de personas mayores de 18 años tienen hiperglicemia (niveles mayores o iguales a 126 mg/dl) o que toman hipoglucemiantes o tuvieron un diagnóstico previo de diabetes *mellitus* [2]. Un reporte de PERUDIAB, en el cual se entrevistó a personas mayores de 25 años en áreas urbanas y suburbanas, encontró una prevalencia de diabetes *mellitus* del 7 %. De este porcentaje, el 60 % de los encuestados refirió que un médico o una enfermera les informó que padecían diabetes o utilizaban medicación para tratarla [3]. La Dirección General de Epidemiología señala que esta enfermedad es la sexta causa de carga de enfermedad en el país, y la primera en personas de 45 a 59 años [4,5].

En el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Gonzales-Grández et al. encontraron que el 70 % de los ingresos en pacientes diabéticos fueron por infecciones, como urinarias, pie diabético, respiratorias, de partes blandas, etc., y el 24 %, por complicaciones metabólicas agudas como hipoglucemias, cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar, etc. [6]. Por todo esto, la diabetes resulta ser una enfermedad costosa, tanto a nivel económico como en la calidad de vida. Una buena educación del paciente y de su entorno social es necesaria para conseguir buena adherencia al tratamiento, controlar la enfermedad y limitar sus comorbilidades.

En diferentes estudios se ha descrito que el entorno familiar influye directamente en el desarrollo del individuo en sus distintas facetas. En el cuidado de la salud, se ha demostrado que la familia cumple un rol de gran trascendencia, especialmente si hablamos de la protección y la conservación de la salud. Es así como la salud de la familia está influenciada por vivencias, conflictos, acontecimientos de la vida y relaciones interpersonales, actuando todas estas directamente sobre la salud de los integrantes del grupo familiar [7].

Dada la importancia del ambiente familiar y las herramientas que este proporciona al paciente para el afrontamiento de problemas y situaciones adversas, se plantea esta investigación con el objetivo de determinar la asociación entre control glicémico y niveles de soporte social en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que acuden al Consultorio Externo de Endocrinología del Hospital Nacional Dos de Mayo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio cuantitativo, observacional y transversal. En la investigación se entrevistó a pacientes diagnosticados con diabetes *mellitus* tipo 2 que se atienden en el Consultorio Externo de Endocrinología del Hospital Nacional Dos de Mayo, en donde se atendieron 3153 pacientes en 2018. Se obtuvo una muestra de 158 pacientes. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia. Se empleó el *software* estadístico Epi info versión 7.9.2, con un nivel de confianza del 95 %, una precisión del 5 % y una frecuencia esperada del 12,11 % [8].

Variables y mediciones

Se consideraron variables sociodemográficas como edad, sexo, procedencia, nivel de instrucción y ocupación; y variables clínicas como tiempo de enfermedad de la diabetes, presencia de comorbilidades y complicaciones. La cohesión y adaptabilidad familiar fueron medidas con la Encuesta de Cohesión y Adaptabilidad Familiar FACIES III, cuyo resultado nos indica el tipo de soporte familiar como adecuado o no adecuado. Así también se consideraron como variables la asistencia al programa de diabetes y el tipo de cuidador primario. La variable control glicémico que maneja el Consultorio de Endocrinología del HNDM, se basa en los objetivos de control glicémico individualizado según la Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la red GDPS 2018 [9], cuyos criterios están planteados en función de la edad del sujeto, duración de la diabetes, presencia de complicaciones o comorbilidades y de la hemoglobina glicosilada objetivo.

https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n4.07

Tabla 1. Objetivo de control glicémico individualizado de la Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la red GDPS 2018

Edad	Duración de la DM, presencia de complicaciones o comorbilidades	HbA1c objetivo
≤ 65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0 %*
	> 15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,0 %
66-75 años	≤ 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0 %
	> 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7,0-8,0 %
	Con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,5 %**
> 75 años		< 8,5 %**

* Puede plantearse un objetivo de HbA1c ≤ 6,5 % en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la diabetes en tratamiento no farmacológico o con monoterapia.

** No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de HbA1c.

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años, orientados en tiempo, espacio y persona, con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2, que tenían hemoglobina glicosilada al momento de la consulta. Se excluyeron a los pacientes que no respondieron completamente la encuesta, que no llenaban correctamente sus datos y que tuvieran trastornos cognitivos o psicológicos además de discapacidades físicas que interfirieran con su participación.

El instrumento que se aplicó consta de dos partes: la primera es una ficha de recolección en la que se registraron datos sociodemográficos, datos de la enfermedad y entorno social del paciente, definiendo como cuidador primario a aquella persona que aporta el máximo apoyo instrumental, afectivo y emocional al paciente [9]. La segunda parte es la encuesta de la Escala de Cohesión y Adaptabilidad Familiar-FACIES III, diseñada por David Olson, Joyce Portner y Yoav Lavee de la Universidad de Minnesota en 1985, validada para la población peruana. Tiene 20 ítems en una escala de Likert del 1 al 5, donde (1) es Casi nunca o Nunca, (2) es De vez en cuando, (3) es A veces, (4) es Muchas veces y (5) es Casi siempre o Siempre.

La confiabilidad de la encuesta de la Escala de Cohesión y Adaptabilidad Familiar FACIES III [10] para la escala de cohesión es r = 0,77 y para adaptabilidad es r = 0,62, lo cual da un total de r = 0,68. En cuanto a la validez, la correlación entre las escalas de cohesión y adaptabilidad es de r = 0,03, la correlación con deseabilidad social (DS) es para adaptabilidad r = 000 como para cohesión r = 0,39, y en la validez concurrente no se halló evidencia [11].

Análisis estadístico

Los datos obtenidos en las encuestas se ingresaron al programa de hoja de cálculo Microsoft Excel versión 2016. Luego de completar la base de datos se procedió a un control de calidad para identificar y corregir errores, y encontrar vacíos o valores anormales en las variables. Para ello, dos digitadores revisaron más de una vez la base de datos.

Para el análisis se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 25. Al ser un estudio que compara los resultados de dos variables, el análisis fue bivariado, y se empleó la prueba de ji al cuadrado (x^2).

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martin de Porres y por el CIEI del Hospital Nacional Dos de Mayo. En este estudio se respetaron las normas de la buena práctica clínica y se cumplieron las normas éticas estipuladas en la declaración de Helsinki. Se solicitó el consentimiento informado a los sujetos de investigación previa su participación, sus nombres fueron codificados para mantener el anonimato.

RESULTADOS

Se encuestaron a 158 sujetos durante el mes de enero y febrero del 2020. El 50,60 % (n = 80) fueron mujeres y el 49,40 % (n = 78), hombres. La edad media fue de 63,5 años con una desviación estándar de 12,10 años.

El 54,00 % (n = 86) fueron menores de 65 años, 32,00 % (n = 50) tenían entre 66-75 años, y 14,00 % (n = 22), más de 75 años. La ocupación que predominó fue la de ama de casa con un 41,80 % (n = 66), seguida de trabajador independiente (30,40 %) y jubilado (12,70 %). El nivel de instrucción más común fue la educación secundaria con un 46,80 % (n = 74), luego la educación primaria (33,50 %), superior técnico (10,10 %), pregrado universitario (8,90 %) y posgrado universitario (solo un encuestado). El distrito del cual provenía el mayor número de encuestados fue La Victoria (25,30 %; n = 40), le siguieron el Cercado de Lima (23,40 %) y San Juan de Lurigancho (17,10 %). Todos ellos son distritos colindantes al hospital. Como cuidador primario, el familiar más representativo fue el hijo para 80 de los participantes (50,60 %), y luego el cónyuge, con el 20,30 % (n = 32) (Tabla 2).

Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes encuestados en el Consultorio de Endocrinología en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú

Características sociodemográficas	N=158 n	Porcentaje (%)
Sexo		Sexo
Mujer	80	(50,60)
Hombre	78	(49,40)
Rango de edad		
≤ 65 años	86	(54,00)
66-75 años	50	(32,00)
> 75 años	22	(14,00)
Ocupación		
Ama de casa	66	(41,80)
Trabajador independiente	48	(30,40)
Jubilado	20	(12,70)
Asalariado	14	(8,90)
Desempleado	9	(5,70)
Estudiante	1	(0,50)
Nivel de instrucción		
Primaria	53	(33,50)
Secundaria	74	(46,80)
Superior técnico	16	(10,10)
Pregrado universitario	14	(8,90)
Postgrado universitario	1	(0,70)
Distrito de procedencia		
La Victoria	40	(25,30)
Cercado de Lima	37	(23,40)
San Juan de Lurigancho	27	(17,10)
Ate	7	(4,40)
El Agustino	6	(3,80)
San Martín de Porres	4	(2,50)
Otros	37	(23.50)
Cuidador primario		
Hijos	80	(50,60)
Cónyuge	32	(20,20)
Conviviente	9	(5,70)
Progenitor	6	(3,80)
Nieto	1	(0,70)
Otros	30	(19,00)

El 70,30 % de los pacientes tenían un tiempo de enfermedad menor o igual a 15 años (n = 111), y el 29,70% era mayor de 15 años. El promedio de tiempo de enfermedad fue de 11 años, con una desviación estándar de 9,51.

Los pacientes con múltiples complicaciones fueron las más numerosos con 20,3 % (32 casos), seguido de las alteraciones neurológicas (18,40 %; n = 29), las complicaciones oftalmológicas (8,20 %), las circulatorias periféricas (4,40 %,) y las renales (3,8 %). El 43,60 % (n = 69) de los pacientes no tuvieron complicaciones (Tabla 3).

Tabla 3. Tipo de complicaciones más frecuentes en los pacientes encuestados en el Consultorio de Endocrinología en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú

Tipo de complicaciones	N=158 n	Porcentaje (%)
Sin mención	69	(43,60)
Múltiples	32	(20,30)
Neurológicas	29	(18,40)
Oftalmológicas	13	(8,20)
Circulatorias periféricas	7	(4,40)
Renales	6	(3,80)
No especificadas	2	(1,30)
Total	158	(100)

La tabla 4 muestra las comorbilidades de los pacientes: la hipertensión arterial fue la más frecuente (21,50 %; n=34), luego el hipotiroidismo (5,10 %), las dislipidemias (3,80 %) y otras (12,00 %). Mientras que el 20,90 % (n=33) de los encuestados tuvo múltiples comorbilidades.

Tabla 4. Tipo de comorbilidades en los pacientes encuestados en el Consultorio de Endocrinología en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú

Tipo de comorbilidades	N=158 n	Porcentaje (%)
Sin comorbilidades	58	(36,70)
Hipertensión arterial	34	(21,50)
Múltiples comorbilidades	33	(20,90)
Hipotiroidismo	8	(5,10)
Dislipidemias	6	(3,80)
Otras	19	(12,00)

https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n4.07

De los 158 pacientes encuestados, 98 (62,00 %) tuvieron un control glicémico controlado y de estos 44 (44,9%) un soporte familiar adecuado. De los 60 no controlados, 16 (26,6%) tuvieron un soporte familiar adecuado. Se determinó la asociación entre soporte familiar y control glicémico mediante la prueba de ji al cuadrado, que fue estadísticamente significativa X^2 = 5,252, con un ρ = 0,022 (Tabla 5).

Tabla 5. Tipo de comorbilidades en los pacientes encuestados en el Consultorio de Endocrinología en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú

Soporte familiar	Control Glicémico				Total		X^2	ρ
	Controlado		No controlado					
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Adecuado	44	(27,8)	16	(10,2)	60	(38)	5,252	0,022
No adecuado	54	(34,2)	44	(27,8)	98	(62)		
Total	98	(62,0)	60	(38,0)	158	(100)		

X^2=5,252 / ρ = 0,022

Según el rango de edad, el grupo que mostró un mejor control glicémico fue el de los menores de 66 años (44,90 %), seguido del grupo de 66 a 75 años (38,80 %) y por el de los mayores de 75 (16,30 %). La variable "rango de edad" tuvo una asociación significativa con el control glicémico siendo la prueba X^2 = 9,524, con un ρ = 0,009 (Tabla 6).

Tabla 6. Asociación entre control glicémico y rango de edad en el Consultorio de Endocrinología del Hospital Nacional Dos de Mayo

Rango de edad	Control glicémico				Total N=158	Prueba de X^2	Significancia estadística ρ
	Controlado		No controlado				
	n	(%)	n	(%)			
≤ 65 años	44	(51,20)	42	(48,80)	86		
66-75 años	38	(76,00)	12	(24,00)	50	9,524	0,009
>75 años	16	(72,70)	6	(27,30)	22		

Además de ello, 40 (25,30 %) de los 158 sujetos evaluados asisten regularmente al área de diabetes, de estos, 27 (67,50 %) tienen un control adecuado de la glicemia. De los 98 con control glicémico adecuado, 69 (70,40 %) tienen un tiempo de enfermedad menor o igual a 15 años. De los 98 pacientes adecuadamente controlados, 54 (55,10 %) tienen complicaciones. Mientras que del grupo de 96 encuestados con comorbilidades, el 61,22 % (n = 60) controlan bien la glicemia (Tabla 7).

Tabla 7. Control glicémico según diversos factores en los pacientes encuestados en el Consultorio de Endocrinología en el Hospital Dos de Mayo

Factores diversos	Control glicémico				Total N=158	Porcentajes (%)
	Controlado n=98	(%)	No controlado n=60	(%)		
Asiste regularmente al Área de Diabetes						
Sí	27	(27,50)	13	(21,70)	40	(25,30)
No	71	(72,50)	47	(78,30)	118	(74,70)
Tiempo de enfermedad por rangos						
≤15 años	69	(70,40)	42	(70,00)	111	(70,30)
>15 años	29	(29,60)	18	(30,00)	47	(29,70)

Factores diversos	Control glicémico					
	Controlado n=98	(%)	No controlado n=60	(%)	Total N=158	Porcentajes (%)
Presencia de complicaciones						
Sí	54	(55,10)	35	(58,30)	89	(56,30)
No	44	(44,90)	25	(41,70)	69	(43,70)
Presencia de comorbilidades						
Sí	60	(61,22)	36	(60,00)	96	(60,80)
No	38	(38,78)	24	(40,00)	62	(39,20)

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre instrucción, cuidador primario y control glicémico.

DISCUSIÓN

En la última década, la diabetes ha experimentado un aumento notable en su prevalencia. La edad media de los encuestados es de 63,5 años, semejante a la encontrada en el estudio mexicano de García-Morales, en el cual señalan que tuvieron una media de 61,5 años. Cuando realizamos la evaluación de la asociación entre el soporte familiar y el control glicémico, encontramos una asociación estadísticamente significativa, lo cual difiere con resultados de García-Morales, Sánchez Basilio y otros autores [12-15]. Esta diferencia podría deberse a que en el estudio García-Morales el 60 % de los pacientes encuestados tenían un mal control glicémico, a diferencia de nuestro estudio, que reporta solo 40 % de mal control glicémico; y respecto a la ocupación, la más prevalente es la de ama de casa para ambos reportes [12]. Por otro lado, en el estudio de Sánchez Basilio se realizó el control glicémico basándose en un único corte de hemoglobina glicosilada (>7%), en contraste con este estudio, que adaptó el punto corte para la hemoglobina glicosilada de acuerdo a la edad del paciente, los años de enfermedad y presencia de comorbilidades y/o complicaciones [13].

Casi la mitad de los sujetos son del sexo masculino, semejante a lo descrito por Seclen en su reporte del año 2015 sobre PERUDIAB [3], pero difiere con los hallazgos de Espínola Chamorro en su tesis de grado, que encontró que el 71,13 % de los participantes eran varones (población paraguaya). También existe una similitud en cuanto a la alta prevalencia de la enfermedad en personas con bajo nivel de instrucción. El rango de edad en donde hay una mayor cantidad de pacientes diagnosticados es en menores de 65 años, esto coincidiría con lo expuesto por la autora paraguaya, quien menciona que el 86,97 % de sus participantes tenían diagnosticada la enfermedad con un tiempo no mayor de 15 años [8]. En Chile, Ávila-Jiménez et al. mencionan una prevalencia en el rango de 31 a 50 años. La semejanza puede explicarse por el aumento de los métodos diagnósticos y de las campañas de tamizaje de diabetes que toman importancia como medida de prevención y contingencia contra las enfermedades no transmisibles (entre las cuales está la diabetes) [16].
Ríos González analizó el soporte familiar en pacientes diabéticos, y clasificó esta variable en alto, mediano y bajo. La mayor parte de sus pacientes corresponde a un grupo con apoyo familiar medio, que representa el 93,31 % de los estudiados [8]. El encontrar que los pacientes diabéticos tienen un apoyo familiar regular o deficiente se puede justificar por lo descrito por Reynoso-Vázquez et al., quienes enumeran que el trabajo domiciliario del tratamiento de la diabetes tiene una carga familiar en múltiples aspectos [17]. En su estudio describen la percepción de apoyo familiar por parte de los pacientes y detallan que la gran mayoría de ellos percibe que nunca son apoyados por los familiares en el aspecto económico, la rutina de ejercicios y cambio de dieta [8]; por el contrario, en el estudio que realizamos el 62,00 % de los encuestados tuvo un apoyo familiar adecuado. El reporte de Merodio Pérez indica que la percepción del apoyo familiar de los pacientes diabéticos adultos mayores proviene principalmente del cónyuge, mientras que, en este estudio, el cuidador primario predominante fue el hijo [18]. La razón de este contraste sería la diferencia cultural de las dinámicas familiares, dado que en el Perú predominan las familias con cohesión aglutinada y conectada [18].

En un estudio en Pinar del Río, en Cuba, Cuellar Álvarez detalló que las complicaciones más frecuentes en los sujetos estudiados fueron las cardiovasculares (38,1 %), seguidas de las complicaciones renales (19,1 %), a diferencia del presente estudio, donde se encontró que el 43,70 % de los participantes no eran portadores de ninguna complicación; y entre los que sí las tenían, el 20,30 % mostraba más de una, lo que se catalogó como complicaciones múltiples y dejaban en rezago a las complicaciones cardiovasculares y renales. Estas diferencias, descritas en el estudio de Cuellar Álvarez, se explican por el tiempo en el cual se realizó el estudio, que fue entre los años 1992 y 2001 [19]. Actualmente, se tiene mayor conocimiento sobre las complicaciones causadas por la diabetes *mellitus*, su diagnóstico y manejo [20].

Se observa también que la variable rango de edad presenta asociación significativa respecto al control glicémico. Por el contrario, variables como cuidador primario [20], tipo de

esquema familiar [9] o incluso nivel de instrucción (nivel de conocimientos) [17], que se asociaron con un buen control glicémico en los estudios citados, no mostraron este resultado en nuestra investigación.

En 2019, Espínola Chamorro [8] encontró que 12,11 % de su muestra tenía mal control glicémico asociado a un bajo apoyo familiar. En nuestro trabajo, el 27,80 % de la muestra tenía control glicémico asociado a un mal soporte familiar. En ambos estudios se concluye que el paciente con mal control glicémico tienen asociado a él un soporte familiar no adecuado.

Una de las limitaciones de este estudio es el tipo de muestreo utilizado, ya que fue no probabilístico por conveniencia. Se podría esperar que la mayor cantidad de pacientes que asisten al Área de Diabetes del hospital tengan un buen control glicémico y, por el contrario, que aquellos que no asisten tengan un mal control glicémico. Sin embargo, se encontró lo contrario: esto puede deberse a que la mayor parte de pacientes controlados afirmaron que ya no asisten al Área de Diabetes, pero que en su momento lo hicieron. Por otro lado, los pacientes no controlados sí refieren asistir al Área de Diabetes en el presente.

Se concluye que existe asociación entre el soporte familiar que recibe una persona diabética y el control glicémico que maneja. Además, la variable rango de edad demostró una asociación significativa con el control glicémico de los pacientes. Las variables fuertemente asociadas al control glicémico en estudios previos, como cuidador primario o nivel de instrucción, no tuvieron asociación en el presente informe. El hijo en el papel de cuidador primario representa a la mitad de la muestra.

Más del 75 % de los pacientes tiene un tiempo de enfermedad menor a 15 años. Poco menos de la mitad de los participantes tiene complicaciones relacionadas a la diabetes: la mayoría de este grupo presenta más de una, y la más frecuente es el problema neurológico. En el presente estudio, la hipertensión arterial es la comorbilidad más representativa de la diabetes *mellitus*.

Se recomienda realizar estudios sobre factores de riesgo que pudieran influir en el control glicémico de un paciente diabético, e incentivar y educar a los pacientes diabéticos sobre la importancia de seguir sus controles, de participar en el Programa de Diabetes y asistir de manera regular al Área de Diabetes del hospital. Además de concientizar a los familiares, y sobre todo al cuidador primario, de ser un soporte vital para el paciente diabético y su control.

Fuentes de financiamiento: El artículo ha sido financiado por los autores.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas: El estudio, contó con la autorización de las autoridades pertinentes del Hospital Nacional Dos de Mayo y con la aprobación del Comité de Ética de la FMH-USMP y del HNDM. Forma parte de la tesis que será presentada por Carlos Abuhadba Miranda. La Dra. Nora Espíritu fue asesora metodológica y el Dr. Dante Gamarra, asesor temático.

Confidencialidad de los datos: Se respetaron las normas de la buena práctica clínica y se cumplieron las normas éticas estipuladas en la declaración de Helsinki. El instrumento de recolección de datos junto con la escala FACES III fueron utilizados exclusivamente para la investigación y descartados después del estudio. Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los instrumentos de recolección de datos fueron codificados y se mantuvo la estricta confidencialidad de los participantes, la participación fue voluntaria y no hubo costos adicionales por participar en el estudio.

Aportación original e importancia del artículo: La diabetes *mellitus* tipo 2 es una enfermedad que ha ido aumentando su prevalencia e incidencia a lo largo de todo el mundo en los últimos años. Es una enfermedad que es asiento de múltiples comorbilidades como la enfermedad cerebrovascular, pie diabético, poli neuropatías, infecciones, etc., que ocasionan altas tasas de mortalidad y discapacidad, las mismas que tienen altos costos en su tratamiento y rehabilitación.

Es aquí donde la prevención primaria adquiere relevancia, un buen soporte familiar, acompañado de adecuada educación al paciente, puede mejorar la evolución drásticamente y retrasar el avence de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006; 3(11): e442.
2. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención [Internet]. Dirección de Prevención de Enfermedades No Transmisibles y Oncológicas: MINSA; Lima. 2016. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3466.pdf
3. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Huayta E, Medina CA. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2015; 3(1): e000110.
4. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles, 2017 [Internet]. INEI: Lima, Perú. 2018. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1526/index.html
5. Ministerio de Salud. Carga de enfermedad en el Perú: Estimación de los años de vida saludables perdidos 2012 [Internet]. Dirección General de Epidemiología: Ministerio de Salud; Lima. 2014. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/2993.pdf
6. Gonzales-Grández NN, Rodríguez-Lay EG, Manrique-Hurtado

H. Características clínicas y factores asociados a morbilidad intrahospitalaria en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Rev Soc Peru Med Interna. 2013; 26(4): 159-65.
7. Rodríguez MCC, Ramos RMMO, Díaz OH. La familia en el cuidado de la salud. Rev Med Electrón. 2014; 36(4): 462-72.
8. Ríos González CM, Espinola Chamorro CE. Apoyo familiar y control glicémico en pacientes diabéticos de un Hospital de III Nivel de atención de Paraguay. Rev Nac (Itauguá). 2020; 12(1): 28-41.
9. Fundación redGDPS. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la RedGDPS [Internet]. España; 2018. Disponible en: http://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/Guia%20DM2_baja_%20modificaciones.pdf
10. Zegarra GSC. Relación entre el nivel de apoyo familiar en el cuidado y la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en la consulta externa del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú. Rev Científica Cienc Salud. 2013; 6(2): 7-14.
11. Vivero MGC. Funcionamiento familiar, control glucémico y la relación con el esultado de la prueba de monofilamento como indicador de neuropatía periférica en los pacientes con diabetes tipo 2 de la cClínica de Crónicos Metabólicos del Centro de Salud los Rosales, octubre a noviembre del Año 2016 [Tesis]. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Facultad de Medicina; 2016.
12. García-Morales G, Rodríguez-Pascual A, Garibo-Polanco RE. Apoyo familiar y control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 en una unidad de medicina familiar de Acapulco, Guerrero, México. Aten Fam. 2018; 25(1). 27-31.
13. Sánchez Basilio NA. Relación entre funcionalidad familiar y control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [Tesis]. Veracruz: Universidad Veracruzana. Facultad de Medicina; 2013.
14. Cárdenas RVT. Cohesión y adaptabilidad familiar y su relación con el rendimiento académico [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Psicología; 2004.
15. Lope PLC. Asociación entre funcionalidad y red de apoyo familiar en el control glicémico de pacientes diabéticos tipo 2, atendidos en el programa de enfermedades no trasmisibles. Hospital III EsSalud-Grau - 2014 [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina Humana; 2015.
16. Ávila-Jiménez L, Cerón OD, Ramos-Hernández RI, Velázquez LL. Asociación del control glicémico con el apoyo familiar y el nivel de conocimientos en pacientes con diabetes tipo 2. Rev Méd Chile. 2013; 141(2): 173-80.
17. Reynoso-Vázquez J, Hernández-Rivero E, Martínez-Villamil M, Zamudio-López JL, Islas-Vega I, Pelcastre-Neri A, et al. La atención en casa: El apoyo familiar en el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Hosp Domic. 2020; 4(4): 199-207.
18. Merodio Pérez M, Acuña VR, Serrano AM. Percepción del apoyo familiar y dificultades relacionadas con la diabetes en el adulto mayor. Horiz Sanit. 2015; 14(1): 14-20.
19. Álvarez RC, Delgado MT, Chang AMJ, Oca SLM. Comportamiento de la mortalidad por diabetes mellitus. Provincia Pinar del Río. 1992-2001. Rev Cubana Endocrinol. 2002; 13(Supl): 79
20. Zegarra DV, Jesús AP. Cohesión, adaptabilidad y composición familiar en adolescentes del Callao, Perú. Propósitos y Representaciones. 2017; 5(2): 21-64.

Correspondencia:
Carlos Antonio Abuhadba Miranda.
Dirección: Calle Cantuarias 355 Dpto. 203. Miraflores, Lima.
Teléfono: +51 984 008 626.
Correo electrónico: carlos.abuhadba7298@gmail.com

Recibido: 13 de abril de 2021.
Evaluado: 05 de julio de 2021.
Aprobado: 18 de septiembre de 2021.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú. Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ORCID iDs
Carlos Abuhadba Miranda https://orcid.org/0000-0003-1716-0919
Nora Espíritu https://orcid.org/0000-0002-6340-0285
Dante Gamarra Gonzáles https://orcid.org/0000-0002-1166-7121

Diferencias entre los modelos de riesgo Framingham y DAD en la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con VIH bajo terapia antirretroviral: experiencia en una población del caribe colombiano

Jorge Luis Pinilla Sogamoso [1,a]; Johan Alfonso Viloria Madrid [2,b]; Ivan David Lozada Martinez* [3,4,c]; Oscar Daniel Hernández Anaya [1,c]; Felipe Andrés Cardenas Castañeda [1,c]; Andrés Elías Llamas Nieves [3,c]; María Paz Bolaño Romero [3,4,c]; Yelson Alejandro Picón Jaimes [3,5,d]

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular a cinco y a diez años en pacientes con infección por VIH en terapia antirretroviral, por medio de las escalas Framingham y *Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study*.
Materiales y métodos: Estudio observacional de corte transversal y prospectivo. Se incluyeron pacientes con infección por el VIH en tratamiento antirretroviral de un centro de referencia para pacientes con VIH, entre el 1 de enero y el 30 de abril de 2019. Se realizó evaluación del riesgo cardiovascular a cinco y a diez años a través de los modelos de predicción de Framingham y la escala *Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study* (DAD), y una comparación entre ellos a través de modelos estadísticos.
Resultados: Se incluyeron 159 pacientes, con un promedio de edad de 48,90 años ± 9,90. La media de valoración del riesgo cardiovascular por escala de Framingham a 5 años fue de 2,70 % ± 2,80; Framingham a 10 años fue 6,10 % ± 5,70; DAD a 5 años, 3,50 % ± 4,10; DAD a 10 años, de 6,90 % ± 7,70; y el riesgo escala de Framingham a 10 años recalculado para Colombia (multiplicado por 0,75) fue de 4,50 ± 4,20. A través de un modelo de regresión logística, se determinó que la puntuación con mayor número de variables significativamente relacionadas con el resultado de riesgo cardiovascular alto es el modelo DAD a 10 años.
Conclusiones: El estudio evidenció una diferencia significativa, con mayor riesgo estimado de enfermedad cardiovascular al utilizar el modelo DAD en comparación con el Framingham, tanto para la estimación a cinco años como a diez.

Palabras clave: Infecciones por VIH; Modelos cardiovasculares; Riesgo cardiovascular; Terapia antirretroviral altamente activa; Región del Caribe (Fuente: DeCS BIREME).

Differences between the Framingham and D:A:D risk models for cardiovascular risk assessment in HIV-positive patients on antiretroviral therapy: an experience in a Colombian Caribbean population

ABSTRACT

Objective: To assess the five- and ten-year cardiovascular disease risk in HIV-positive patients on antiretroviral therapy, using the Framingham risk score and the Data collection on adverse effects of anti-HIV drugs (D:A:D) study.
Materials and methods: An observational prospective cross-sectional study. HIV-positive patients on antiretroviral treatment from a referral center for HIV patients were included in the study between January 1 and April 30, 2019. A five- and ten-year cardiovascular risk assessment was performed using the Framingham risk score and the D:A:D study. Additionally, both risk models were compared through statistical models.

1 Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina, Departamento Médico. Cartagena. Colombia.
2 Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina, Departamento Quirúrgico. Cartagena. Colombia.
3 Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, Capitulo Futuros Cirujanos, Asociación Colombiana de Cirugía. Cartagena, Colombia.
4 Grupo Prometheus y Biomedicina Aplicada a las Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.
5 Universidad Internacional de Valencia, Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. Santiago de Chile, Chile.
a Internista.
b Anestesiólogo.
c Estudiante de Medicina.
d Médico General.
* Autor corresponsal.

Results: The study population consisted of 159 patients with a mean age of 48.90 years ± 9.90. The mean cardiovascular risk according to the five-year Framingham risk score was 2.70 % ± 2.80, the ten-year Framingham risk score was 6.10 % ± 5.70, the five-year D:A:D study was 3.50 % ± 4.10, the ten-year D:A:D study was 6.90 % ± 7.70, and the ten-year Framingham risk score recalculated for Colombia (multiplied by 0.75) was 4.50 % ± 4.20. Using a logistic regression model, it was determined that the ten-year D:A:D study provided the greatest number of variables significantly related to a high cardiovascular risk. **Conclusions:** The study showed a significant difference between the risk models. Both the five- and ten-year D:A:D study provided a better cardiovascular disease risk estimation than the five- and ten-year Framingham model.

Keywords: HIV infections; Models, cardiovascular; Cardiovascular risk; Antiretroviral therapy, highly active; Caribbean region (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un problema de salud pública mundial. Según los datos de ONUSIDA, para el año 2020 se estimó una prevalencia de 37 700 000 personas que viven con el VIH (PVV) y una incidencia de aproximada de 1 500 000 de casos nuevos cada año [1]. En Colombia, según ONUSIDA, para el año 2017 existían cerca de 150 000 PVV [2]. Para el periodo entre el 1 de febrero de 2019 y el 31 de enero 2020, se identificaron 123 490 PVV, lo cual representa un aumento del 13,23 % con respecto al periodo anterior (109 056 PVV) [3].

Como consecuencia del esfuerzo mancomunado que resultó de la integración de varios sectores de la comunidad mundial, hubo un rápido desarrollo de la terapia antirretroviral (TAR), con lo cual se logró, en aproximadamente diez años, una reducción en la mortalidad de la enfermedad por el VIH/SIDA del 80 %, cambiando el panorama de esta enfermedad considerada casi universalmente mortal, a lo que ahora es a menudo una enfermedad crónica manejable [4]. En paralelo con este logro, se ha observado un aumento concomitante en la morbilidad y la mortalidad no relacionadas directamente con el VIH. Entre las muchas condiciones de comorbilidad, las enfermedades cardiovasculares (ECV) se han convertido en una preocupación particular debido a los cambios metabólicos inducidos por algunos fármacos antirretrovirales, la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en individuos infectados por el VIH y el crecimiento en la evidencia sobre procesos inflamatorios acelerados por el VIH que promueven la aterosclerosis [5].

Hoy, la ECV es catalogada como la principal causa de muerte en todo el mundo [6], lo cual ha motivado el desarrollo de diferentes modelos o estrategias que buscan estimar o predecir el riesgo de desarrollo de ECV para poder establecer medidas de prevención e intervención. En la actualidad, el modelo de Framingham, del cual existen varias versiones modificadas, ha sido el más utilizado para cualificar el riesgo de desarrollar ECV en la población general, así como en la población infectada por VIH [7]. Sin embargo, parece tener poca precisión en PVV debido, en parte, a que la edad promedio de las personas infectadas por el VIH es inferior a la distribución por edades en las poblaciones para las cuales se desarrolló originalmente el modelo Framingham; además, en este modelo se omiten factores de riesgo demostrados en estudios observacionales, como lo es el uso de medicación antirretroviral y parámetros inmunológicos propios de este grupo particular de pacientes [4]. A partir de estos preceptos, en el año 2010 se elaboró una ecuación validada para la predicción del riesgo cardiovascular en PVV basada en la cohorte del estudio DAD (*The Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study*) [8], la cual fue actualizada en el año 2016 [9], y cuyo rendimiento parece ser superior al de los modelos convencionales [8].

Dentro de las recomendaciones de atención al paciente con infección por VIH/SIDA de la guía de práctica clínica vigente en Colombia [10], se aconseja utilizar la primera para predicción de riesgo cardiovascular desde la primera consulta, anualmente y a partir del cambio de medicación de TAR. Sin embargo, hasta el momento no existen investigaciones que evalúen los modelos de predicción de riesgo de ECV en la población con VIH en Colombia. En cuanto a validación externa de estos modelos en población general colombiana, la publicación realizada por Muñoz et al. [11], desarrollada en Bogotá, evaluó las escalas de Framingham y PROCAM, y estableció que el primero sobrestimaba el riesgo cardiovascular, con baja capacidad para separar los pacientes de bajo riesgo de los de alto riesgo [11]. Esto mismo se ha descrito en estudios con objetivos similares [12]. De esta manera, el modelo del estudio DAD [8,9] tampoco se ha evaluado en población colombiana infectada por el VIH, a pesar de que algunas guías locales lo promueven como una alternativa para la predicción del riesgo cardiovascular en PVV [12]. Por lo antes mencionado, surge la inquietud sobre si la cuantificación del riesgo de ECV utilizando el modelo "tradicional" es equiparable o guarda alguna diferencia con las estimaciones establecidas al aplicar el modelo DAD. Por ello, el objetivo de este estudio

es evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con infección por VIH con TAR, utilizando el modelo tradicional de Framingham, y comparándolo con las estimaciones establecidas a través de la fórmula del estudio DAD en un centro de referencia de pacientes con VIH de la ciudad de Cartagena.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio observacional de corte transversal y de linealidad prospectiva, que se desarrolló en un centro de atención integral de pacientes con VIH de la ciudad de Cartagena en el departamento de Bolívar, Colombia. Se evaluó a los pacientes que asistieron a cita ambulatoria de control de infectología y medicina general dentro del marco del seguimiento de la infección por VIH entre el 1 de enero de 2019 al 30 de abril de 2019, con consentimiento informado previo. Se estimó el riesgo de enfermedad cardiovascular a 5 años y 10 años en pacientes con infección por VIH en TAR, a través de la fórmula del estudio DAD y la puntuación de riesgo de Framingham y Framingham modificada

Variables y mediciones

Se consignaron variables sociodemográficas, antecedentes, esquema antirretroviral y años de exposición a TAR. De la misma manera, se obtuvieron datos de medición en sangre venosa periférica de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos (TGI), medición directa de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y recuento celular de linfocitos T CD4+ obtenidos en los últimos 6 meses. Durante la evaluación también se determinó la presión arterial en el brazo izquierdo, con un esfingomanómetro de columna de mercurio y un manguito del tamaño adecuado mientras el paciente estaba sentado. Los datos obtenidos se ingresaron a una calculadora de riesgo online que permite estimar el riesgo CV a 5 y a 10 años con la puntuación de Framingham, así como con la puntuación de riesgo del estudio DAD, que puede consultarse en la página web de farmacovigilancia del VIH [13] y que, a su vez, es recomendada por reconocidas sociedades de cardiología [14].

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se aplicaron medidas de tendencia central para las variables cuantitativas, y frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas. La normalidad de la distribución de los datos se evaluó con la prueba de Shapiro Wilk, y para el análisis de la varianza se empleó el test de Kruskal Wallis. La regresión logística fue empleada para determinar asociaciones entre alto riesgo cardiovascular (mayor de 5 % para Framinghan, Framinghan corregido y DAD) y controlar posibles variables de confusión. Se tomaron valores significativos de $p < 0,05$ con un intervalo de confianza del 95 %. Los datos fueron analizados con el software estadístico Stata, versión 15.

Consideraciones éticas

El presente trabajo de investigación no presenta conflictos de interés, ni su realización es patrocinada por entidades o empresas que tengan implicación con el campo investigado. De igual forma, la participación en el estudio es voluntaria, justificada con el consentimiento informado de todos los participantes. Las variables para medir implican el uso de instrumentos no invasivos, por lo que el riesgo de daño, incidentes o eventos adversos es improbable. Por lo tanto, la investigación respetó la Declaración de Helsinki [15], se clasificó como un estudio de riesgo mínimo según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia [16] y fue avalada por el Comité de Ética de la Universidad de Cartagena.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 1 de enero al 30 de abril de 2019 asistieron 271 pacientes a consulta de infectología. Los pacientes incluidos en el estudio tenían un diagnóstico de VIH (mediante una prueba virológica positiva con técnica de ELISA de cuarta generación, o una prueba de tercera generación con una prueba confirmatoria), recibían TAR en los últimos 6 meses, tenían un reporte de perfil lipídico de los últimos 12 meses y un conteo de T CD4+ y carga viral en los últimos 6 meses. El total de pacientes obtenido fue de 243 Fueron excluidos del estudio los siguientes casos: dos pacientes por tener un diagnóstico de enfermedad renal crónica con TFG < 30 cm^3/min, cuatro pacientes con antecedentes de eventos consistentes con enfermedad cardiovascular mayor (infarto agudo de miocardio, procedimientos cardiovasculares invasivos y accidente cerebrovascular), setenta y ocho pacientes por cumplir criterios de sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida; 51 hombres y 27 mujeres), una paciente en estado de embarazo y un paciente con diagnóstico de cáncer en fase terminal. Se consiguió una muestra final de 159 pacientes que ingresaron al estudio (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de inclusión de pacientes al estudio

El promedio de edad en la muestra (159 pacientes) fue 48,90 años (DE ± 9,90), con una distribución por sexo de 79 mujeres (49,60 %) y 80 hombres (50,30 %). El 7,50 % (12 pacientes) afirmaron tener diabetes *mellitus*; el 19,40 % (31 pacientes) declararon ser hipertensos; el 44,60 % (71 pacientes) han sido diagnosticados con dislipidemia, y el 3,10 % (5 pacientes), con lipodistrofia.

Respecto al manejo con antirretrovirales que seguían los participantes, el 57,90 % (92 pacientes) refirieron estar recibiendo abacavir, con un tiempo de exposición 6,80 ± 4,60 años a los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos nucleótidos; mientras que, para los inhibidores de proteasa, la media del tiempo de exposición fue de 3,10 ± 4,00 años. La media del conteo de T CD4+ fue de 528,60 ± 231,30. La media de colesterol total fue de 189,20 ± 39,60 mg/dL; la de colesterol HDL, 44 ± 12,80 mg/dL; la de colesterol LDL, de 114,40 ± 33,50 mg/dL, y para los triglicéridos, la media fue de 154,70 ± 102.

La media de la medida de tensión arterial sistólica fue de 118,80 ± 11,70 mmHg, y la medida de tensión arterial diastólica fue de 76,20 ± 7,60 mmHg. De los pacientes con hipertensión arterial, 12 (7,50 % del total) tuvieron hipertensión grado 1, y 3 pacientes (1,80% del total), hipertensión grado 2; un 16,90 % (27 pacientes) refirieron estar recibiendo tratamiento actual para hipertensión arterial. Un 6,92 % (11 pacientes) refirieron tabaquismo activo, un 10,00 % (16 pacientes),tabaquismo previo; el 9,40 % (15 pacientes) refirieron antecedente de familiar de primer grado de enfermedad cardiovascular. En la tabla 1 se describen las características del tratamiento antirretroviral.

Tabla 1. Tipos de medicamentos utilizados en el tratamiento de pacientes con VIH

Tipo de medicamento en el tratamiento	Frecuencia % (n)
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos nucleótidos	100 (159)
Inhibidores de la proteasa	53,40 (85)
Inhibidores de la integrasa	3,70 (6)
Antagonistas del receptor CCR5	0
Inhibidores de la transcriptasa inversa NO análogos de nucleósidos	42,70 (68)

La media de valoración del riesgo cardiovascular por escala de Framingham a 5 años fue de 2,70 % ± 2,80; Framingham a 10 años fue 6,10 % ± 5,70; DAD a 5años, 3,50 % ± 4,10; DAD a 10 años, de 6,90 % ± 7,70; y el riesgo escala de Framingham a 10 años recalculado para Colombia (multiplicado por 0,75) fue 4,50 ± 4,20 (Figura 2). En la tabla 2 se describe la valoración del riesgo cardiovascular.

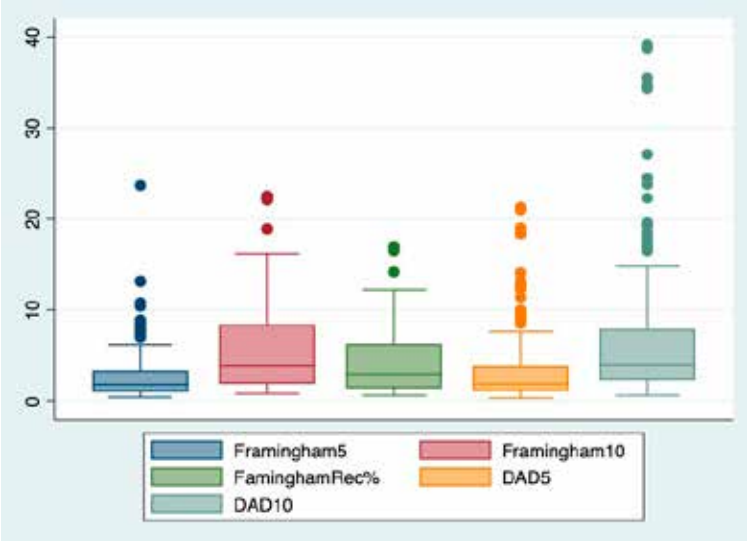


Figura 2. Comparación de medias de riesgo cardiovascular calculado por escala de Framinghan a 5 años, a 10 años, recalibrado para población colombiana, DAD a 5 años y a 10 años

Tabla 2. Clasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes estudiados

Valoración	Leve % (n)	Moderado % (n)	Alto % (n)	Muy alto % (n)
Framinghan a 5 años	22,00 (35)	66,10 (105)	8,80 (14)	3,10 (5)
Framinghan a 10 años	4,40 (7)	59,70 (95)	18,20 (29)	17,60 (28)
DAD a 5 años	20,70 (33)	59,70 (95)	13,20 (21)	6,20 (10)
DAD a 10 años	3,70 (6)	56,60 (90)	18,80 (30)	20,70 (33)
Framinghan a 10 años corregido para Colombia	8,80 (14)	61,00 (97)	16,30 (26)	13,84 (22)

Los datos no evidencian una distribución normal (con la pruba de Shapiro-Wilk). Por ello, para el análisis de varianza de riesgo cardiovascular se usó la prueba de Kruskall Wallis, que mostró diferencias en las valoraciones del riesgo cardiovascular al comparar Framinghan a 5 años vs. DAD a 5 años, Framinghan a 10 años vs. DAD a 10 años y Framinghan recalibrado a 10 años con DAD a 10 años (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis de varianza según modelo de cálculo de riesgo cardiovascular

Parámetro	Valor de *p*
Framinghan a 5 años vs. DAD 5 años	0,00*
Framinghan a 10 años vs. DAD 10 años	0,00*
Framinghan a 10 años recalibrado para Colombia vs. DAD 10 años	0,00*

Las regresiones logísticas para cada uno de los modelos de predicción de riesgo cardiovascular se elaboraron con el riesgo cardiovascular alto como variable dependiente, y como variables independientes las incluidas en cada modelo (Tabla 4). El modelo con mayor número de variables significativamente relacionadas con el resultado de riesgo cardiovascular alto es el modelo de DAD a 10 años.

Tabla 4. Regresión logística para fórmulas de cálculo de riesgo cardiovascular.

Modelo para *score* de Framinghan a 5 años		
	Valor de *p*	**OR (95%)**
Edad	0,07	0,39 (0,14-1,10)
Sexo	0,16	2,33 (0,08-2,46)
Fumador	0,15	2,41 (8,15-710,95)
Diabetes *mellitus*	0,14	1,15 (6,01-221,79)
Colesterol total	0,08	0,88 (0,77-1,01)
HDL	0,05	1,30 (0,99-1,94)
Tensión arterial sistólica	0,17	0,56 (0,24-1,29)
Tratamiento actual con antihipertensivos	0,82	0,36 (0,00-2939)
Modelo para *score* de Framinghan a 10 años		
Edad	0,00*	0,62 (0,47-0,80)
Sexo	0,00*	0,00 (6,64-10,6)
Fumador	0,806	0,00 (01,29-6,28)
Diabetes *mellitus*	0,01*	0,00 (0,00-0,35)
Colesterol total	0,00*	0,95 (0,91-0,98)
HDL	0,05*	1,10 (1,00-1,20)
Tensión arterial sistólica	0,00*	0,80 (0,69-0,93)
Tratamiento actual con antihipertensivos	0,001*	0,00 (0,00-0,11)
Modelo para *score* de Framinghan a 10 años recalibrado		
Edad	0,00*	0,56 (0,39-0,79)
Sexo	0,00*	0,00 (0,00-0,10)
Fumador	0,68	5,10 (2,63-9,88)
Diabetes *mellitus*	0,00*	0,00 (0,65-1,3)
Colesterol total	0,00*	0,90 (0,84-0,97)
HDL	0,00*	1,23 (1,06-1,42)
Tensión arterial sistólica	0,02*	0,87 (0,77-0,98)
Tratamiento actual con antihipertensivos	0,00*	0,01 (0,00-0,09)
Modelo para DAD a 5 años		
Edad	0,00*	0,68 (0,54-0,84)
Sexo	0,12	0,21 (0,03-1,51)
TAS	0,19	0,94 (0,86-1,02)
Fumador	0,00*	0,00 (0,00-0,12)
Antecedente familiar de enfermedad cardiovascular	0,16*	0,05 (0,00-3,30)
Diabetes *mellitus*	0,06	0,03 (0,00-1,14)
Colesterol total	0,03*	0,96 (0,93-0,99)
HDL	0,14	1,04 (0,98-1,12)
Tratamiento con abacavir	0,02*	0,12 (0,01-0,79)
Conteo T CD4+	0,11*	1,00 (0,99-1,00)

Modelo para *score* de Framinghan a 5 años		
	Valor de *p*	OR (95%)
Modelo para DAD a 10 años		
Edad	0,00*	0,53 (0,39-0,73)
Sexo	0,00*	0,02 (0,00-0,22)
TAS	0,00*	0,86 (0,78-0,95)
Fumador	0,00*	0,01 (0,00-0,34)

DISCUSIÓN

Al estimar el riesgo de ECV, se encontró una diferencia significativa y un mayor riesgo estimado de ECV al utilizar la ecuación del estudio DAD, en comparación con el de Framingham, tanto para la estimación a 5 años como a 10 años. El modelo que ofreció mejor ajuste de las variables explicativas frente a la posibilidad de tener riesgo cardiovascular alto o muy alto es el modelo de DAD a 10 años.

Desde su difusión en la guía local de dislipidemia, en Colombia se recomienda el empleo de la escala de Framingham en la prevención primaria o en pacientes sin enfermedad cardiovascular manifiesta. Esta escala fue recalibrada para Colombia (cálculo derivado de la escala original de Framingham multiplicado por 0,75) para de clasificar el riesgo de ECV en población general [17]. Posteriormente, este modelo es ratificado en PVV, de acuerdo con la actual guía propuesta por la Asociación Colombiana de Infectología [12]. De esta manera, en este trabajo, como novedad, se efectuó la recalibración de los resultados para la estimación de RCV del Framingham a 10 años. No obstante, tal como se estableció con los otros modelos de Framingham ajustados, se mantuvo una diferencia significativa en cuanto a estimaciones de riesgo, inclusive con una diferencia más marcada, al compararlo con el modelo DAD ajustado a 10 años, con mayor porcentaje clasificado como alto riesgo cardiovascular con este último modelo.

El modelo de predicción DAD incluye la exposición a medicamentos antirretrovirales (inhibidor de proteasa, exposición a INTR de manera acumulativa y el uso actual de abacavir) y marcadores de inmunodeficiencia (recuento de linfocitos T CD4+), además de factores de riesgo de ECV convencionales incluidos en las puntuaciones tradicionales, con lo cual se demostró mayor precisión en el riesgo de resultados de ECV en la cohorte del estudio DAD en general, así como en los subgrupos al compararlo con el modelo convencional (Estadístico C-Harrel de 0,79 para el DAD y 0,76 para el modelo Framingham; $p < 0,00$) [9]. Cabe recalcar que el presente trabajo no evalúo discriminación ni precisión de un modelo frente a otro, puesto que se requiere, en ese caso, de un estudio de validación externa con cada uno de los modelos expuestos para poder, a su vez, compararlos.

Hoy, la evidencia entre la asociación del uso de la TAR y el riesgo de ECV es controvertida, está apoyada en los estudios observacionales, con poca o nula asociación en los ensayos aleatorizados [18]. En un estudio observacional publicado en 2010, Worm et al. [19] demostraron que el grupo de fármacos inhibidores de proteasa, didanosina y abacavir, se asociaron con un riesgo significativamente mayor de infarto de miocardio (IAM) [19]. Recientemente, un análisis agrupado de datos de ensayos clínicos [20] sugirió que no hay mayor riesgo de IAM o ECV después de la exposición a abacavir en una población de ensayos clínicos. Asimismo, no se ha podido identificar un mecanismo biológico plausible para esta asociación potencial [20]. Respecto a los inhibidores de proteasa, la evidencia que los relaciona con la ECV se basa únicamente en estudios observacionales, mientras que las explicaciones biológicas están bien establecidas y se derivan de ensayos experimentales aleatorizados, controlados, en los que la dislipidemia y la incidencia de diabetes *mellitus* manifiesta juegan un rol determinante en el proceso proaterogénico [21]. En el presente estudio, al aplicar la regresión logística para el modelo DAD, la variable independiente de exposición a abacavir e inhibidores de proteasa se relacionó con la probabilidad de una estimación de riesgo alto y muy alto de ECV, tanto para 5 años como para 10. Sin embargo, este hallazgo debe interpretarse con cautela dada la naturaleza observacional y descriptiva de este estudio y los beneficios demostrados que brindan estos medicamentos. Por lo tanto, en la práctica clínica es fundamental identificar los factores de riesgo modificables para el infarto de miocardio y la ECV al prescribir cualquier combinación de TAR, sobre todo aquella que incluya abacavir e inhibidores de proteasas.

Entre los adultos infectados con VIH no tratados y tratados, los recuentos de células T CD4+ más bajos se asocian con un mayor riesgo de enfermedad comórbida, lo que incluye el riesgo de IAM y aterosclerosis coronaria subclínica [19,21]. Las herramientas tradicionales de evaluación del riesgo de ECV, como las puntuaciones de Framingham, no

tienen en cuenta el estado inmunológico y, por lo tanto, podrían estimar de forma incorrecta el riesgo de ECV en el contexto del VIH [22]. En la cohorte del estudio DAD , un recuento de linfocitos CD4+ por debajo de la línea de base se presentó como un modesto predictor independiente del riesgo global de ECV [9], lo que es consistente con la idea de que la inmunodeficiencia en el VIH está asociada no solo con el riesgo de sida, sino también con un mayor riesgo de morbilidad no relacionada con el sida [23,24]. En el presente estudio con la aplicación del modelo DAD, los valores de CD4+ no obtuvieron una asociación significativa con la probabilidad estimada de alto o muy alto riesgo de ECV, lo cual puede atribuirse al tamaño de la muestra, al hecho de que se excluyeron pacientes con recuentos de CD4+ menores de 200 y, además, la media de CD4+ en el presente estudio fue más alta que en el caso de la cohorte DAD [9] con poca población representativa por debajo de la línea de base de CD4+.

La estimación del riesgo global de ECV hallada en este estudio amplía la visión del uso de diferentes escalas de puntación de ECV en la población con VIH en Colombia, dado que en el presente documento se expone la disparidad significativa en cuanto a estimaciones de ECV al usar una puntuación tradicional que se utiliza normalmente en población general, frente a otra que tiene en cuenta factores de riesgo propios de los pacientes con VIH. En ese orden, al aplicar el modelo DAD a la ya recomendada puntuación de Framingham dentro de la evaluación rutinaria del riesgo cardiovascular de nuestra población, es posible que se identifique mayor población de PVV dentro del grupo de alto y muy alto riesgo de desenlaces cardiovasculares, lo cual abre una ventana de oportunidades al enfocar las medidas y esfuerzos en la intervención de factores de riesgo modificables de ECV (p. ej., intervención en los estilos de vida, dieta, etc.) en esta población, clasificada como de riesgo alto. Sin embargo, se debe ser prudente para tomar decisiones de intervención fundamentalmente terapéuticas (p. ej., terapia hipolipemiante), puesto que usar modelos de predicción no validados para una población determinada puede resultar muy costoso desde la perspectiva administrativa de los sistemas de salud; además de los riesgos biológicos implícitos que hay al consumir un fármaco sin una indicación fundamentada en la evidencia.

La fortaleza del presente trabajo es que se ha aplicado un modelo de predicción de ECV con información cuidadosamente recopilada sobre los riesgos conocidos de ECV convencionales y los riesgos específicos del VIH que se incluyen en el modelo DAD, al que se está poco habituado en nuestro medio y del cual carecemos de estudios en la población colombiana con infección por VIH. Las limitaciones de la investigación son el pequeño tamaño de la muestra, lo cual puede explicar la anormalidad en la distribución de datos y los valores más extremos en la estimación del riesgo cardiovascular con el modelo DAD. Además, es mínima la asociación de algunas covariables con demostrado valor, como lo es el caso del tabaquismo y la diabetes *mellitus*, en la estimación de alto riesgo de desenlaces cardiovasculares al realizar la regresión logística. Adicionalmente, debido a la naturaleza descriptiva de este estudio, no es posible establecer con objetividad si el resultado de las estimaciones de riesgo cardiovascular expuestas se correlaciona con desenlaces cardiovasculares reales. De esta manera, no se puede plantear una discriminación o precisión de cada uno de estos modelos, o comparar sus rendimientos. Sin embargo, sí es posible considerar este el punto de partida para el desarrollo de un estudio longitudinal a gran escala que pueda resolver hipótesis frente a la precisión y discriminación de estos modelos, especialmente del DAD en el marco de un estudio de validación externa para nuestra población, puesto que en la cohorte original del DAD es poca la población no blanca [8,9], por ende, se infiere un bajo rendimiento para la extrapolación a nuestra población.

En conclusión, existe una diferencia significativa en las estimaciones de riesgo de enfermedad cardiovascular al utilizar el modelo tradicional de Framingham, comparándolo con el modelo DAD que, además de los factores de riesgo tradicionales, integra los factores de riesgo propios de los pacientes con infección por VIH. A su vez, se destaca el mayor riesgo estimado de ECV al utilizar la ecuación del estudio DAD en comparación con el Framingham, tanto para la estimación a 5 años como a 10 años. Se necesitan estudios adicionales que puedan resolver inquietudes frente a la precisión y discriminación de cada uno de estos modelos, individualmente y comparados entre sí, en población colombiana con infección por VIH.

Contribuciones de los autores JLPS: concepción y diseño del artículo, investigación, redacción y revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final. JAVM: concepción y diseño del artículo, investigación, redacción y revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final. IDLM: diseño del artículo, redacción y revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final. ODHA: diseño del artículo, extracción de los datos de la historia clínica, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final. FACC: diseño del artículo, extracción de los datos de la historia clínica, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final. AELN: redacción y revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final. MPBR: redacción y revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final. YAPJ: redacción y revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial de SIDA, 2020 [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.unaids.org/es
2. ONUSIDA. País: Colombia [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/colombia
3. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del VIH/SIDA en Colombia 2020 [Internet]. Bogotá; 2020. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/vih/vih-sida-en-colombia-retos-y-apuestas-en-salud/#:~:text=En%20Colombia%2C%20los%20casos%20reportados,36%25%20por%20cada%20100.000%20habitantes.
4. Delaney M. History of HAART – the true story of how effective multi-drug therapy was developed for treatment of HIV disease. Retrovirology. 2006; 3(Suppl 1): S6.
5. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. Eur Heart J. 2014; 35(21): 1373-81.
6. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs), 2016 [Internet]. WHO; 2017. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
7. D'Agostino RB, Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. Glob Heart. 2013; 8(1): 11-23.
8. Friis-Møller N, Thiébaut R, Reiss P, Weber R, Monforte ADA, Wit SD, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010; 17(5): 491-501.
9. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV positive persons: The Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. Eur J Prev Cardiol. 2016; 23(2): 214-23.
10. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos [Internet]. Bogotá; 2014. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/GPC-corta-VIH-ADOLESCENTES-ADULTOS-final.pdf
11. Muñoz OM, Rodriguez NI, Ruiz A, Rondón M. Validación de los modelos de predicción de Framingham y PROCAM como estimadores del riesgo cardiovascular en una población colombiana. Rev Colomb Cardiol. 2014; 21(4): 202-12.
12. Beltrán SLV, Gualtero SM, Quiroga C, Garzón JR, Mendivelson EL, Tamara JR, et al. Evaluación y manejo del riesgo cardiovascular en infección por VIH. Consenso de expertos ACIN. Infectio. 2019; 23(Supl1): 73-91.
13. Centre for Excellence for Health, Immunity and Infection. The HIV pharmacovigilance. Risk assessment tool system [Internet]. CHIP; 2021. Disponible en: http://www.chip.dk/Tools
14. Raposeiras-Roubín S, Triant V. Cardiopatía isquémica en el VIH: profundizando en el conocimiento del riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2016; 69(12): 1204-13.
15. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. AMM; 2017. Disponible en: https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/
16. Ministerio de Salud. Resolución N °. 8430 de 1993 [Internet]. Bogotá; 1993. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF
17. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años [Internet]. Bogotá; 2014. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC-Dislipidemi-completa.pdf
18. Muller E, Godoy S, Gimeno A. Risk factors for cardiovasvular disease in HIV/AIDS patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART) in the central-southern region of the state of Paraná-Brazil. Ciênc Saúde Colet. 2019; 24(5): 1903-14.
19. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. J Infect Dis. 2010; 201(3): 318-30.
20. Nan C, Shaefer M, Urbaityte R, Oyee J, Hopking J, Ragone L, et al. Abacavir use and risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular events: pooled analysis of data from clinical trials. Open Forum Infect Dis. 2018; 5(5): ofy086.
21. Lundgren J, Mocroft A, Ryom L. Contemporary protease inhibitors and cardiovascular risk. Curr Opin Infect Dis. 2018; 31(1): 8-13.
22. Stein JH, Currier JS, Hsue PY. Arterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection: what has imaging taught us?. JACC Cardiovasc Imaging. 2014; 7(5): 515-25.
23. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte Ad, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med. 2007; 356(17): 1723-35.
24. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. AIDS. 2008; 22(18): 2409-18.

Correspondencia:
Ivan David Lozada-Martínez
Dirección: Las Gaviotas, primera etapa, manzana 37 lote 05. Cartagena de Indias. Bolívar, Colombia.
Teléfono: +57 315 7799823
Correo electrónico: ivandavidloma@gmail.com

Recibido: 14 de septiembre de 2021.
Evaluado: 17 de septiembre de 2021.
Aprobado: 30 de septiembre de 2021.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú. Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ORCID iDs

Jorge Luis Pinilla Sogamoso	https://orcid.org/0000-0003-4148-6126
Johan Alfonso Viloria Madrid	https://orcid.org/0000-0001-5923-9612
Ivan David Lozada Martínez	https://orcid.org/0000-0002-1960-7334
Oscar Daniel Hernández Anaya	https://orcid.org/0000-0003-3978-5290
Felipe Andrés Cárdenas Castañeda	https://orcid.org/0000-0002-2154-6892
Andrés Elías Llamas Nieves	https://orcid.org/0000-0003-3967-0733
María Paz Bolaño Romero	https://orcid.org/0000-0001-8962-6947
Yelson Alejandro Picón Jaimes	https://orcid.org/0000-0002-7498-5346

https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n4.08

Factores asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral en personas con VIH/SIDA

Barrera-Espinoza Richar William [1,a]; Gómez-Gonzales Walter Edgar [2,b]; Girón-Vargas Ana [1,c]; Arana-Escobar Magaly [5,d]; Nieva-Villegas Lilia María [1,e];Gamarra-Bustillos Carlos [3,f]; Auqui-Canchari María [4,g]; Zapana-Tito María* [2,6,h]

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre los factores sociales, clínicos, terapéuticos y enfermedades coexistentes con la no adherencia al tratamiento antirretroviral en personas con VIH/SIDA en el 2018.
Materiales y métodos: Estudio transversal con una muestra de 117 personas con VIH/SIDA que reciben tratamiento antirretroviral en el Hospital Daniel Alcides Carrión. Se aplicó el Cuestionario de Evaluación de la Adhesión al Tratamiento antirretroviral (CEAT-VIH), adaptado para su uso en Perú. El análisis se realizó con regresión logística con el programa SPSS versión 23.
Resultados: Se evidenció que el 17,10 % de los pacientes mostró no adherencia al tratamiento, y el 82,90 % sí se adhirió a la terapia. Las variables que tienen mayor probabilidad de asociarse a la no adherencia al tratamiento fueron el sexo (OR = 16,175; valor de *p* = 0,023) y las comorbilidades relacionadas al VIH/SIDA (OR = 9,556; valor de *p* = 0,003). La variable carga viral inicial (OR = 0,152; valor de *p* = 0,030) actúa como protectora, ya que existe una mayor probabilidad de adherirse al tratamiento.
Conclusiones: El sexo masculino y las comorbilidades relacionadas al VIH/SIDA están asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral. La variable carga viral inicial actúa como un factor protector para la adherencia al tratamiento.

Palabras clave: Adherencia al tratamiento; Terapia antirretroviral; VIH; Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Fuente: DeCS BIREME).

Factors associated with nonadherence to antiretroviral therapy in people with HIV/AIDS

ABSTRACT

Objective: To determine the association that social, clinical and therapeutic factors and coexisting diseases have with nonadherence to antiretroviral therapy in people with HIV/AIDS in 2018.
Materials and methods: A cross-sectional study conducted with a sample of 117 people with HIV/AIDS on antiretroviral therapy at the Hospital Daniel Alcides Carrión. The Questionnaire for the Assessment of Adherence to Antiretroviral Therapy (CEAT-VIH) adapted for use in Peru was administered. The IBM SPSS Statistics V23 and logistic regression were used for the statistical analysis.
Results: Seventeen point one zero percent (17.10 %) of the patients did not adhere to the therapy and 82.90 % adhered to their prescribed treatment. The variables most likely to predict nonadherence were sex (OR = 16.175, *p* value = 0.023) and HIV/AIDS-related comorbidities (OR = 9.556, *p* value = 0.003). The initial viral load variable (OR = 0.152, *p* value = 0.030) acts as a protector because there is a greater probability of treatment adherence.
Conclusions: Male sex and HIV/AIDS-related comorbidities are associated with the nonadherence to antiretroviral therapy. The initial viral load variable acts as a protector for treatment adherence.

Keywords: Treatment adherence and compliance; Antiretroviral therapy; HIV; Acquired immunodeficiency syndrome (Source: MeSH NLM).

1 Universidad Nacional del Centro del Perú. Facultad de Enfermería. Huancayo, Junín, Perú.
2 Universidad Privada San Juan Bautista. Escuela Profesional de Medicina Humana. Lima, Perú.
3 Universidad Norbert Wiener. Lima, Perú.
4 Hospital Santa Rosa de Lima. Lima, Perú.
5 EsSalud. Policlínico de Chilca, Huancayo. Junín, Perú.
6 Asociación de Investigación y Ciencia de los Estudiantes de Medicina de la UPSJB Ica. Ica, Perú.
a Licenciado en Enfermería, Magíster en Salud Pública.
b Licenciado en Enfermería, Doctor en Ciencias de la Salud.
c Licenciado en Enfermería, Doctora en Salud Pública.
d Licenciado en Enfermería, Magíster en Salud Pública.
e Licenciada en Enfermería, Doctora en Ciencias de la Salud.
f Licenciado en Enfermería, Doctor en Salud Pública.
g Licenciada en Obstetricia, Doctora en Obstetricia.
h Licenciada en Obstetricia.
*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una manifestación clínica avanzada de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En esta etapa la inmunodeficiencia es grave, lo que da lugar a infecciones y neoplasias asociadas que pueden causar la muerte [1].

En la actualidad, el número de personas con VIH/SIDA se ha incrementado, por lo que se le considera como un problema de salud pública [2]. Estos pacientes han mejorado con los fármacos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) y las combinaciones de terapias que ayudan a reducir la transmisión del virus, elevar la esperanza de supervivencia y mejorar la calidad de vida de los portadores. Existe una amplia evidencia de que los pacientes han revolucionado sus horizontes con este tratamiento.

El manejo de las personas infectadas con VIH/SIDA con el tratamiento antirretroviral es de largo plazo. La ingesta prolongada de medicamentos ocasiona que se incumpla el tratamiento y, en consecuencia, la terapia se hace ineficiente, el virus se vuelve resistente y se incrementa el número de casos de VIH [3]. Para catalogar como correcta una adherencia al tratamiento, el índice debe ser mayor de 95 %, esto significa que el paciente no puede dejar de tomar (o hacerlo tardíamente) más de cinco pastillas por mes, o dosis tomadas de manera apropiada [4].

En el 2004, en el Perú se implementó el Programa de Tratamiento Antirretroviral de Gran Amplitud (TARGA) [5] con el objetivo de proporcionar antirretrovirales gratuitos. Según el Ministerio de Salud, en el 2020 el número de personas que vivirán con el VIH es de 132 657 , de las cuales 45 089 estarán en el estadio de sida; el mayor número de enfermos serán hombres y mujeres de 15 a 49 años [6]. En el mundo, la magnitud del grado de no adhesión a los tratamientos de enfermedades crónicas varía de 25 % a 50 %, y es mucho mayor en los países en vías de desarrollo, donde se asocia a la pobreza y a menor acceso a los servicios sanitarios [7].

Diferentes estudios señalan elementos vinculados a la adherencia: variables individuales, características del tratamiento, características de la infección por VIH/SIDA y relación con los servicios de salud y apoyo social, lo que confirma el carácter heterogéneo y regional de los factores asociados con la adherencia [1]. Otras investigaciones encontraron factores como edad menor de 40 años, nivel socioeconómico bajo, tomar más de cuatro pastillas diarias, y se perciben barreras para el tratamiento de las mujeres con una pareja o hijos diagnosticados con VIH/SIDA [8]. Del mismo modo, otro estudio internacional halló que la baja escolaridad, el vínculo de pareja inestable, la disfunción familiar, el tiempo de tratamiento mayor de 5 años y la aparición de reacciones adversas como factores de riesgo de mala adherencia terapéutica a los antirretrovirales [9].

La terapia antirretroviral es la piedra angular de la prevención y el tratamiento de la infección por el VIH [10], es una importante estrategia para las personas con VIH/SIDA, de tal manera que es fundamental que la persona, de manera ordenada y regular, ingiera los retrovirales. Tan solo en la región Junín viven 705 personas con VIH y 143 con sida; en el 2018, se notificaron 57 casos de VIH y 34 casos de sida al primer semestre, estos datos la ubican como la quinta región con mayor índice de casos [11]. En la misma región, se reportaron 195 casos de VIH en el 2019, y 105 en el 2020 [12].

Por tal motivo, es necesario establecer cuáles son los factores asociados a la adherencia al TARGA. En ese sentido, el objetivo de estudio fue determinar los factores asociados a la adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en personas con VIH/SIDA en el Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo en 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Investigación correlacional múltiple. Los datos se recopilaron con el Cuestionario de Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antirretroviral (CEAT-VIH), adaptado para su uso en Perú, que evalúa el cumplimiento del tratamiento en la última semana. El cuestionario consta de 20 ítems que evalúan cumplimiento del tratamiento, antecedentes de la falta de adherencia, interacción con el médico, creencias del paciente y estrategias para mejorar la adherencia. La puntuación total oscila entre 17 y 89. El baremo para el instrumento fue adherencia (17-72) y no adherencia (73-87).

La población estuvo conformada por 540 personas con VIH/SIDA que reciben tratamiento antirretroviral de gran amplitud. La muestra incluyó a 117 personas, para ello se tuvo en cuenta el número de variables independientes que se consideraron en la investigación. Los casos se seleccionaron a través del muestreo no aleatorio simple, teniendo como criterio de inclusión la participación voluntaria de las personas. Los investigadores aplicaron el instrumento de manera anónima e individual a las personas durante la entrega de los medicamentos antirretrovirales. Los datos se recogieron en el último trimestre del año 2018. La base de datos se identificó mediante el número de historia clínica. El instrumento de adherencia tiene una confiabilidad de alfa de Cronbach de 0,706 y el de factores 0,662.

Variables y mediciones

La variable dependiente fue la no adherencia al tratamiento antirretroviral. Como variables independientes, figuran los actores asociados (edad, sexo, grado de instrucción, estado civil, consumo de drogas, consumo de alcohol, vía de contagio, carga viral inicial, carga viral final, CD4 inicial, CD4 último, años de tratamiento, RAM y comorbilidades asociadas a VIH/SIDA).

https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n4.09

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante regresión logística con 16 variables independientes y la variable dependiente dicotómica, con un nivel de significancia del 5 %. Los datos se procesaron en el programa estadístico SPSS-23.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por la Facultad de Enfermería de la Universidad Nacional del Centro del Perú. En la ejecución del estudio se han respetado los principios de la bioética de la investigación en seres humanos, en el marco de la Declaración de Helsinki y las modificatorias Edimburgo. Se guardó la confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

Los resultados se presentan utilizando la estadística descriptiva. Las tablas simples se usaron para medir la adherencia al TARGA y describir los factores asociados a la adherencia.

La tabla 1 muestra que la edad de los pacientes varió entre los 18 y 69 años (promedio de 39,28 ± 11,671). El 70,90 % (83) son hombres y 29,10 % (34), mujeres. El 59,80 % (70 pacientes) tenía instrucción básica; y el 40,20 % (47), educación superior. El 54,70 % (64 personas) viven sin pareja, y el 45,30 % (53) tienen pareja. Solo una paciente consume droga (0,90 %). La ingesta de alcohol es un hábito en 38 pacientes (32,50 %), mientras que el 67,50 % (79 participantes) no consume bebidas alcohólicas. Respecto al contagio, en 110 casos tuvo contagio por la vía sexual (94,00 %) y 7 pacientes (6,00 %) se contagiaron por vía no sexual. En 102 pacientes (87,20 %), la carga viral inicial fue mayor de 1000 copias/ml; y en 15 personas (12,80 %), menor de 1000 copias/ml. El 13,70 % (16 casos) tiene una última carga viral mayor a 1000 copias/ml, y el 86,30 % (101 casos) tiene menos de 1000 copias/ml.

El 36,80 % (43) tiene linfocitos CD4 detectables al inicio; y en el 63,20 % (74) de los casos los CD4 no se podían detectar. En el último recuento, los linfocitos CD4 fueron detectables en 87 pacientes (74,40 %), e indetectables en 30 personas (25,60 %). El 55,60 % (65) tiene menos de 5 años de tratamiento, y el 44,40% (52), más de 5 años. Seis pacientes tuvieron una reacción adversa al tratamiento; los demás no mostraron reacción adversa. El 28,20 % (33) presenta comorbilidades asociadas a VIH/SIDA, y 71,80 % (84), no presenta.

Tabla 1. Características de las personas infectadas con VIH/SIDA

Características	Número	Porcentaje (%)
Edad		
Menos de 60 años	109	93,20
Más de 60 años	8	6,80
Sexo		
Hombre	83	70,90
Mujer	34	29,10
Grado de instrucción		
Básico	70	59,80
Superior	47	40,20
Estado civil		
Soltero (a)	64	54,7
Casado (a)	9	7,7
Unión libre	22	18,8
Separado	15	12,8
Viudo	6	5,1
Divorciado	1	0,9
Ocupación		
Trabaja en casa	9	7,7
Estudiante	6	5,1
Trabajo dependiente	35	29,9
Trabajo independiente	49	41,9
Trabajo eventual	18	15,4

Características	Número	Porcentaje (%)
Consumo de droga		
Sí	1	0,90
No	116	99,10
Consumo de alcohol		
Sí	38	32,50
No	79	67,50
Tiempo de diagnóstico		
Menos de 5 años	63	53,8
De 5 años a más	54	46,2
Vía de contagio		
Sexual	110	94,00
No sexual	7	6,00
Carga viral inicial		
Más de 1000	102	87,20
Menos de 1000	15	12,80
Carga viral última		
Más de 1000	16	13,70
Menos de 1000	101	86,30
CD4 inicial		
Detectable	43	36,80
No detectable	74	63,20
CD4 último		
Detectable	87	74,40
No detectable	30	25,60
Años de tratamiento		
Menos de 5 años	65	55,60
De 5 a más años	52	44,40
RAM		
Sí	6	5,10
No	111	94,90
Comorbilidades asociadas a VIH/SIDA		
Sí	33	28,20
No	84	71,80

En la tabla 2 se muestra que el 19,70 % presenta no adherencia, y el 80,30 % sí muestra adherencia al tratamiento antirretroviral.

Tabla 2. Adherencia al tratamiento antirretroviral de las personas con VIH/SIDA

Adherencia a tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Sí	23	19,70
No	94	80,30
Total	117	100,00

La tabla 3 muestra las variables que están asociadas a la no adherencia. Según el análisis multivariado, el sexo masculino y las comorbilidades relacionadas al VIH se encuentran asociadas a la no adherencia al tratamiento antirretroviral en personas con VIH/SIDA. Respecto al sexo, los hombres tienen mayor probabilidad de no adherirse al tratamiento, al igual que las personas que presentan comorbilidades relacionadas al VIH/SIDA. La variable carga viral inicial actúa como protectora debido a que hay mayor probabilidad de adherirse al tratamiento cuando presenta la carga viral mayor a 1000 copias/ml.

Tabla 3. Factores asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral

		B	Error estándar	Wald	Gl	Sig.	Exp (B)
Paso 1a	Edad de los pacientes	-,056	,035	2,580	1	,108	,945
	Sexo de los pacientes	2,783	1,225	5,167	1	,023	16,175
	Grado de instrucción	,952	,580	2,695	1	,101	2,590
	Estado civil	-,218	,309	,496	1	,481	,804
	Ocupación del paciente	,400	,359	1,242	1	,265	1,492
	Consume drogas	-16,080	40193,049	,000	1	1,000	,000
	Consume alcohol	1,065	,711	2,240	1	,134	2,900
	Años de diagnóstico	1,664	1,079	2,379	1	,123	5,283
	Vía de contagio	-2,093	1,172	3,190	1	,074	,123
	Carga viral inicial	-1,886	,869	4,712	1	,030	,152
	Carga viral ultima	-40,216	9237,818	,000	1	,997	,000
	CD4 inicial	,960	,881	1,188	1	,276	2,611
	CD4 última	-,378	,938	,162	1	,687	,685
	Años de tratamiento	,113	1,020	,012	1	,912	1,119
	RAM reportada por el paciente	21,974	6043,395	,000	1	,997	3494522443,203
	Comorbilidades asociadas a VIH	2,257	,773	8,532	1	,003	9,556
	Constante	147,873	85123,148	,000	1	,999	1,662E+64

DISCUSIÓN

En el Perú, hasta enero de 2021 se han notificado al sistema de vigilancia 137 839 casos de personas infectadas por VIH; de ellos, 45 703 están en el estadio sida. Para el año 2020, la relación hombre/mujer en pacientes con VIH fue de 3 a 1, es decir, por cada mujer había 3 hombres infectados; esta relación es menor a la de 2019, que fue de 4 a 1. Respecto a la relación hombre/mujer en personas en estadio sida, fue 3,2 en el 2020 [6].

El tratamiento antirretroviral administrado a personas infectadas por el VIH busca reducir la replicación de ARN en la sangre y normalizar el recuento de CD4, con este fin se usan fármacos combinados que disminuyen la probabilidad de resistencia a los medicamentos. Los beneficios del tratamiento son reducir la morbilidad y mortalidad y mejorar la calidad de vida de las personas infectadas [13]. Lo importante es promover la adherencia, definida como el grado en el que la conducta de un paciente cambia, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida [14].Los resultados indican que el 19,70 % no se adhiere al tratamiento antirretroviral, resultado que es similar al 14 % de no adherencia encontrado en Paraguay [15] y el 17,4 % de no adherencia encontrado en Perú por Orellana [16]. En Cuba se halló que el 29,5 % no presenta adherencia al tratamiento, y entre los factores determinantes de la no adherencia están el grado académico, edad, ingresos, así como factores personales, interpersonales (como el apoyo sociofamiliar, estigma percibido, autoestima) y factores relativos a la enfermedad y tratamiento [17].

Según el análisis multivariado, los resultados indican que el sexo masculino y las comorbilidades relacionadas al VIH se encuentran asociados a la no adherencia: 16 veces más probabilidades en los hombres y 9 veces más en quienes padecen comorbilidades relacionadas al VIH. La carga viral inicial funciona como una variable protectora, ya que las personas que tienen una carga viral mayor a 1000 copias/ml tienen mayor probabilidad de adherirse al tratamiento. Los resultados difieren de otras investigaciones como la de Pérez, que señala como variables asociadas a no adherencia al consumo de cocaína en los últimos 6 meses, no estar totalmente seguros de

poder tomar correctamente los tratamientos prescritos y no tener prescritos la combinación de análogos zidovudina (AZT) y lamivudina [9]. El estudio de Urizar detectó que las variables asociadas a no adherencia son la presencia de efectos adversos y el olvido de la toma de la medicación durante el fin de semana [15]. Los hallazgos que coinciden en las investigaciones son el tiempo de tratamiento y la presencia de reacciones adversas.

La investigación ha demostrado que existe una relación entre la variable sexo masculino y la no adherencia al tratamiento, lo que probaría lo señalado por otros estudios respecto a que las mujeres muestran una mejor adherencia a los tratamientos de enfermedades crónicas. La razón de esta diferencia sería la mayor responsabilidad de las mujeres, de acuerdo con lo reportado por investigaciones sobre la responsabilidad laboral [15]. Las comorbilidades son otra variable asociada a la no adherencia al tratamiento y que en el caso de los portadores de VIH son las dislipidemias y las infecciones de transmisión sexual [18]. Estos padecimientos precisan de un tratamiento para su control, ocasionando el consumo de otros medicamentos, lo que puede confundir al paciente y , si no tiene un orden adecuado, hacer que olvide las terapias.

De acuerdo con los resultados, es fundamental señalar que la variable carga viral inicial funciona como factor protector debido a que la probabilidad de adherirse al tratamiento es mayor si la persona tiene una carga viral inicial mayor a 1000 copias/mL. Esto indica que un valor alto de carga viral hace que los pacientes consideren importante cumplir con la terapia. En este sentido, la educación que brinda el personal de salud influye en la conducta del paciente al destacar el papel del tratamiento para disminuir la carga viral. Es menester aclarar que para lograr una óptima adherencia al tratamiento no basta con la entrega del fármaco para que el paciente lo autoadministre, sino que interviene también el incentivo educacional como un reto de la actividad asistencial. Se concluye que el sexo masculino y las comorbilidades relacionadas al VIH se encuentran asociadas a la no adherencia al tratamiento antirretroviral en personas con VIH/SIDA, y la variable carga viral inicial actúa como protector, ya que presenta una mayor probabilidad de adherencia al tratamiento. Por ello, se recomienda a los profesionales de la salud fortalecer el componente educativo durante el diagnóstico y el inicio del tratamiento antirretroviral con la finalidad de promover la adherencia al tratamiento en personas con VIH. Como limitaciones del estudio señalamos que los resultados no se pueden inferir debido a que el tamaño de muestra es pequeño y que en los antecedentes se utilizaron diferentes instrumentos para medir la variable adherencia al tratamiento antirretroviral.

Contribuciones de los autores: Richar William Barrera Espinoza: conceptualización, metodología, el análisis formal, investigación, curación de datos, la redacción-preparación del borrador original y la redacción, revisión y edición.

Walter Edgar Gómez Gonzales, Carlos Gamarra Bustillos, María Auqui Canchari y María Teresa Zapana Tito: curación de datos, la redacción-preparación del borrador original y la redacción-revisión y edición.
Ana Girón Vargas: análisis formal e investigación.
Magaly Arana Escobar: conceptualización, la metodología, los recursos y la redacción-preparación del borrador original.
Lilia María Nieva Villegas: validación, el análisis formal, la curación de datos, la redacción-preparación del borrador original y la redacción-revisión y edición.

Fuentes de financiamiento: El artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carvalho PP, Barroso SM, Coelho HC, Penaforte FRO. Factors associated with antiretroviral therapy adherence in adults: an integrative review of literature. Cien Saude Colet. 2019; 24(7): 2543-55.
2. Murillo JMA, Vera DRZ, Vera CIA, Zambrano VPP. Perfil Epidemiológico del VIH en Latinoamérica. RECIMUNDO Rev Científica Investig El Conoc. 2019; 3(1): 232-58.
3. da Silva RAR, Costa MMN, Neto VLS, da Silva BCO, Costa CS, de Andrade IFC. Noncompliance in people living with HIV: accuracy of defining characteristics of the nursing diagnosis. Rev Latino-Am Enfermagem. 2017; 25: e2940.
4. Lamillar Taipe E. Adherencia al Tratamiento Antirretroviral en Pacientes del Programa de Control de Infecciones de Transmisión Sexual y SIDA del Hospital Nacional "Hipólito Unanue", Lima, Perú, 2018 [Tesis]. Lima: Universidad Ricardo Palma. Facultad de Medicina; 2019.
5. Canto YE, Díaz Gervasi GMD, Alvirio LAM. Impacto del Programa TARGA en la disminución de casos de sida en el sistema de salud peruano, 1983-2018. Rev Panam Salud Pública. 2020; 44: e27.
6. Ministerio de Salud. Situación epidemiológica del VIH-Sida en el Perú [Internet]. MINSA: Lima; 2021. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin_2021/febrero.pdf
7. Frómeta LV, Alfonso LM, Nariño IP. Adherencia terapéutica y apoyo social percibido en personas que viven con VIH/sida. Rev Cubana Salud Pública. 2015; 41(4).
8. Arévalo MTV, Gutiérrez OLG, Marían HFM, Quintero JG, Bolívar ICT. Factores relacionados con la adherencia al tratamiento farmacológico para el VIH/SIDA. Rev Salud Uninorte. 2013; 29(1): 83-95.
9. Bastán JEP, Castaño LFV. Factores asociados a la no adherencia terapéutica a los antirretrovirales en personas con VIH/sida. Rev Cubana Med Trop. 2020; 72(2): e499.
10. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2018; 320(4): 379-96.

11. Ministerio de Salud. Situación epidemiológica del VIH-Sida en el Perú [Internet]. MINSA: Lima; 2018. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin_2018/junio.pdf
12. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud. Sala situacional VIH/SIDA, CDC Perú [Internet]. Tableau Software. CDC, MINSA: Lima; 2021. Disponible en: https://public.tableau.com/views/TABLEUVIH_SIDAfinal_15601794344210/fig1_Curvavih?:embed=y&:showVizHome=no&:host_url=https%3A%2F%2Fpublic.tableau.com%2F&:embed_code_version=3&:tabs=no&:toolbar=yes&:animate_transition=yes&:display_static_image=no&:display_spinner=no&:display_overlay=yes&:display_count=yes&:loadOrderID=0
13. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Terapia Antirretroviral [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.paho.org/es/temas/terapia-antirretroviral
14. Cerda JOC, Herrera DS, Miranda OAR, Legaspi JMO. Adherencia terapéutica: un problema de atención médica. Acta Médica Grupo Ángeles. 2018; 16(3): 226-32.
15. Urizar CA, Jarolin-Montiel M, Ayala-Servin N, Centurión-Wenninge C, Montiel-Garcete D. Factores asociados a la no adhrencia del tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH en un hospital de Paraguay. Rev Cient Cienc Méd. 2020; 23(2): 166-74.
16. Orellana-Zanabria G, Morales-Rezza E. Factores asociados a la adherencia al TARGA, en pacientes con VIH/SIDA en el hospital central PNP "Luis N. Sáenz" en los meses de octubre a diciembre del 2015. Rev Fac Med Hum. 2019; 19(1): 46-54.
17. Peña SS, Bravo MdMP, Tomás MAC, Martínez PA, Guillen CP, Jiménez-Ruiz I. Factores relacionados con la adherencia al tratamiento antirretroviral en mujeres con VIH: Un estudio mixto con diseño secuencial. Enferm Glob. 2021; 20(62): 1-34.
18. Díaz Agudelo TC. Comorbilidad de pacientes que viven con VIH y pertenecen al programa de atención integral de una IPS de Bucaramanga [Tesis]. Bucaramanga: Universidad De Santander UDES. Facultad de Ciencias Económicas, Administrativas y Contables; 2019.

Correspondencia:
María Teresa Zapana-Tito.
Dirección: Urbanización las Mercedes B-06. Ica, Perú.
Teléfono: +051 955 164 010
Correo electrónico: maria.zapana@upsjb.edu.pe

Recibido: 01 de mayo de 2021.
Evaluado: 03 de agosto de 2021.
Aprobado: 02 de octubre de 2021.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú. Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ORCID iDs

Barrera-Espinoza Richar William	https://orcid.org/0000-0002-6637-1109
Gómez-Gonzales Walter Edgar	https://orcid.org/0000-0003-0706-7614
Girón- Vargas Ana	https://orcid.org/0000-0002-7022-1904
Arana - Escobar Magaly	https://orcid.org/0000-0002-3858-2080
Nieva -Villegas Lilia María	https://orcid.org/0000-0001-9889-6332
Gamarra-Bustillos Carlos	https://orcid.org/0000-0003-0487-9406
Auqui-Canchari María	https://orcid.org/0000-0003-3251-9096
Zapana-Tito María	https://orcid.org/0000-0003-3374-7349

Drenaje subcutáneo por técnica de Beck para enfisema subcutáneo masivo en paciente pediátrico: reporte de caso

Pablo Mattos Navarro [1,a]; Adela Magne [1,a]; J. Shamir Barros-Sevillano [2,b]; Jim K. Gronerth-Silva [2,b]; Jose Caballero-Alvarado [3,a]; Joshuan J. Barboza-Meca* [4,c]

RESUMEN

Diversas terapias son empleadas para el manejo del enfisema subcutáneo en adultos, pero no se ha encontrado alguna referencia del drenaje subcutáneo mediante la técnica de Beck en pacientes pediátricos. Presentamos el caso clínico de una paciente de catorce años de edad con un trauma cerrado debido a una caída desde una altura de diez metros. Al ingreso, la paciente muestra pérdida de conciencia y desarrolla un síndrome de distrés respiratorio, por lo que se le indica ventilación mecánica. Siete días después se produce un enfisema subcutáneo y se realiza una inserción con angiocatéter fenestrado empleando la técnica de Beck. El enfisema en la zona superior del tórax y el rostro disminuyó a las 24 horas, y a las 72 horas la resolución fue completa.

Palabras clave: Catéteres; Enfisema subcutáneo; Neumotórax; Adolescente (Fuente: DeCS BIREME).

Subcutaneous drainage using Beck's technique for massive subcutaneous emphysema in a pediatric patient: a case report

ABSTRACT

Several therapies are used for the management of subcutaneous emphysema in adults, but no reference to subcutaneous drainage using Beck's technique has been found in pediatric patients. This is the clinical case of a 14-year-old female patient who presented a blunt force trauma that resulted from a ten-meter-high fall. On admission, she was unconscious and developed respiratory distress syndrome, thus mechanical ventilation was indicated. Seven days later, subcutaneous emphysema occurred, and a fenestrated angiocatheter was inserted using Beck's method. At 24 hours, the emphysema was reduced in the upper chest and face, and, at 72 hours, complete resolution was observed.

Keywords: Catheters; Subcutaneous emphysema; Pneumothorax; Adolescent (Source: MeSH NLM).

1 Hospital Materno Infantil Caja Nacional de Salud. La Paz, Bolivia.
2 Universidad César Vallejo, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina (SOCIEM UCV). Trujillo, Perú.
3 Universidad Privada Antenor Orrego, Escuela de Posgrado. Trujillo, Perú.
4 Universidad Señor de Sipán, Escuela de Medicina. Chiclayo, Perú.
a Médico Cirujano.
b Estudiante de Medicina.
c Magister en Investigación Clínica.
* Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

El enfisema subcutáneo (ES) es una enfermedad ocasionada por la entrada de aire u otros gases en el interior de los tejidos blandos debajo de la piel [1]. Es un problema que se presenta con frecuencia luego de un traumatismo, una cirugía, los procesos invasivos en el tórax, un neumotórax traumático, o la ventilación mecánica, entre otros [2].

Cerca del 1,3 % de los casos puede complicarse y presentar deformidad abdominal, facial, genital y hasta comprensión de la tráquea y vasos sanguíneos, estos últimos comprometen gravemente las vías respiratorias, la circulación sanguínea hacia la cabeza y el retorno venoso [3]. Al mismo tiempo, la restricción de la reexpansión pulmonar completa puede conducir a una presión alta en las vías respiratorias, acidosis respiratoria severa, falla del ventilador, mal funcionamiento del marcapasos, compromiso de las vías respiratorias y fenómenos de tensión [4].

Existen diversas terapias para el manejo del ES en adultos, como el corte supraclavicular (colocando un dren Penrose acompañado de leve frotación para que permanezca permeable), el drenaje por aspiración con diferentes catéteres (como los multiperforados) y el drenaje pasivo con angiocatéter de mínima medida reformada por la técnica de Beck [5-7]. Sin embargo, en los pacientes pediátricos aún no existen referencias del drenaje subcutáneo mediante la técnica de Beck [8].

Reportamos el manejo de un caso de ES severo secundario a ventilación mecánica con la inserción de un angiocatéter fenestrado mediante la técnica de Beck, procedimiento que es utilizado por primera vez en una adolescente de 14 años de edad en nuestro medio.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 14 años de edad, estudiante, originaria de Oruro, Bolivia, con un trauma cerrado posterior a una caída de una altura de diez metros. Ingresa con pérdida de conciencia. No había antecedentes importantes en la historia clínica. Luego del ingreso por urgencias, aparece el síndrome de distrés respiratorio y se indica ventilación mecánica. Los parámetros ventilatorios fueron VT = 530; TI 1,2; PEEP = 7 y FiO2 = 7, y los valores de gasometría mostraron los siguientes valores: pH = 7,09; pO2 = 82 mmHg; pCO2 = 49; HCO3 = 24; ExBase -8; SatO2 = 72. Pasados los siete días presenta un ES iatrogénico y recibe tratamiento conservador.

En las siguientes 48 horas, el enfisema se extiende progresivamente y compromete las extremidades superiores e inferiores, las zonas facial, torácica y genital; además, obstaculiza la apertura ocular y aparecen los problemas respiratorios. Debido a esto se procede a realizar la introducción del angiocatéter fenestrado mediante la técnica de Beck [8] (Figura 1).

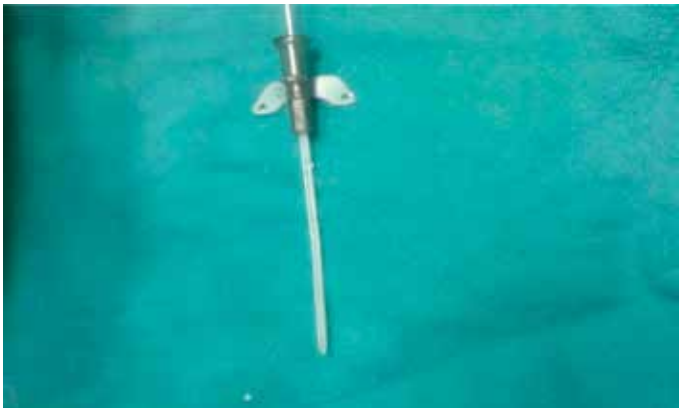


Figura 1. Catéter defenestrado

La técnica consistió en colocar dos de estos catéteres en el tejido celular subcutáneo a 2 cm de la línea media clavicular próximos a la superficie de la tercera costilla (Figura 2). Para ello, se realizó un corte aproximativo de dos centímetros para introducir el drenaje con dirección cefálica y luego la piel se cerró con un apósito (Figura 3). Se adapta la libación esporádica en un aspirador y maniobras de fricción leve en forma centrípeta y facilitar la aspiración. En este momento, se realizó una variación en la inserción del catéter con apoyo de una guía ecográfica para disminuir riesgos durante el procedimiento.

https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n4.10

Figura 2. Localización del punto de inserción del catéter

Figura 3. Inserción del catéter

Luego de 24 horas, la apertura ocular mejora y el ES se reduce en la en la zona torácica superior y el rostro. A las 72 horas, se observa la resolución completa del ES, y los resultados de la gasometría arterial se normalizan (parámetros ventilatorios: VT = 400; TI 1.2; PEEP = 5; FiO_2 = 5 y valores de gasometría: pH = 7,36; pO_2 = 90 mmHg; pCO_2 = 37; HCO_3 = 21; ExBase -4; $SatO_2$ = 98 %.

DISCUSIÓN

Los probables mecanismos que influyen en el desarrollo del enfisema subcutáneo son diversos. Entre ellos están la lesión de la pleura parietal que permite el paso del aire a los tejidos pleurales y subcutáneos, el aire alveolar que extiende la vaina endovascular y el hilio pulmonar hacia la fascia endotorácica, el aire en el mediastino que se expande hacia las vísceras cervicales y otros planos de tejido conectados, aire procedente de fuentes externas y la generación local de gas causada por infecciones necrotizantes [2,4].

La hinchazón alrededor del cuello acompañada de dolor en el pecho es el signo visible más común del ES. Otras manifestaciones incluyen el dolor de garganta, el dolor de cuello, la dificultad para tragar, disnea, sibilancias y distensión. Por lo tanto, el ES, a menudo, causa síntomas mínimos, no es peligroso en sí mismo y no requiere un tratamiento específico [2]. Sin embargo, representa un dilema para el manejo. Para casos leves que no causan molestias significativas, la observación, tranquilidad [9] y el manejo conservador son apropiados [10]; incluso en casos de ventilación mecánica con presión positiva, se considera benigno y no siempre es necesario un ajuste de ventilación [11] y, rara vez, se tienen consecuencias fisiopatológicas. Cuando el cuadro es severo, muy incómodo, desfigurante o alarma al paciente y su familia, el médico puede sentirse en la obligación de tratarlo.

En la evolución de nuestra paciente observamos un ES extenso. Por ende, se procedió a intervenir utilizando la técnica descrita por Beck [8], la cual se basa en hacer fenestraciones en forma de espiral a un angiocatéter tamaño 20G, de aproximadamente 2 a 3 cm laterales a la línea medioclavicular a nivel de la tercera costilla. Los catéteres se introducen en un ángulo de 45° con una profundidad aproximada de 0,5 a 1 cm en la piel expandida por el ES, luego el ángulo de inserción disminuye y el catéter se dirige medialmente para que se inserte por completo y la punta tenga entre 1 a 1,5 cm de profundidad en la piel [8].

Este drenaje subcutáneo es realizado en personas adultas sin las dificultades y complicaciones descritas hasta el momento, con una mejoría marcada a las 24 horas de la colocación [5,8]. En este caso se optó por esta técnica terapéutica por los siguientes beneficios: la simplicidad al colocar el equipo de aspiración y que no es necesario llevar al paciente al quirófano. El riesgo disminuyó al utilizar una guía ecográfica para insertar el catéter. Además, se reduce el peligro de una infección porque es un procedimiento estéril que se realiza en un sistema cerrado. Las complicaciones de la cicatrización también disminuyen porque es una técnica mínimamente invasiva y, por ende, la incomodidad del paciente es menor. La facilidad de construcción del catéter permite un tratamiento más temprano en su curso y evitar complicaciones graves [8].

Si bien nuestra experiencia transcurrió sin problemas, existen dos posibles inconvenientes que podrían aparecer. El primero es la infección y el segundo es que el catéter puede bloquearse con sangre; sin embargo, puede reemplazarse fácilmente en un lugar diferente, por lo que se recomienda sustituir el catéter a la primera señal de complicaciones.

El empleo de la técnica de Beck en el tratamiento del ES pediátrico debe ser individualizado según la presentación y gravedad del cuadro clínico, aunque características como su alta efectividad, disponibilidad en la mayoría de las salas médicas, la mínima invasión, el bajo riesgo de infecciones, la sencillez del procedimiento y el bajo costo, lo sugieren como una excelente opción terapéutica.

En conclusión, el empleo de este procedimiento es inusual y

hasta ahora no se encuentra evidencia científica suficiente de su ejecución en edad pediátrica. Sin embargo, en nuestro caso, esta técnica solucionó el enfisema subcutáneo en tres días, la paciente lo toleró fácilmente, ya que estaba sedada por la ventilación mecánica, y no necesitó de una intervención mayor.

Contribuciones de los autores: Pablo Mattos Navarro y Adela Magne: concepción y diseño del artículo, recolección de resultados, análisis e interpretación de datos, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final y aporte de pacientes o material de estudio. J. Shamir Barros-Sevillano, Jim K. Gronerth-Silva, José Caballero y Joshuan J. Barboza-Meca: concepción y diseño del artículo, análisis e interpretación de datos, redacción, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final e intervención de la paciente.

Fuentes de financiamiento: El artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Exención de responsabilidad: Los autores confirman que el contenido del presente manuscrito es producto del escrutinio aplicado al participante y son responsabilidad estrictamente de los profesionales involucrados en la publicación de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaufman E, Leviner E, Galili D, Garfunkel AA. Subcutaneous air emphysema-a rare condition (four case reports). J Oral Med. 1984; 39(1): 47-50.
2. Maunder RJ, Pierson DJ, Hudson LD. Subcutaneous and mediastinal emphysema. Pathophysiology, diagnosis, and management. Arch Intern Med. 1984; 144(7): 1447-53.
3. Cesario A, Margaritora S, Porziella V, Granone P. Microdrainage via open technique in severe subcutaneous emphysema. Chest. 2003; 123(6): 2161-2.
4. Abu-Omar Y, Catarino PA. Progressive subcutaneous emphysema and respiratory arrest. J R Soc Med. 2002; 95(2): 90-1.
5. Aghajanzadeh M, Dehnadi A, Ebrahimi H, Fallah KM, Khajeh JS, Amir MA, et al. Classification and management of subcutaneous emphysema: a 10-year experience. Indian J Surg. 2015; 77(Suppl. 2): 673-7.
6. García MRM, Martín-López J, Arias-Díaz M, Díaz-Castellanos MA. Tratamiento del enfisema subcutáneo masivo con drenaje aspirativo. Med Intensiva. 2016; 40(4): 253-4.
7. Alarcón-Meregildo KG, Polo-Romero FJ, Beato-Pérez JL. Tratamiento de enfisema subcutáneo severo por microdrenaje. A propósito de un caso. Arch Bronconeumol. 2014; 50(1): 47-8.
8. Beck PL, Heitman SJ, Mody CH. Simple construction of a subcutaneous catheter for treatment of severe subcutaneous emphysema. Chest. 2002; 121(2): 647-9.
9. Jain P, Vanner T. Subcutaneous emphysema with pneumomediastinum during the second stage of labour: a rare intrapartum complication. J Gynecol Obstet. 2007; 9(1).
10. Rivares EJ, Gil PP, García MM. Tratamiento conservador del enfisema subcutáneo y neumomediastino. ORL Aragón. 2001; 4(2): 17-9.
11. Gries CJ, Pierson DJ. Tracheal rupture resulting in life-threatening subcutaneous emphysema. Respir Care. 2007; 52(2): 191-5.

Correspondencia:
Joshuan J. Barboza
Dirección: Calle Juan del Corral 937. Trujillo, Perú
Teléfono: +51 992 108 520
Correo electrónico: jbarbozameca@relaped.com

Recibido: 01 de octubre de 2020.
Evaluado: 21 de diciembre de 2020.
Aprobado: 04 de enero de 2021.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú. Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ORCID iDs
Pablo Mattos Navarro https://orcid.org/0000-0002-0724-5903
Adela Magne https://orcid.org/0000-0001-6535-8474
J. Shamir Barros-Sevillano https://orcid.org/0000-0003-2997-2092
Jim K. Gronerth-Silva https://orcid.org/0000-0002-6401-9232
Jose Caballero-Alvarado https://orcid.org/0000-0001-8297-6901
Joshuan J. Barboza https://orcid.org/0000-0002-2896-1407

Colitis isquémica y neumatosis intestinal en paciente con COVID-19: reporte de caso

Jorge Luis Vélez Páez [1,a,b]; Christian Leonardo Mora Coello [1,2]; Wilson Daniel Álava Muñoz [1,3]; María José Proaño Constante [1,2]; Milagros Esthela Heredia Toledo [1]; Santiago Xavier Aguayo Moscoso* [1,a]

RESUMEN

El coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es el virus causante de la pandemia actual. En general, los pacientes infectados con SARS-CoV-2 desarrollan enfermedades respiratorias. Los síntomas iniciales son fiebre, tos y disnea que progresan con rapidez a una neumonía; además, se han reportado afectaciones extrapulmonares como las gastrointestinales.

Está descrito que el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la serina proteasa TMPRSS2 para cebado de la proteína S facilitan el ingreso del SARS-CoV-2 a las células. Estas proteínas se expresan en células alveolares tipo 2 y también en los enterocitos del íleon y colon, por lo que se ha detectado el virus en el tracto digestivo [(1)].

Presentamos el caso de un paciente con neumonía por COVID-19, que también presentó neumatosis intestinal y colitis isquémica, ambas manifestaciones gastrointestinales.

Palabras clave: SARS CoV-2; COVID-19; Colitis isquémica (Fuente: DeCS BIREME).

Ischemic colitis and pneumatosis intestinalis in a patient with COVID-19: a case report

ABSTRACT

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the virus causing the ongoing pandemic. In general, patients infected with SARS-CoV-2 develop respiratory diseases. The first symptoms are fever, cough and dyspnea that rapidly progress to pneumonia. Additionally, extrapulmonary manifestations, such as those in the gastrointestinal system, have been reported.

It has been described that the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor and the transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) for S protein priming favor SARS-CoV-2 entry into the cells. These proteins are expressed in alveolar type II cells as well as in ileum and colon enterocytes, thus detecting the virus in the digestive tract.

We present the case of a patient with COVID-19 pneumonia and gastrointestinal findings such as pneumatosis intestinalis and ischemic colitis.

Keywords: SARS-CoV-2; Coronavirus infections; Colitis, ischemic (Source: MeSH NLM).

1 Hospital Pablo Arturo Suárez. Quito, Ecuador.
2 Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito, Ecuador.
3 Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador.
a Médico Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva.
b Máster en Investigación Clínica y Epidemiología.
*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una infección altamente contagiosa que tiene un impacto mundial significativo en la morbimortalidad [2].

La clínica gastrointestinal en la COVID-19 se caracteriza por síntomas como náusea, vómito y diarrea. Por otro lado, por medio de la tomografía es posible detectar casos sutiles de neumatosis, hallazgos que se pueden observar en los pacientes con isquemia intestinal antes del desarrollo de necrosis transmural [3]. En este contexto, se considera que la neumatosis intestinal es una manifestación de la colitis isquémica, enfermedad relativamente rara que, en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 y su alto potencial trombogénico, podría estar asociada con la trombosis *in situ* [4].

El presente reporte describe el caso clínico de un paciente con neumonía y distrés respiratorio por COVID-19 que desarrolla una colitis isquémica que se evidencia en la tomografía como neumatosis intestinal, cuyas manifestaciones clínicas son inusuales.

REPORTE DE CASO

Varón de 73 años, con antecedentes de diabetes *mellitus* tipo 2 (en tratamiento con insulina glargina 45 UI y linagliptina) e hipertensión arterial (telmisartán e hidroclorotiazida 80/25 mg). Además, exposición a tabaco aproximadamente por 30 años (índice paquetes/año o IPA de 30 paquetes-año).

Acudió a consulta por un cuadro clínico de 4 días de evolución, caracterizado por alza térmica, astenia, hiporexia y disnea con episodios de desaturación (SpO2 70 %), sin reportes de sintomatología gastrointestinal al comenzar las molestias. Al inicio, el paciente requirió hospitalización por 12 días en una institución de salud privada, donde se inició ventilación mecánica, con parámetros ventilatorios elevados con fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) de 100 % y presión positiva al final de la inspiración (PEEP) de 19; valores que descendieron paulatinamente hasta una FiO_2 de 45 % y un PEEP de 13. Sufrió un choque distributivo atribuido a sepsis y a los fármacos, para lo cual recibió tratamiento con norepinefrina y dopamina a dosis elevadas.

En el decimotercer día de hospitalización fue transferido a una institución de salud pública para continuar el manejo clínico. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica invasiva por la oxigenación severamente comprometida, con la presión arterial de oxígeno/FiO_2 ($PaFiO_2$) de 93 que requirió ajuste de su ventilación con FiO_2 de 90 %, PEEP de 6, bajo sedación profunda (RASS -4). La hemodinamia requirió un soporte vasoactivo (norepinefrina). Otros hallazgos fueron los siguientes: piel fría, frecuencia cardiaca de 73 latidos por minuto, llenado capilar de 4 segundos y valor de lactato de 1,3.

Se mantuvo con anticoagulación por presentar valores elevados de dímero D al momento del ingreso (2647 ng/ml) (Tabla 1). Durante la evolución, el paciente presentó un fallo renal agudo oligúrico con cifras de creatinina mayores de 2 mg/dl, que remitió durante su estadía hospitalaria con el empleo de diuréticos de asa. Asimismo, desarrolló una neumonía grave por COVID-19 complicada con sobreinfección bacteriana pulmonar. Los hemocultivos reportaron crecimiento de cocos grampositivos a las 12 horas, por lo que inició terapia con vancomicina, polimixina E y amikacina con base en la epidemiología de la unidad.

Tabla1. Análisis de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva

Leucocitos	15,98 K/µl	Hematocrito	46,50 %	Sodio / potasio	155 / 4,5 meq/l
Neutrófilos	14,98 K/µl	AST / ALT	29 / 34 U/L	Cloro	117 meq/l
(%)	(89,8%)				
Linfocitos	0,53 K/µl	Tiempo de	11,4 s	Ferritina	1231 ng/ml
(%)	(3,3%)	protrombina			
Monocitos	0,38 K/µl	Tiempo de	26,9 s	Dímero D	2647 ng/ml
(%)	(2,4%)	tromboplastina			
Plaquetas	285 000 K/µl	INR	1,08	Deshidrogenasa láctica	803 U/L
Hemoglobina	16 g/dl	Nitrógeno ureico /	61 / 1,1 mg/dl	Interleucina 6	317 pg/ml
		Creatinina			

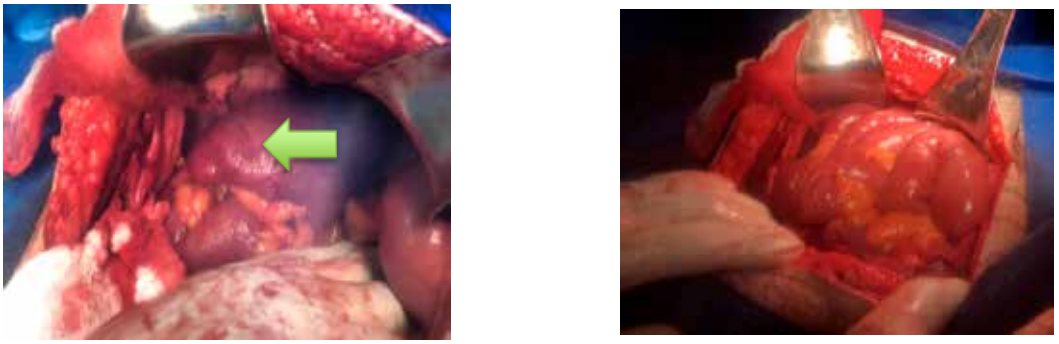
Durante la valoración clínica rutinaria del abdomen, se evidenció una masa dura en el cuadrante inferior izquierdo de bordes delimitados de 8 x 6 cm. El paciente no mostró manifestaciones clínicas abdominales ni sangrado digestivo, por lo que se decidió realizar un estudio tomográfico que reportó neumatosis en ángulo cólico derecho, neumatosis mesentérica y una masa palpada que correspondió a un hematoma de pared abdominal de 17,4 x 8,2 x 6,1 cm con un volumen aproximado de 452 cm3, que se atribuyó a la anticoagulación recibida (Figura 1).

https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n4.11

A B C

Figura 1. TAC simple de abdomen con evidencia de (A) neumatosis en ángulo cólico derecho, (B) neumatosis mesentérica y (C) hematoma abdominal

El paciente recibió manejo clínico ventilatorio invasivo bajo sedoanalgesia y fue valorado por Cirugía General, por lo que se realizó una laparotomía exploratoria ante la probabilidad de que la neumatosis intestinal fuera consecuencia de una isquemia mesentérica. Como hallazgo postquirúrgico se reportó una tiflitis y un hematoma de los músculos rectos del abdomen (Figura 2).



A B

Figura 2. Hallazgos quirúrgicos: (A)vista macroscópica cavidad abdominal, con inflamación del ciego (flecha verde) y (B) asas intestinales indemnes

Este paciente tuvo una prolongada estancia hospitalaria en nuestra unidad; después de la cirugía presentó choque refractario y falleció.

DISCUSIÓN

La COVID-19, ocasionado por el SARS-CoV-2, es una enfermedad de gran diseminación en el mundo. Fue definida como una pandemia en marzo del 2020 y tiene características nosológicas multisistémicas. Se plantea que la principal vía de entrada del virus al organismo es el aparato respiratorio. Sus manifestaciones clínicas son variadas y comprenden afecciones respiratorias, neurológicas, vasculares, así como también gastrointestinales, que aparecen en 16 % de los casos; las más frecuentes son náuseas, vómitos, pérdida de apetito y dolor abdominal; además de manifestaciones específicas hepáticas y pancreáticas [2].

El sistema gastrointestinal tiene una alta expresión de receptores ACE2 [5], por lo que en la COVID-19 destacan las expresiones clínicas hepáticas [6,7] y pancreáticas [8] que son leves y transitorias.

La colitis isquémica es relativamente rara, aunque es la afección isquémica más común del tracto gastrointestinal, y aparece a consecuencia de una hipoperfusión colónica con resultados que pueden ser irreversibles. Existen innumerables causas de isquemia colónica que en un contexto de análisis fisiopatológico pueden definirse como oclusivas y no oclusivas. En jóvenes, la trombofilia y la vasculitis son las causas más importantes entre las oclusivas [4]. El paciente tenía factores de riesgo para desarrollo de colitis isquémica: edad, hipertensión y diabetes. Durante su estancia en el hospital desarrolló un choque y falla renal y, además, recibió vasopresores: todos ellos factores asociados a esta entidad.

En la actualidad, el SARS-CoV-2 se ha relacionado con el desarrollo de coagulopatía y complicaciones tromboembólicas debido a un aumento en los niveles de factor Von-Willebrand, lo que desencadenaría el daño endotelial, activación y trombosis *in situ*, proceso que es compatible con el desarrollo de afecciones gastrointestinales isquémicas [9].

En nuestro caso, el único hallazgo es la presencia de neumatosis intestinal, pues carecíamos del reporte de un compromiso de flujo en asas intestinales.

La neumatosis intestinal (NI) es rara y de baja incidencia, su presentación clínica puede variar entre cuadros leves y altamente mortales. En el 85 % de los casos es de etiología secundaria y está asociada a enfermedades clínicas severas de fisiopatología autoinmune [10]. Du Vernoy la describió por primera vez en 1730 al observar quistes llenos de gas dentro de las capas submucosa y subserosa del intestino en muestras de autopsia [11]. Su prevalencia es difícil de determinar porque los pacientes, en su mayoría, son asintomáticos; tiene una tasa de incidencia de aproximadamente 0,03 % entre los 50 a 80 años y predomina en el sexo masculino en una relación 3:1 respecto a las mujeres [12].

En la NI encontramos un hallazgo poco común en los estudios de imágenes: la presencia de gas en la pared intestinal [10] que, en la mayoría de los casos, está localizado en el intestino grueso y, con menor frecuencia, en el intestino delgado. En cualquiera de estas ubicaciones, el gas se encuentra en la capa subserosa o en submucosa intestinal [13].

La neumatosis intestinal puede estar asociada a otros cuadros, por ejemplo, la afección pulmonar, la enfermedad inflamatoria intestinal o la diabetes. También puede ser secundaria al empleo de ciertos medicamentos como los esteroides y agentes de quimioterapia por enfermedad vascular, como en la esclerosis sistémica [13].

Según reportes de casos, la neumatosis intestinal asociada a la COVID-19 es un cuadro poco descrito, que, posiblemente, respondería a la disrupción del "eje intestino-pulmón" [7] asociado a un daño directo de la pared intestinal, con la subsecuente alteración de la microbiota durante la infección por SARS-CoV-2 [6].

Dentro del diagnóstico diferencial, cabe destacar a la tiflitis, que es un proceso inflamatorio que afecta al ciego y al íleon terminal en pacientes neutropénicos y es el resultado de una lesión en la mucosa en un huésped con deterioro del sistema inmunitario. Si analizamos los factores de riesgo de paciente, la diabetes *mellitus* que cursa con la COVID-19 implica un desequilibrio de la relación proinflamatoria-antiinflamatoria, y que podría exacerbarse por las medidas terapéuticas coadyuvantes (corticoides) en el paciente no inmunodeprimido (se descartó neutropenia). En la NI se ha postulado que la predilección por el íleon terminal y el ciego está relacionada con su grado de distensibilidad y limitación del flujo sanguíneo por su anatomía vascular [14].

Una vez infectados, los enterocitos absorbentes del íleon y del colon podrían destruirse, lo que provocaría manifestaciones de mala absorción, desequilibrio en la secreción intestinal y alteraciones en el sistema nervioso entérico [15]. Esta particularidad se observó en nuestro paciente con la intolerancia al aporte nutricional enteral.

Aunque la mayoría de los virus estarían muertos en el ambiente ácido del estómago, todavía existe la posibilidad de que la saliva y las secreciones puedan transportarlo al sistema digestivo, donde la replicación viral puede mantenerse en las células susceptibles [1].

Sin embargo, hasta hoy no se ha dado un consenso directo para el manejo correcto de la NI [16]. Por lo tanto, el desafío que tiene el médico clínico incluye la identificación del diagnóstico correcto de NI frente a otras causas de gas peritoneal, y también debe tomar la decisión de si se requiere una intervención quirúrgica o no. En nuestro caso, el paciente fue intervenido quirúrgicamente y se reportó tiflitis.

Otro parámetro paraclínico significativo para el diagnóstico oportuno es el hallazgo de hiperlactatemia como un factor predictor de NI [17], característica que no fue evidente durante el desarrollo de la enfermedad.

Dentro de los reportes de tiflitis asociados a COVID-19, existe un caso de desarrollo de esta entidad con un conteo de neutrófilos mayor a 1000 / µl, que es otra característica única de la enterocolitis inducida por COVID-19 [18]. Este paciente no presentó neutropenia al igual que el de nuestro caso.

Cabe indicar que no se realizó biopsia o autopsia, que daría el diagnóstico definitivo, ya que no se consideró necesario.

Durante la pandemia hemos observado que este virus ocasiona afecciones extrapulmonares, en este caso, un compromiso gastrointestinal, lo que nos lleva a considerar que se debe buscar alguna complicación distinta al cuadro respiratorio en un cuadro de COVID-19.

Por ello, concluimos y sugerimos que, dentro del manejo clínico de estos pacientes, es necesario mantener un alto nivel de sospecha de isquemia intestinal en el grupo que tiene los factores de riesgo mencionados y si, además, aparecen características clínicas como dolor abdominal, sangre en las heces y urgencia en la defecación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. Gut.

2020; 69(6): 1010-8.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395(10223): 497-506.
3. Kernagis LY, Levine MS, Jacobs JE. Pneumatosis intestinalis in patientswith ischemia: correlation of CT findings with viability of the bowel. Am J Roentgenol. 2003; 180(3): 733-6.
4. Doulberis M, Panagopoulos P, Scherz S, Dellaporta E, Kouklakis G. Update on ischemic colitis: from etiopathology to treatment including patients of intensive care unit. Scand J Gastroenterol. 2016; 51(8): 893-902.
5. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients with Coronavirus Disease 19 Pneumonia. Gastroenterology. 2020; 159(1): 367-70.
6. Meini S, Zini C, Passaleva MT, Frullini A, Fusco F, Carpi R, et al. Pneumatosis intestinalis in COVID-19. BMJ Open Gastroenterol. 2020; 7(1): e000434.
7. He Y, Wen Q, Yao F, Xu D, Huang Y, Wang J. Gut-lung axis: the microbial contributions and clinical implications. Crit Rev Microbiol. 2017; 43(1): 81-95.
8. Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. Clin Infect Dis. 2020; ciaa247.
9. Paul T, Joy AR, Alsoub HARS, Parambil JV. Case report: ischemic colitis in severe COVID-19 pneumonia: an unforeseen gastrointestinal complication. Am J Trop Med Hyg. 2021; 104(1): 63-5.
10. Morris MS, Gee AC, Cho SD, Limbaugh K, Underwood S, Ham B, et al. Management and outcome of pneumatosis intestinalis. Am J Surg. 2008; 195(5): 679-82.
11. Pietropaolo MD, Trinci M, Giangregorio C, Galluzzo M, Miele V. Pneumatosis cystoides intestinalis: case report and review of literature. Clin J Gastroenterol. 2020; 13(1): 31-6.
12. Jenkins M, Courtney H, Pope E, Williamson J. A case report and approach to management in pneumatosis intestinalis. Ann Med Surg (Lond). 2017; 23: 25-7.
13. Donovan S, Cernigliaro J, Dawson N. Pneumatosis intestinalis: a case report and approach to management. Case Rep Med. 2011; 2011: 571387.
14. Moya-Sánchez E, Fernández-Navarro L, Medina-Salas V. Enterocolitis neutropénica o tiflitis: causa de abdomen agudo en paciente neutropénico. RAPD Online. 2018; 41(3): 159-61.
15. Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, Broughman JR, Karandikar U, Tenge VR, et al. Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. Science. 2016; 353(6306): 1387-93.
16. Wayne E, Ough M, Wu A, Liao J, Andresen KJ, Kuehn D, et al. Management algorithm for pneumatosis intestinalis and portal venous gas: treatment and outcome of 88 consecutive cases. J Gastrointest Surg. 2010; 14(3): 437-48.
17. Hawn MT, Canon CL, Lockhart ME, Gonzalez QH, Shore G, Bondora A, et al. Serum lactic acid determines the outcomes of CT diagnosis of pneumatosis of the gastrointestinal tract. Am Surg. 2004; 70(1): 19-23.
18. Rehman M, Gondal A, Khan S, Rehman NU, Molina J. Neutropenic enterocolitis and rapid spontaneous resolution of portal venous gas: a non-respiratory manifestation of COVID-19. Cureus. 2020; 12(7): e9445.

Correspondencia:
Santiago Xavier Aguayo Moscoso
Dirección: Angel Ludeña y Machala 0e52-61, Hospital Pablo Arturo Suárez. Quito, Ecuador.
Teléfono: 593-2-3947-940
Correo electrónico: drsaguayo@gmail.com

Recibido: 13 de septiembre de 2020
Revisado: 10 de diciembre de 2020
Aprobado: 06 de enero de 2021

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú. Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ORCID iDs
Jorge Luis Vélez Páez https://orcid.org/0000-0002-6956-4475
Santiago Xavier Aguayo Moscoso https://orcid.org/0000-0003-4919-5497
Christian Leonardo Mora Coello https://orcid.org/0000-0002-3032-0537
Wilson Daniel Álava Muñoz https://orcid.org/0000-0002-6114-6914
María José Proaño Constante https://orcid.org/0000-0002-5241-3099
Milagros Esthela Heredia Toledo https://orcid.org/0000-0001-9765-3144

https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n4.11

Ivermectina: ¿Un antiparasitario frente a SARS-CoV-2?

Jorge Arturo Vega-Fernández* [1, a]; Danny Omar Suclupe-Campos [1, a]; Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa [2, a]

RESUMEN

La capacidad de propagación y letalidad del SARS-CoV-2 en todo el mundo motiva la urgente necesidad de desarrollar una estrategia terapéutica apropiada para controlar los casos de COVID-19. El desarrollo de nuevos fármacos frente a este nuevo virus es apremiante debido a su rápida diseminación. Se han propuesto alternativas paralelas empleando fármacos ya disponibles para fines similares. Esta revisión describe el potencial antiviral de la ivermectina, así como sus mecanismos de acción frente a algunos virus, y discute su probable aplicación contra el SARS-CoV-2.

Palabras clave: Ivermectina; Infecciones por coronavirus; COVID-19; Proteínas de transporte nucleocitoplasmático; Receptores nicotínicos; Farmacología; Ensayo clínico (Fuente: DeCS BIREME).

Ivermectin: an antiparasitic drug to fight SARS-CoV-2?

ABSTRACT

The global spread and lethality of SARS-CoV-2 prompt the urgent need to develop an appropriate therapeutic strategy to control COVID-19 cases. The development of new drugs to fight this novel virus is urgent due to its rapid spread. Parallel alternatives have been proposed by using drugs already available for similar purposes. This review article describes the antiviral potential of ivermectin as well as its mechanisms of action against some viruses, and discusses its probable use to fight SARS-CoV-2.

Keywords: Ivermectin; Coronavirus infections; COVID-19; Nucleocytoplasmic transport proteins; Receptors, nicotinic; Pharmacology; Clinical trial (Source: MeSH NLM).

1 Universidad Nacional Pedro Ruíz Gallo, Facultad de Ciencias Biológicas, Departamento de Microbiología, Grupo de Investigación en Virología e Inmunología del Norte (GIVIN). Lambayeque, Perú.

2 Hospital Regional Lambayeque, Dirección de Investigación, Laboratorio de Inmunología-Virología, Grupo de Investigación en Virología e Inmunología del Norte (GIVIN). Lambayeque, Perú.

a Biólogo, Microbiólogo

*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

La ivermectina, un derivado semisintético de las avermectinas, es un antiparasitario de amplio espectro utilizado en todo el mundo. Debe su nombre a *Streptomyces avermitilis*, del cual fue obtenido alrededor de 1970 [1]. Se estima que cada año ha sido utilizada por unos 250 millones de personas para combatir muchas enfermedades parasitarias diferentes, como filariasis, oncocercosis, estrongiloidiasis, sarna y pediculosis; ha demostrado su eficacia contra estas y se ha establecido una dosis óptima para el tratamiento [2]. En los adultos se recomienda una única toma de 15 mg (200 µg/kg) por vía oral [3].

En los parásitos, el mecanismo de acción de la ivermectina depende de su efecto sobre los canales iónicos de la membrana celular; puede alterar la motilidad, alimentación y reproducción de los nemátodos. Además, actúa a través de los canales de cloruro dependientes de ligandos, específicamente los activados por el glutamato. De este modo, se une de forma selectiva y con gran afinidad a estos en las células nerviosas y musculares de los invertebrados, y ocasiona un aumento en la permeabilidad de la membrana celular [4]. Los canales de cloruro activados por el glutamato (GluCls) están ausentes en los vertebrados y, por lo tanto, su aplicación es segura. Sin embargo, en concentraciones micromolares, la ivermectina puede interactuar con una gama más amplia de canales activados por ligandos que se encuentran tanto en invertebrados como en vertebrados, incluidos los receptores GABA, glicina, histamina y receptores nicotínicos [1,5].

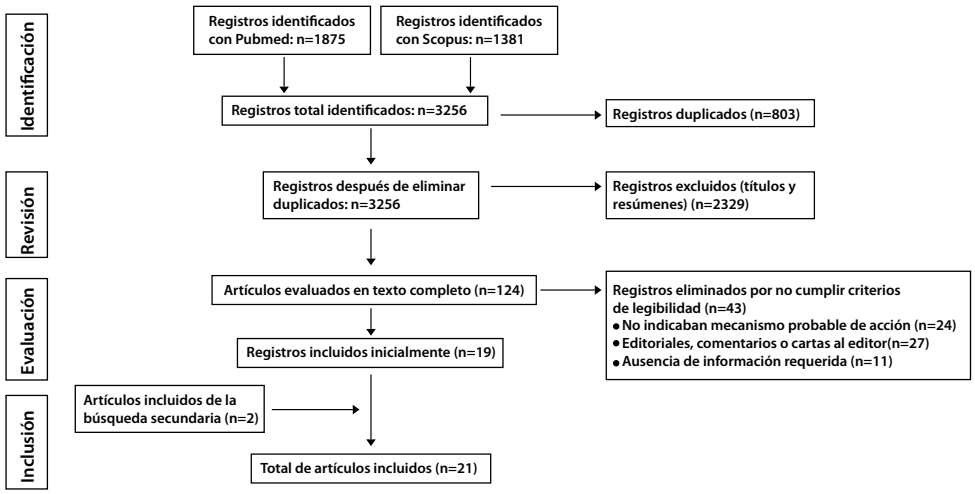
La acción de la ivermectina no se limita a los parásitos. Distintos estudios han demostrado la aplicación de este fármaco como agente quimioterapéutico al actuar en determinadas vías que regulan la proliferación y la metástasis. En estudios *in vivo*, son eficaces en los cánceres de colon, piel, pulmón, mama, ovario y próstata [1,6-8]. Recientemente, ensayos *in vitro* han comprobado que la ivermectina tiene un efecto antimitótico, al inhibir la despolimerización de los microtúbulos [9]. Así mismo, desde 2012 se ha informado del uso de la ivermectina contra *Chlamydia trachomatis*, *Micobacterium tuberculosis* y *M. ulcerans* [10]. Los estudios *in vitro* demostraron que se necesitaban concentraciones significativamente más altas del fármaco para lograr una actividad antibacteriana, muy distinta a la usada como antiparasitario [1]. Sin embargo, aún no se ha establecido el mecanismo de acción exacto contra estos patógenos.

Debido a la pandemia del SARS-CoV-2, diferentes grupos de investigación buscan medicamentos eficaces para prevenir o tratar la COVID-19. Las terapias propuestas por ahora están dirigidas principalmente a la estructura y el genoma viral [11]. Paralelamente al desarrollo de nuevos medicamentos, la reutilización de los ya existentes parece ser una alternativa frente a la rápida diseminación del virus. En este sentido, la ivermectina ha sido propuesta como tratamiento frente a la COVID-19. Sin embargo, aún no se han definido los mecanismos de acción involucrados sobre su posible actividad antiviral contra el SARS-CoV-2. Por ello, esta revisión sistemática rápida describe la evidencia científica sobre el potencial antiviral de la ivermectina frente a otros virus y, de esta manera, determinar si existe fundamento necesario para utilizarla contra el SARS-CoV-2, al proponer posibles mecanismos por los cuales podría ser efectiva.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

El criterio de búsqueda de la información estuvo enfocado a determinar los mecanismos de acción antiviral propuestos para la ivermectina. El informe de esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con los ítems de referencia para publicar protocolos de revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA). El estudio se registró en el repositorio PRISA del INS con el código: 757D250D-B388-4805-8DF3-00CDF052C427; y número de investigación: 1515.

Esta revision incluyó todos los estudios referentes al uso de ivermectina como antiviral, así como los mecanismos de acción que se proponen para este fin. La búsqueda y análisis de la información se realizó en un periodo de dos meses (14 de abril al 20 de junio de 2020). Los tres autores elaboraron las estrategias de búsqueda según las recomendaciones del Manual Cochrane de revisiones sistemáticas [12]. Se emplearon términos de búsqueda del vocabulario controlado para MEDLINE (MeSH), enlazados a términos de texto libre para cada uno de los conceptos seleccionados mediante operadores booleanos, para lo cual se emplearon las siguientes palabras: “ivermectin AND coronavirus infection of COVID-19 AND Antiviral therapy OR Antiviral Agents AND SARS-CoV-2”; además, se filtró la información de acuerdo a los últimos diez años. La búsqueda inicial identificó 1875 y 1381 resultados en Pubmed y Scopus, respectivamente. Se eliminaron los artículos duplicados con el programa Mendeley Desktop 1.19.4. Después de filtrar por títulos y resúmenes, evaluamos 124 artículos en texto completo. Se revisaron estos artículos en su totalidad y se seleccionaron 19 que brindaban información específica relacionada con los objetivos de este trabajo. Además, se hizo una búsqueda secundaria a partir de otras fuentes en español como Scielo y Latindex, así como en repositorios de preprints como medRxiv, BioRxiv, OSF Preprints, donde se obtuvo 17 documentos, de los cuales se incluyeron dos estudios adicionales. Finalmente, se incluyeron 21 artículos (Figura 1).



Figuras 1. Flujograma de selección de artículos

Actividad de la ivermectina frente a los virus

Los estudios *in vitro* han demostrado el potencial antiviral de la ivermectina contra virus ARN (Tabla 1) porque inhibe su replicación mediante el bloqueo de la actividad de la helicasa viral; esto ocurre, principalmente, en flavivirus como el virus de la fiebre amarilla, el virus del Zika, el virus de la encefalitis equina venezolana, el virus del Nilo Occidental, los 4 serotipos del virus dengue, el virus de la encefalitis japonesa y el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas [1,10,13,14], y actúa de manera similar contra el virus de la gripe A, el virus de Newcastle, el virus chikungunya y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1). En el caso del virus del dengue y el VIH-1, la ivermectina actúa inhibiendo el transporte nuclear de proteínas virales [15,16]. También ha demostrado efectividad contra virus ADN (Tabla 1) como el herpesvirus porcino 1 (VPR), causante de la pseudorrabia [17], herpesvirus bovino 1 [18] y parvovirus del cangrejo de río [19], en los que, probablemente, actúe en las importinas nucleares.

Los estudios *in vivo* de la ivermectina como terapia antiviral son escasos. Se ha demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, que aumenta la supervivencia en ratones infectados con VPR [17], mientras que en otros estudios *in vivo* en cangrejos de río infectados con parvovirus, su aplicación limita la reproducción viral [19], de manera similar en embriones de pollo infectados con el virus de Newcastle [20]. También se ha informado su acción indirecta en aves como controlador del vector del virus del Nilo Occidental [19]. Asimismo, en Tailandia, la ivermectina formó parte de un ensayo clínico de fase III para determinar su eficacia y confirmar la seguridad del tratamiento en pacientes adultos infectados por dengue. Se observó una reducción significativa en los niveles séricos del antígeno viral NS1, pero no eficacia clínica del tratamiento [21-23].

Tabla 1. Estudios sobre el efecto antiviral de la ivermectina

Mecanismo de acción antiviral	Objetivo diana	Virus	Tipo de estudio
Interrupción en el transporte nuclear de proteínas virales	Importina α/β	Dengue 1-4 [16,24,25]	*In vitro*
		Influenza A [26]	
		Virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV) [27]	
		Virus de la inmunodeficiencia humana-1(VIH-1) [16]	
		Herpes bovino 1 [18]	
		Parvovirus del cangrejo de río [19]	
		Zika (ZIKV) [24]	
		Virus del Nilo Occidental [24]	
		Herpesvirus equino tipo 1 (EHV-1) [28]	
		Poliomavirus BK (BKPyV) [29]	
		Virus Hendra (HeV) [30]	*In vitro*
		Circovirus porcino 2 (PCV2) [31]	*In vivo*

Mecanismo de acción antiviral	Objetivo diana	Virus	Tipo de estudio
Inhibición en la síntesis de ARN viral	Inhibidor de la helicasa NS3 -	Virus de la fiebre amarilla [13] Virus del dengue [13] Virus de la encefalitis japonesa [13] Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas [13] Virus de Chikungunya (CHIKV) [32]	*In vitro*
Inhibición en la síntesis de ADN viral	Inhibidor de la ADN polimerasa UL42	Virus de la pseudorrabia (PRV) [17]	*In vitro* *In vivo*
Como agente ionóforo	-	Virus con envoltura [33]	*In silico*
Desconocido	-	Virus del Nilo Occidental [34] Virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRSV) [35] Virus de la enfermedad de Newcastle [20]	*In vitro* *In vitro* *In vivo*

Se ha propuesto que el mecanismo de acción de la ivermectina contra los virus consiste en inhibir la importación nuclear de factores sustanciales para su replicación. Se ha identificado que inhibe la entrada nuclear de la proteína integrasa (IN) del VIH-1. En el caso del dengue, la ivermectina interrumpe específicamente la interacción entre la proteína viral NS5 y la proteína Imp α/β1, lo que impide su ingreso al núcleo celular [24], para ello, se propone que actúa sobre la proteína Imp α/β1 impidiendo su formación, y se une al dominio de repetición IMPα armadillo (ARM) [16,24]. Otros estudios proponen que la ivermectina inhibe la actividad de la helicasa no estructural (helicasa NS3) en el virus de la fiebre amarilla, principalmente, pero con menor eficacia contra otros flavivirus como la encefalitis japonesa, el dengue y los virus de la encefalitis transmitida por garrapatas [16]. Con base en la evidente actividad en los virus, a continuación se detallan los probables mecanismos acción de la ivermectina frente al SARS-CoV-2.

POSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN DE IVERMECTINA FRENTE A SARS-CoV-2

Interrupción en el transporte nuclear de las proteínas virales

La replicación de los coronavirus se lleva a cabo generalmente en el citoplasma de las células infectadas, pero en varias familias de virus ARN envueltos como *Arteriviridae*, *Flaviviridae*, *Paramyxoviridae* y en la misma *Coronaviridae*, existen ciertas proteínas estructurales localizadas en el núcleo y/o nucleolo que intervienen en determinados momentos del ciclo de vida viral, sobre todo al comienzo de la infección [36-38]. Una de ellas es la proteína de la nucleocápside (N), implicada en importantes funciones de replicación, ensamblaje, gemación y liberación de partículas virales (Figura 2). La única vía de transporte dentro y fuera del núcleo es a través de los complejos de poros nucleares (NPC) mediados por miembros de la superfamilia de importinas, que reconocen secuencias de localización nuclear (SLN) o secuencias de exportación nuclear (SEN) en las moléculas de carga para el transporte dentro y fuera del núcleo. La vía de importación nuclear mejor estudiada está mediada por el heterodímero importin-α/β1, donde importin-α reconoce y se une directamente a los SLN de la carga, e importin-β1 media la unión del complejo de importación. La exportación nuclear es análoga a la importación nuclear [37-39]. Se ha revelado que el IMPα/β1 participaría en el cierre nucleocitoplasmático dependiente de la señal de la proteína N de SARS-CoV [40]. Al considerar estos informes en conjunto, se ha sugerido que la ivermectina puede ser eficaz al bloquear el transporte nuclear de la proteína N del SARS-CoV-2 (Figura 2a).

Para demostrar la actividad antiviral de la ivermectina hacia el SARS-CoV-2, Caly et al.[41] cultivaron líneas celulares Vero/hSLAM, a las 24 horas las infectaron con aislados clínicos de SARS-CoV-2 durante 2 horas, luego las trataron con ivermectina 5 uM, y las incubaron entre 0 y 3 días. Luego de 48 horas, se observó una reducción de ~ 5 000 veces del ARN viral, lo que indica, para los autores, que el tratamiento con ivermectina resultó en la pérdida efectiva de todo el material viral, y determina una CI50 de 2 µM para el tratamiento en condiciones antes mencionadas [41]. Aunque los resultados del estudio *in vitro* demuestran que la ivermectina en una sola dosis puede controlar la replicación viral en 24 a 48 horas, estos hallazgos requieren una validación adicional eficiente con modelos *in vivo* que se contraste con estudios clínicos.

Actividad como agente ionóforo

Otra probable vía indica que la ivermectina puede desempeñar un papel secundario contra ciertos virus al actuar como agente ionóforo[33]. Un ionóforo es una molécula constituida

por una cavidad interna hidrofílica (sitio de unión específico para cationes, principalmente) y una superficie externa hidrofóbica, que permite al complejo unirse a las membranas celulares y virales de virus con envoltura y así alterar el equilibrio hidroelectrolítico [42]. Se postula que al unirse dos moléculas de ivermectina (en un modo de "cabeza-cola") se generaría un complejo ionóforo. Sin embargo, para obtener la configuración mencionada, ambas moléculas deben unirse y posicionarse correctamente, lo que podría ocurrir espontáneamente o estar mediado por proteínas de transporte plasmático, como la albúmina [43]. De esta manera, la parte interna del complejo, al ser de naturaleza hidrófoba, permitiría el transporte de iones a través de la membrana viral, lo que ocasionaría un desequilibrio iónico entre el ambiente externo e interno, con la recuperación del agua y la consecuente lisis osmótica (Figura 2b). Esta hipótesis aplicaría para virus sin una cápside proteica como el SARS-CoV-2, que tiene una envoltura a base de fosfolípidos que protege su material genético. Además, la variación en la concentración de cationes podría inhibir algunas enzimas clave en la replicación viral, como las ARN polimerasas dependientes de ARN [44]. En combinación, estos mecanismos permitirían neutralizar al virus en la etapa temprana de la infección a células huésped. Esta hipótesis también deberá ser confirmada mediante simulaciones bioinformáticas y análisis fisicoquímicos detallados.

Interacción con la helicasa viral nsp13

El gen ORF1ab del SARS-CoV-2 es una poliproteína que se divide en 16 proteínas no estructurales (NSP) y ocupa aproximadamente dos tercios del genoma viral [45]. En los nucleótidos, el genoma muestra una gran similitud con el genoma del SARS-CoV. Respecto a los aminoácidos, el porcentaje de identidad varía, pero la mayoría de las secuencias comparten una gran similitud. Las secuencias de la proteína helicasa de los dos virus son casi idénticas y comparten una identidad del 99,83 % sobre la longitud completa de la secuencia. En los coronavirus α, β y γ, las secuencias de la proteína helicasa [46] se muestran muy conservadas, mientras que la helicasa nsp13 de SARS-CoV-2 es la que es más estructuralmente similar a la del SARS-CoV y MERS-CoV [47]. La alta conservación de esta proteína en la familia de los coronavirus la convierte en un blanco ideal para los fármacos antivirales de amplio espectro y también reduce las posibilidades de selección de cepas resistentes a inhibidores.

En un estudio reciente se diseñó un modelo de homología de la helicasa SARS-CoV-2 basado en la estructura cristalina de la helicasa de MERS-CoV denominada 5WWP para determinar si la helicasa de SARS-CoV-2 es un objetivo potencial de la ivermectina mediante un análisis de fármacos *in silico*. En el proceso de selección se incluyeron 10 medicamentos estructuralmente similares a la ivermectina sobre la base de las afinidades de unión a la helicasa SARS-CoV-2. Los resultados indicaron que nistatina e ivermectina son los socios de unión de energía más bajos de la helicasa SARS-CoV-2, a la que se unen con afinidades iguales (8,8 kcal/mol) en sitios diferentes pero adyacentes [48]. Ambos compuestos mostraron una interacción extensa con residuos de helicasa, específicamente con las regiones de unión a oligonucleótidos. Por lo tanto, la ivermectina podría ejercer un efecto antiviral al inicio de la replicación del ARN viral, la única fase en que la helicasa está activa [37] (Figura 2c). En el SARS-CoV-2, este mecanismo requiere de más investigaciones, pero los inhibidores de la actividad de helicasa nsp13 ofrecen una posible opción terapéutica para las infecciones por coronavirus.

La hipótesis nicotínica y su efecto como modulador alostérico positivo

La hipótesis nicotínica propone que SARS-CoV-2 no solo utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para ingresar a las células susceptibles de los pulmones y del sistema olfativo, sino que también intervienen otros receptores, como el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) que está ampliamente distribuido en las neuronas, células del sistema inmune (incluidos los macrófagos), células cardiacas, células del epitelio bronquial, células del epitelio alveolar tipo II y los fibroblastos intersticiales pulmonares en los que se expresa específicamente el subtipo α7, lo que contrasta con la idea, sostenida hasta ahora, de que ECA2 es el principal receptor de entrada celular [49,50]. La función del nAChR es unir, a través de la ruta aferente o eferente del nervio vago, a la acetilcolina u otros agonistas del sistema colinérgico nicotínico que modifican y controlan la respuesta inflamatoria, e inhiben el TNF segregado por los macrófagos [51,52]. Este mecanismo fisiológico se conoce como vía "colinérgica antiinflamatoria", y su disfunción, debida a la interacción viral con el receptor nAChR (Figura 2d), explicaría los síntomas hiperinflamatorios observados en los pacientes con infección severa de COVID-19 y también los múltiples casos de anosmia y ageusia notificados, con la hipótesis de que serían parte de otro signo de disfunción del sistema colinérgico nicotínico [52].

Por consiguiente, se ha planteado que la nicotina y otros agentes moduladores nicotínicos ortostéricos y/o alostéricos, como la ivermectina, podrían actuar como agonistas competitivos de α7-nAChR al restaurar la función comprometida del sistema colinérgico nicotínico (Figura 2d) y restablecer así la respuesta inmunológica equilibrada en los casos graves [49]. A partir de esta hipótesis, la COVID-19 parece convertirse, eventualmente, en una enfermedad del sistema colinérgico nicotínico [52].

Ivermectina como inmunomodulador

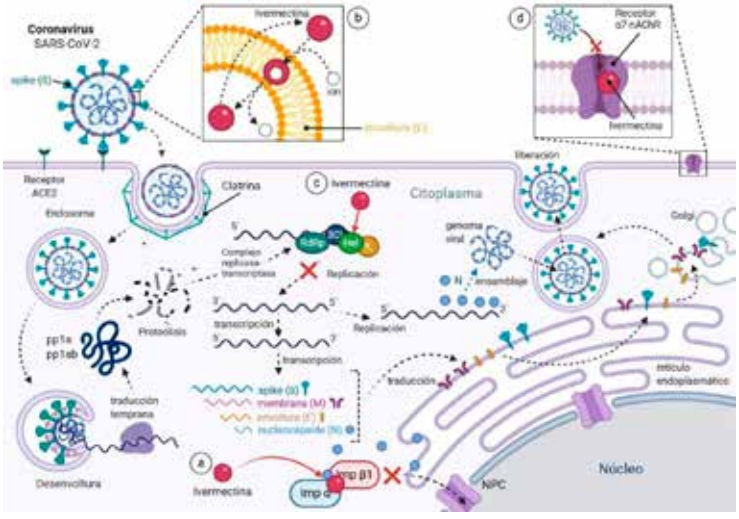
La inmunomodulación se refiere a la manipulación del sistema inmunológico mediante el uso de sustancias de origen farmacológico o biológico para inducir una respuesta inmunológica apropiada al estado que se desea tratar o prevenir. Así pues, en algunos casos y según la enfermedad,

la finalidad de la modulación será aumentar la intensidad de la respuesta inmune como en las infecciones producidas por agentes patógenos u otras situaciones en las que el sistema inmunológico está disminuido por alguna causa (inmunosupresión, estrés, infecciones crónicas). En otros casos, la inmunomodulación consistirá en regular una respuesta inmunológica fuera de control (enfermedades autoinmunes, alérgicas, trasplantes, hipersensibilidad). De este modo, se ha demostrado que ciertos fármacos antiparasitarios tienen actividad inmunomoduladora, como el tiabendazol, el oxfendazol, el fenbendazol, el metronidazol y la ivermectina [53]. Esta última ha demostrado un potencial favorable, mediante pruebas *in vivo*, para actuar como un modulador positivo de la respuesta inmune: en 1991 se observó que tenía la capacidad de potenciar la respuesta dependiente de las células T en ratones [54]. En estudios realizados en conejos, se determinó que la ivermectina tiene una respuesta inmunopotenciadora dependiente de la dosis contra el antígeno tipo II de *Pasteurella multocida* (un polisacárido capsular), es decir, que a medida que la dosis aumenta, se incrementa la respuesta inmunológica, y viceversa [53]. El tratamiento con ivermectina también aumentó significativamente la producción de IL-1 b y TNF-α en células mononucleares de pacientes con oncocercosis [55]. Estos hallazgos de inmunoestimulación celular y humoral sugieren que la ivermectina podría mejorar la respuesta inmunológica de manera positiva, es decir, producir efectos inmunopotenciadores que podrían ser útiles en las primeras etapas de la infección. Sin embargo, bajo la evidencia citada anteriormente, su uso en pacientes en etapas intermedias o tardías de COVID-19 sería muy contraproducente.

Farmacocinética y farmacodinámica de la ivermectina

Para estudiar el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de la ivermectina es necesario considerar varios elementos como la vía de administración, la formulación utilizada y el estado fisiopatológico del paciente [56]. La vía oral es la única aprobada para la administración de este fármaco en los humanos; sin embargo, la capacidad de alcanzar niveles plasmáticos adecuados después de la administración oral puede verse afectada, por lo que se ha sugerido la vía parenteral (no autorizada para su uso en humanos) como una mejor opción en ciertos casos [57]. Dado que la ivermectina se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (93,2 %) [43], se puede esperar una menor distribución en pacientes con hipoalbuminemia y desnutrición [58]. A pesar de la buena tolerancia oral de la ivermectina, pueden aparecer efectos secundarios como diarrea, malestar gastrointestinal, dolor de cabeza, fiebre, erupción cutánea y picazón, aunque se le ha asociado con elevaciones menores de la aminotransferasa sérica y casos muy raros de daño hepático [3]. Cabe señalar que la ivermectina puede producir interacciones con otros medicamentos administrados simultáneamente y provocar complicaciones hemorrágicas como alteraciones de la coagulación y del tiempo de protrombina [57-59].

Los niveles sanguíneos de la ivermectina en dosis terapéuticas seguras oscilan entre 20 a 80 ng/ml, mientras que la actividad contra el SARS-CoV-2 en cultivo celular está en el rango de los microgramos y es administrada por vía oral o tópica. Por consiguiente, se recomienda obtener formulaciones seguras o análogas que logren concentraciones terapéuticas adecuadas que permitan el uso de la ivermectina como un agente antiviral de amplio espectro [57-60]. Dado que pueden surgir algunos problemas farmacocinéticos de citotoxicidad y baja solubilidad, se ha demostrado que este fármaco se puede administrar mediante liposomas nanoportadoras, lo que permite que se disuelva en soluciones acuosas [61]. Aunque se ha establecido la eficacia de la ivermectina contra varias enfermedades parasitarias en los seres humanos y sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, existen posibles interacciones farmacológicas que deben tenerse en cuenta durante el uso terapéutico de esta droga.



a) Inhibe el transporte nuclear de la proteína N, al unirse a la subunidad α del heterodímero Importin-α/ß1 de la célula huésped; b) actúa como agente ionóforo con alteración en el equilibrio osmótico de la membrana viral; c) inhibe la actividad de la helicasa nsp13 e interrumpe la replicación del material genético viral; d) actúa como agonista competitivo del receptor α7-nAChR con modificación de la respuesta inmune

Figuras 2. Posibles mecanismos de la actividad antiviral de la ivermectina contra el SARS-CoV-2

DISCUSIÓN

El uso de ivermectina ha sido promovido durante la actual pandemia, principalmente en América Latina [62], donde en países como el Perú se propone su empleo masivo de forma ambulatoria en pacientes con riesgo de infección, desde los centros de salud y en fases tempranas de la enfermedad, porque se cree que "puede dar buenos resultados". Aunque se reconoce que no existe en el mundo un tratamiento aprobado y eficaz para la enfermedad, asesores y expertos en la materia afirman "que se debe hacer el máximo esfuerzo para reducir la progresión de la pandemia" [63]. En este sentido, el uso de este fármaco ha sido promovido por las declaraciones respecto a su éxito, las cuales provienen tanto de médicos especialistas [64] como de personas que han sufrido de COVID-19 [65].

La ivermectina tiene un importante potencial antiviral demostrado contra los virus ADN y ARN que afectan animales y humanos, y sugiere una teórica inhibición del SARS-CoV-2 en la etapa temprana de la infección. El estudio de Caly et al. [41] es la principal evidencia de la que se dispone hasta el momento. Sin embargo, es necesario mencionar aspectos de la farmacocinética de este medicamento para considerar el verdadero impacto de este estudio. Si bien los efectos antivirales de la ivermectina contra el SARS-CoV-2 son prometedores, su reutilización y dosis están en conflicto. La dosis de ivermectina utilizada habitualmente es de 200 ug/kg y que alcanza una concentración plasmática de 40 ng/ml, mientras que Solomon et al. [66] utilizan una dosis es de 2,5 uM, que equivale a 2200 ng/ml, es decir, se sugiere emplear una concentración 50 veces mayor a la dosis normal para alcanzar los niveles plasmáticos necesarios para ejercer un posible efecto sobre SARS-CoV-2. En cuanto a esta información, la FDA [60] destacó que este tipo de estudio *in vitro* se realiza, generalmente, en las primeras etapas del desarrollo de fármacos, y que es necesario realizar más ensayos para confirmar la seguridad y la eficacia de la ivermectina para uso humano para tratar la COVID-19, ya que la actividad de la ivermectina, hasta el día de hoy, no se ha reproducido en modelos animales ni se ha demostrado clínicamente.

En la presente revisión se proponen cuatro mecanismos probables de acción de la ivermectina contra el SARS-CoV-2. En cuanto a la interrupción del transporte nuclear, este depende principalmente de las exportinas e importinas y de una secuencia de aminoácidos en específico, denominada señales de localización nuclear (NLS), que reconocen las proteínas que se van a transportar. La evidencia del uso de estas moléculas por la familia *Coronaviridae* es inexistente, ya que algunos estudios indican que la proteína N del SARS-CoV no parece ingresar al núcleo, lo que sugiere que las NLS están inactivas o son inaccesibles y que hay dominios adicionales que son responsables de retener la proteína N en el citoplasma [40]. A pesar de ello, es importante considerar que estos mecanismos no se han investigado específicamente en el SARS-CoV-2, y dada la evidencia de ello en otros virus de tipo ARN como el dengue y el VIH (Tabla 1), sería importante continuar la investigación.

La ivermectina actúa como un ionóforo y regula los canales de cloruro para generar apoptosis y muerte celular osmótica, un mecanismo ya descrito frente a células tumorales [67]. En este estudio planteamos una vía similar contra el SARS-CoV-2, ya que es un virus que tiene envoltura. Otros agentes ionóforos han demostrado actividad antiviral porque alteran directamente la cinética del flujo de protones en las partículas e impiden la acidificación endosomal, como en el caso del fármaco salinomicina contra la proteína M2 del virus de la gripe [68]. Para el SARS-CoV-2 proponemos una vía extracelular con una acción directa sobre la envoltura, con base en lo descrito por algunos investigadores [33,42,43].

Las helicasas son objetivos prometedores para los fármacos antivirales porque sus actividades enzimáticas son esenciales para la replicación, transcripción y traducción del genoma viral. Se ha informado de la existencia de numerosos y potentes inhibidores de helicasas codificadas por el virus del herpes simple, el virus de la hepatitis C, el virus de la encefalitis japonesa, el virus del Nilo Occidental, el virus del papiloma humano y, de manera muy interesante, por el SARS-CoV. Todas las helicasas comparten una función motora común impulsada por la hidrólisis del ATP, pero difieren exactamente en la forma en que el motor mueve la proteína y su carga en una cadena de ácido nucleico [69]. Debido a la evidencia, esta sería una de las vías más probables que emplearía la ivermectina.

La hipótesis nicotínica propone que el SARS-CoV-2 no solo utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para su ingreso a las células, sino otro receptor denominado α7-nAChR. La descripción y propuesta de otros receptores frente a la infección por SARS-COV-2 no es nueva. De hecho, la molécula CD147 presente en muchos tipos celulares también ha sido propuesta como una importante vía de entrada para el SARS-CoV-2 [70]. Por ello, las manifestaciones multisistémicas de SARS-CoV-2 podrían atribuirse a la presencia de más de un receptor, lo que explicaría las diferentes manifestaciones clínicas que ocasiona, además de las respiratorias.

De las publicaciones revisadas, solo se ha completado un estudio observacional [71] que pretende evaluar la eficacia de la ivermectina e hidroxicloroquina como terapia combinada con los antibióticos doxiciclina y azitromicina, y comparar el período de recuperación de estos dos fármacos aplicados como monoterapia central; sin embargo, todavía no ha publicado oficialmente sus resultados. Cabe destacar la importancia de aplicar estudios clínicos apropiados para demostrar la eficacia y la seguridad de la droga para el

tratamiento de COVID-19. Un ejemplo claro es el brote de Ébola de 2014, en el que unas 30 000 personas desarrollaron la enfermedad y se probaron numerosas terapias contra este virus, como la cloroquina, la hidroxicloroquina, el favipiravir, el brincidofovir, los anticuerpos monoclonales, el ARN antisentido y el plasma convaleciente, entre muchas otras [72], aunque no se ha llegado a una conclusión sobre su eficacia. Algunos de los estudios que se llevan a cabo son observacionales, mientras que la mayoría de ensayos clínicos son de intervención; sin embargo, cabe señalar que los ensayos con controles aleatorizados y doble ciego con criterios de exclusión claramente definidos y que evalúan una población lo más heterogénea posible son los que tienen menos riesgo de sesgo y proporcionan resultados válidos para la adopción de decisiones sobre el uso de la ivermectina.

Los hallazgos expuestos indican que la ivermectina tiene un potencial significativo frente a SARS-CoV-2. Sin embargo, la única evidencia disponible que demuestra la eficacia antiviral de este fármaco se ha descrito a nivel *in vitro*, y todavía no hay estudios clínicos concluidos que respalden su utilidad en el tratamiento de pacientes afectados por COVID-19. Hasta el 20 de junio de 2020 se dispone de 27 estudios que evalúan el uso de ivermectina para COVID-19 (https://clinicaltrials.gov/) [71], los cuales, sin duda, influirán en el manejo de esta nueva enfermedad.

CONCLUSIÓN

El desarrollo de nuevos fármacos frente a SARS-CoV-2 es apremiante durante el desarrollo de la actual pandemia. Se han propuesto alternativas paralelas que emplean medicamentos ya disponibles para fines similares. La presente revisión sistemática demuestra que existe el fundamento necesario para motivar la investigación y proponer ensayos clínicos que permitan usar la ivermectina frente a SARS-CoV-2. Así mismo, se han detallado los mecanismos de acción más probables del fármaco frente al virus.

Contribuciones de autoría: Todos los autores participaron por igual en la interpretación de la evidencia encontrada, la revisión crítica y la aprobaron la versión final del manuscrito.

Fuente de financiamiento: El artículo fue financiado por los autores.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laing R, Gillan V, Devaney E. Ivermectin – old drug, new tricks?. Trends Parasitol. 2017; 33(6): 463-72.
2. Ashour DS. Ivermectin: from theory to clinical application. Int J Antimicrob Agents. 2019; 54(2): 134-42.
3. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Ivermectin. En: National Institutes of Health, editor. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548921/
4. Yates DM, Portillo V, Wolstenholme AJ. The avermectin receptors of Haemonchus contortus and Caenorhabditis elegans. Int J Parasitol. 2003; 33(11): 1183-93.
5. Wolstenholme AJ, Rogers AT. Glutamate-gated chloride channels and the mode of action of the avermectin/milbemycin anthelmintics. Parasitology. 2006; 131(Suppl. 1): S85.
6. Yin J, Park G, Lee JE, Choi EY, Park JY, Kim T-H, et al. DEAD-box RNA helicase DDX23 modulates glioma malignancy via elevating miR-21 biogenesis. Brain. 2015; 138(9): 2553-70.
7. Song JL, Nigam P, Tektas SS, Selva E. MicroRNA regulation of Wnt signaling pathways in development and disease. Cell Signal. 2015; 27(7): 1380-91.
8. Yu Y, Kanwar SS, Patel BB, Oh P-S, Nautiyal J, Sarkar FH, et al. MicroRNA-21 induces stemness by downregulating transforming growth factor beta receptor 2 (TGF-R2) in colon cancer cells. Carcinogenesis. 2012; 33(1): 68-76.
9. Ashraf S, Prichard R. Ivermectin exhibits potent anti-mitotic activity. Vet Parasitol. 2016; 226: 1-4.
10. Crump A. Ivermectin: enigmatic multifaceted 'wonder' drug continues to surprise and exceed expectations. J Antibiot (Tokyo). 2017; 70(5): 495-505.
11. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. Pharmacotherapy. 2020; 40(5): 416-37.
12. Tricco AC, Antony J, Zarin W, Strifler L, Ghassemi M, Ivory J, et al. A scoping review of rapid review methods. BMC Med. 2015; 13(1): 224.
13. Mastrangelo E, Pezzullo M, De Burghgraeve T, Kaptein S, Pastorino B, Dallmeier K, et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. J Antimicrob Chemother. 2012; 67(8): 1884-94.
14. Tay MYF, Fraser JE, Chan WKK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1–4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. Antiviral Res. 2013; 99(3): 301-6.
15. Sharun K, Dhama K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Singh BR, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020; 19(1): 23.
16. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. Biochem J. 2012; 443(3): 851-6.
17. Lv C, Liu W, Wang B, Dang R, Qiu L, Ren J, et al. Ivermectin inhibits DNA polymerase UL42 of pseudorabies virus entrance into the nucleus and proliferation of the virus in vitro and vivo. Antiviral Res. 2018; 159: 55-62.
18. Raza S, Shahin F, Zhai W, Li H, Alvisi G, Yang K, et al. Ivermectin inhibits Bovine Herpesvirus 1 DNA polymerase nuclear import and interferes with viral replication. Microorganisms. 2020; 8(3): 409.
19. Nguyen KY, Sakuna K, Kinobe R, Owens L. Ivermectin blocks the nuclear location signal of parvoviruses in crayfish, Cherax quadricarinatus. Aquaculture. 2014; 420(421): 288-94.
20. Azeem S, Ashraf M, Rasheed MA, Anjum AA, Hameed R. Evaluation of cytotoxicity and antiviral activity of ivermectin against Newcastle disease virus. Pak J Pharm Sci. 2015; 28(2): 597-602.
21. University Mahidol. A phase II/III, randomized, placebo controlled trial of efficacy and safety of ivermectin in children and adult patients

with dengue infection [Internet]. National Library of Medicine. 2014. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02045069
22. Kumar R, Gupta N, Kodan P, Mittal A, Soneja M, Wig N. Battling COVID-19: using old weapons for a new enemy. Trop Dis Travel Med Vaccines. 2020; 6(1): 6.
23. Yamasmith E, Avirutnan P, Mairiang D, Tanrumluk S, Suputtamongkol Y, Saleh-arong FA, et al. Efficacy and safety of ivermectin against dengue infection: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Internet]. En: He 34th Annual Meeting the Royal College of Physicians of Thailand Internal Medicine and One Health, Chonburi, Thailand. 2018. Disponible en: http://www.rcpt.org/abstractdb/media/abstract/CON2018/Best%20Resident27/BRA_77_Eakkawit.pdf
24. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β1 heterodimer. Antiviral Res. 2020; 177: 104760.
25. Tay MYF, Fraser JE, Chan WKK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1–4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. Antiviral Res. 2013; 99(3): 301-6.
26. Götz V, Magar L, Dornfeld D, Giese S, Pohlmann A, Höper D, et al. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. Sci Rep. 2016; 6(1): 23138.
27. Lundberg L, Pinkham C, Baer A, Amaya M, Narayanan A, Wagstaff KM, et al. Nuclear import and export inhibitors alter capsid protein distribution in mammalian cells and reduce Venezuelan Equine Encephalitis Virus replication. Antiviral Res. 2013; 100(3): 662-72.
28. Słońska A, Cymerys J, Skwarska J, Golke A, Bańbura MW. Influence of importin α/β and exportin 1 on equine herpesvirus type 1 (EHV-1) replication in primary murine neurons. Pol J Vet Sci. 2013; 16(4): 749-51.
29. Bennett SM, Zhao L, Bosard C, Imperiale MJ. Role of a nuclear localization signal on the minor capsid Proteins VP2 and VP3 in BKPyV nuclear entry. Virology. 2015; 474: 110-6.
30. Atkinson SC, Audsley MD, Lieu KG, Marsh GA, Thomas DR, Heaton SM, et al. Recognition by host nuclear transport proteins drives disorder-to-order transition in Hendra virus V. Sci Rep. 2018; 8(1): 358.
31. Wang X, Lv C, Ji X, Wang B, Qiu L, Yang Z. Ivermectin treatment inhibits the replication of Porcine circovirus 2 (PCV2) in vitro and mitigates the impact of viral infection in piglets. Virus Res. 2019; 263: 80-6.
32. Varghese FS, Kaukinen P, Gläsker S, Bespalov M, Hanski L, Wennerberg K, et al. Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. Antiviral Res. 2016; 126: 117-24.
33. Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2020; 393(7): 1153-6.
34. Nguyen C, Burton T, Kuklinski W, Gray M, Foy B. Ivermectin for the Control of West Nile Virus Transmission. Eur J Mol Clin Med. 2015; 2(4–5): 127.
35. Lee YJ, Lee C. Ivermectin inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus in cultured porcine alveolar macrophages. Arch Virol. 2016; 161(2): 257-68.
36. Wurm T, Chen H, Hodgson T, Britton P, Brooks G, Hiscox JA. Localization to the Nucleolus Is a Common Feature of Coronavirus Nucleoproteins, and the Protein May Disrupt Host Cell Division. J Virol. 2001; 75(19): 9345-56.
37. Wulan WN, Heydet D, Walker EJ, Gahan ME, Ghildyal R. Nucleocytoplasmic transport of nucleocapsid proteins of enveloped RNA viruses. Front Microbiol. 2015; 6.
38. Surjit M, Lal SK. The nucleocapsid protein of the SARS Coronavirus: structure, function and therapeutic potential. En: Molecular Biology of the SARS-Coronavirus [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 129–51.
39. Timani KA, Liao Q, Ye L, Zeng Y, Liu J, Zheng Y, et al. Nuclear/nucleolar localization properties of C-terminal nucleocapsid protein of SARS coronavirus. Virus Res. 2005; 114(1-2): 23-34.
40. Rowland RRR, Chauhan V, Fang Y, Pekosz A, Kerrigan M, Burton MD. Intracellular localization of the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus nucleocapsid protein: absence of nucleolar accumulation during infection and after expression as a recombinant protein in vero cells. J Virol. 2005; 79(17): 11507-12.
41. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020; 178: 104787.
42. Sandler ZJ, Vu MN, Menachery VD, Mounce BC. Novel ionophores active against La Crosse virus identified through rapid antiviral screening. bioRxiv. 2020.
43. Klotz U, Ogbuokiri JE, Okonkwo PO. Ivermectin binds avidly to plasma proteins. Eur J Clin Pharmacol. 1990; 39(6): 607-8.
44. Velthuis AJW, Van den Worm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, Van Hemert MJ. Zn2+ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathog. 2010; 6(11): e1001176.
45. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. Gene Reports. 2020; 19: 100682.
46. Adedeji AO, Sarafianos SG. Antiviral drugs specific for coronaviruses in preclinical development. Curr Opin Virol. 2014; 8: 45-53.
47. Mirza MU, Froeyen M. Structural elucidation of SARS-CoV-2 vital proteins: computational methods reveal potential drug candidates against main protease, Nsp12 polymerase and Nsp13 helicase. J Pharm Anal. 2020.
48. Khater S, Das G. Repurposing ivermectin to inhibit the activity of SARS CoV2 helicase: possible implications for COVID 19 therapeutics. OSF Prepr. 2020.
49. Changeux J-P, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. Comptes Rendus Biol. 2020; 343(1): 33-9.
50. Russo P, Bonassi S, Giacconi R, Malavolta M, Tomino C, Maggi F. COVID-19 and Smoking. Is Nicotine the Hidden Link?. Eur Respir J. 2020.
51. Ulloa L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway. Nat Rev Drug Discov. 2005; 4(8): 673-84.
52. Farsalinos K, Niaura R, Le Houezec J, Barbouni A, Tsatsakis A, Kouretas D, et al. Editorial: Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system. Toxicol Reports. 2020; 7: 658-63.
53. García-Hernández M, Guerrero-Ramírez G, Castro-Corona MA, Medina-de-la-Garza CE. Inmunomoduladores como terapia adyuvante en la enfermedad infecciosa. Med Univ. 2009; 11(45): 247-59.
54. Blakley BR, Rousseaux CG. Effect of ivermectin on the immune response in mice. Am J Vet Res. 1991; 52(4): 593-5.
55. Zheng HJ, Piessens WF, Tao ZH, Cheng WF, Wang SH, Cheng SH, et al. Efficacy of ivermectin for control of microfilaremia recurring after treatment with diethylcarbamazine. I. Clinical and parasitologic observations. Am J Trop Med Hyg. 1991; 45(2): 168-74.
56. Alvinerie M, Escudero E, Sutra JF, Eeckhoutte C, Galtier P. The pharmacokinetics of moxidectin after oral and subcutaneous administration to sheep. Vet Res. 1998; 29(2): 113-8.
57. González Canga A, Sahagún Prieto AM, Diez Liébana MJ, Fernández Martínez N, Sierra Vega M, García Vieitez JJ. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans: a mini-review. AAPS J. 2008; 10(1): 42-6.
58. Okonkwo PO, Ogbuokiri JE, Ofoegbu E, Klotz U. Protein binding and ivermectin estimations in patients with onchocerciasis. Clin

Pharmacol Ther. 1993; 53(4): 426-30.
59. Whitworth JAG, Hay CRM, McNicholas AM, Morgan D, Maude GH, Taylor DW. Coagulation abnormalities and ivermectin. Ann Trop Med Parasitol. 1992; 86(3): 301-5.
60. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. J Antibiot (Tokyo). 2020.
61. Croci R, Bottaro E, Chan KWK, Watanabe S, Pezzullo M, Mastrangelo E, et al. liposomal systems as nanocarriers for the antiviral agent ivermectin. Int J Biomater. 2016; 2016: 1-15.
62. Rueda A. Fármacos para COVID-19 sin respaldo calan hondo en Latinoamérica [Internet]. SciDev.Net. 2020. Disponible en: https://bit.ly/2zydu1K
63. Parisi K. Perú da impulso a hidroxicloroquina e ivermectina como tratamiento para COVID-19. Cable News Network CNN. 2020.
64. Podcast RPP. Coronavirus en Perú: Experiencia médica funcionó en pacientes peruanos [Audiogalería] [Internet]. RPP. 2020. Disponible en: https://bit.ly/3dUwSUO
65. Gestión R. Hospital de San Juan de Lurigancho elabora Ivermectina para tratamiento a pacientes COVID-19 [Internet]. Gestión Perú. 2020. Disponible en: https://bit.ly/2BjWOMA
66. Solomon S. FDA Letter to Stakeholders: do not use ivermectin intended for animals as treatment for COVID-19 in Humans. FDA's Center for Veterinary Medicine. 2020.
67. Juarez M, Schcolnik-Cabrera A, Dueñas-Gonzalez A. The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. Am J Cancer Res. 2018; 8(2): 317-31.
68. Jang Y, Shin JS, Yoon Y-S, Go YY, Lee HW, Kwon OS, et al. Salinomycin inhibits Influenza Virus infection by disrupting endosomal acidification and viral matrix protein 2 function. J Virol. 2018; 92(24).
69. Frick D, Lam A. understanding helicases as a means of virus control. Curr Pharm Des. 2006; 12(11): 1315-38.
70. Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a Target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement. Stem Cell Rev Reports. 2020; 16(3): 434-40.
71. ClinicalTrials.gov. Ivermectin and COVID-19 [Internet]. National Library of Medicine. 2020. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ivermectin&cond=Covid-19
72. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. Turkish J Med Sci. 2020; 50(Suppl. 1): 611-9.

Correspondencia:
Jorge Arturo Vega-Fernández
Dirección: Av. Paul Harris N°653. La Victoria. Chiclayo, Lambayeque.
Teléfono: 972968376
Correo electrónico: jarturo.vegaf@gmail.com

Recibido: 01 de julio de 2020
Evaluado: 16 de octubre de 2020
Aprobado: 04 de noviembre de 2020

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú. Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ORCID iDs
Jorge Arturo Vega-Fernández https://orcid.org/0000-0003-0073-033X
Danny Omar Suclupe-Campos https://orcid.org/0000-0003-4930-3689
Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa https://orcid.org/0000-0003-1943-5613

Presencia de SARS-COV-2 en semen de hombres con COVID-19: revisión sistemática

G. Zulema Zeñas* [1,a]

RESUMEN

La pandemia de la COVID-19 ha causado un impacto aún desconocido en la salud reproductiva masculina. Por ello, el objetivo de esta revisión fue recolectar evidencia para descubrir si el agente causante de la COVID-19 puede encontrarse en el semen. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, BVS y Google Scholar, e incluyó los artículos que mostraban los resultados del análisis de semen realizado para encontrar el virus SARS-CoV-2 en hombres diagnosticados con COVID-19. Once estudios fueron seleccionados para esta revisión que aportaron 296 muestras. De ellas, solo el 2,70 % fueron positivas. Además, se encontraron resultados mixtos respecto a la morfología de los espermatozoides, y también pacientes con azoospermia u oligospermia. Este último hallazgo podría ser consecuencia del elevado número de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) que existen en los testículos, lo que hace a estos órganos un blanco del virus SARS-CoV-2. Se concluye que debido al limitado número de estudios y muestras aún no es posible responder la pregunta de estudio planteada.

Palabras clave: Semen; Infecciones por Coronavirus, Análisis de Semen (Fuente: DeCS BIREME).

Presence of SARS-CoV-2 in semen of men with COVID-19: a systematic review

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has caused an unknown impact on the male reproductive health. Therefore, this article aimed to collect evidence to discover if the causative agent of COVID-19 is found in semen. A search was carried out in the PubMed, BVS and Google Scholar databases. Articles with results of semen analyses to determine the presence of SARS-CoV-2 in men diagnosed with COVID-19 were considered. Eleven studies with a total of 296 samples were collected in this review, out of which only 2.70 % showed positive results. In addition, mixed results regarding the morphology of the spermatozoa, as well as patients with azoospermia or oligospermia, were reported. The latter could be a consequence of the high levels of the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in the testes, making them a target organ for SARS-CoV-2. It is concluded that, due to the limited number of studies and samples, it is still not possible to answer this study question.

Keywords: Semen; Coronavirus infections; Semen analysis (Source: MeSH NLM).

1 Universidad Ricardo Palma, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.
a Estudiante de Medicina.
*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

La pandemia del COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 ha tenido repercusión en todo el mundo, por lo que se trata de mitigarla con gran ahínco [1]. A pesar de todos los esfuerzos, este virus ha causado un impacto aún inmensurable en la salud reproductiva masculina. Aunque el SARS-CoV-2 se transmite sobre todo mediante el contacto directo y a través de gotículas respiratorias que poseen un diámetro de 5 a 10 micrómetros [2-4], el virus se ha detectado también en muestras de sangre, esputo, orina, líquido de lavado broncoalveolar e hisopos anales y nasales [5,6], lo que podría sugerir que existen otras vías de infección. El SARS-CoV-2 es similar en estructura del genoma, transmisión y patogenia, al SARS-CoV [7], el cual, según el estudio de Xu et al.[8], causó orquitis y afectó significativamente los testículos en un grupo de pacientes.

Debido a que los hombres son el grupo en que el virus muestra una mayor incidencia y letalidad [9,10], probablemente debido a factores como la alta expresión de los receptores de coronavirus, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) y las hormonas sexuales [11], surge la interrogante de si es posible encontrar el SARS-CoV-2 en el semen, como en el caso de otros virus como zika, paperas, citomegalovirus y ébola [12-14], los cuales pueden atravesar la barrera hemato-testicular y provocar una respuesta inmunitaria dentro del testículo [15]. Por ello el objetivo de este artículo fue recopilar los resultados de estudios acerca de la presencia de SARS-CoV-2 en el semen humano.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La revisión fue efectuada utilizando la metodología de revisión sistemática [16]. Los artículos relacionados con el COVID-19 y el semen humano se buscaron en las bases de datos BVS, PubMed y Google Scholar. En las dos primeras, la pesquisa electrónica se realizó mediante distintos términos de búsqueda; y en Google Scholar, se empleó una combinación de palabras clave relacionadas.

Los criterios de inclusión aplicados fueron los siguientes: artículos en idiomas inglés o español que incluyeran el texto completo y que contengan resultados de análisis de semen humano en el que investigaron la presencia de SARS-CoV-2 en hombres diagnosticados con COVID-19. Se excluyeron las cartas al editor y los estudios realizados en animales.

RESULTADOS

Al tratarse de un tema novedoso fueron pocos los artículos encontrados acerca del SARS-CoV-2 y que además abordaran el análisis de semen humano o la salud reproductiva masculina.

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo según el modelo PRISMA [17], que muestra el proceso de selección de artículos.

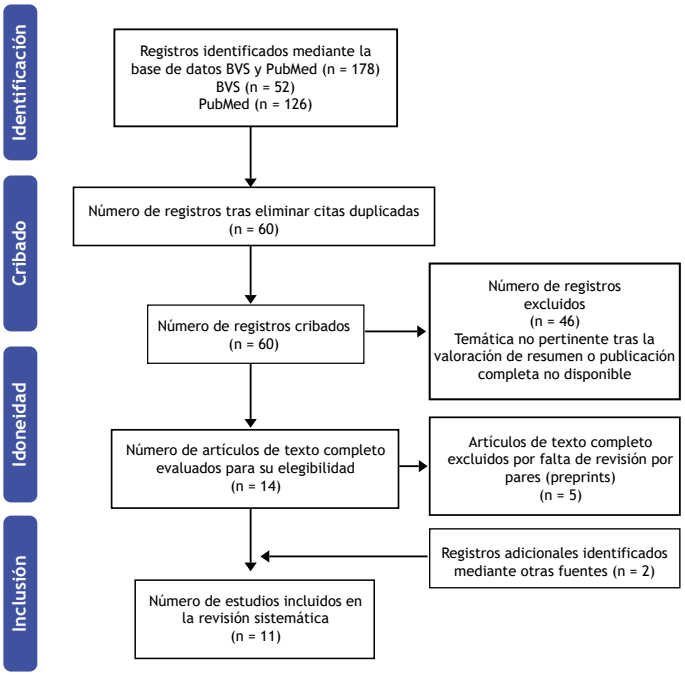


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra el proceso de selección de artículos

Al momento de la revisión, existían once estudios [18-28]: ocho de cohorte, uno observacional, un reporte de caso y un estudio piloto (Tabla 1), que reportan la evaluación del semen de hombres infectados con SARS-CoV-2. En total, 296 muestras fueron recolectadas en conjunto, tomadas desde el día 1 hasta 112 días después de que el paciente mostró un resultado positivo a una prueba RT-PCR nasofaríngea para SARS-CoV-2 (Figura 2), y todas, excepto ocho, fueron negativas para la presencia del virus [2].

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión

Autor	Tipo de estudio	País	N.º de muestras recolectadas	Tiempo de recolección de semen (en días)	Media de edad (Min-Máx)	Resultado de RT-PCR	
						Positivo	Negativo
Kayaaslan et al.	Cohorte	Turquía	16	0-7	33,5 (18-64)	16	0
Pan et al.	Observacional	China	34	29-36	37 (18-57)	34	0
Holtmann et al.	Cohorte	Alemania	20	8-54	42,2	20	0
Li et al.	Cohorte	China	38	NE	NE	32	6
Paoli et al.	Reporte de caso	Italia	1	8	38	1	0
Temiz et al.	Piloto	Turquía	20	5	37,21 ± 8,59	20	0
Guo et al.	Cohorte	China	21	32	41 (20-62)	21	0
Burke et al.	Cohorte	Estados Unidos	18	1-28	32 (24-57)	18	0
Machado et al.	Cohorte	Estados Unidos	15	14	23,26 (19-43)	14	1
Gacci et al.	Cohorte	Italia	43	1-112	18-65	40	1
Ruan et al.	Cohorte	China	70	3-65	31 (21-49)	70	0

NE: no especificado

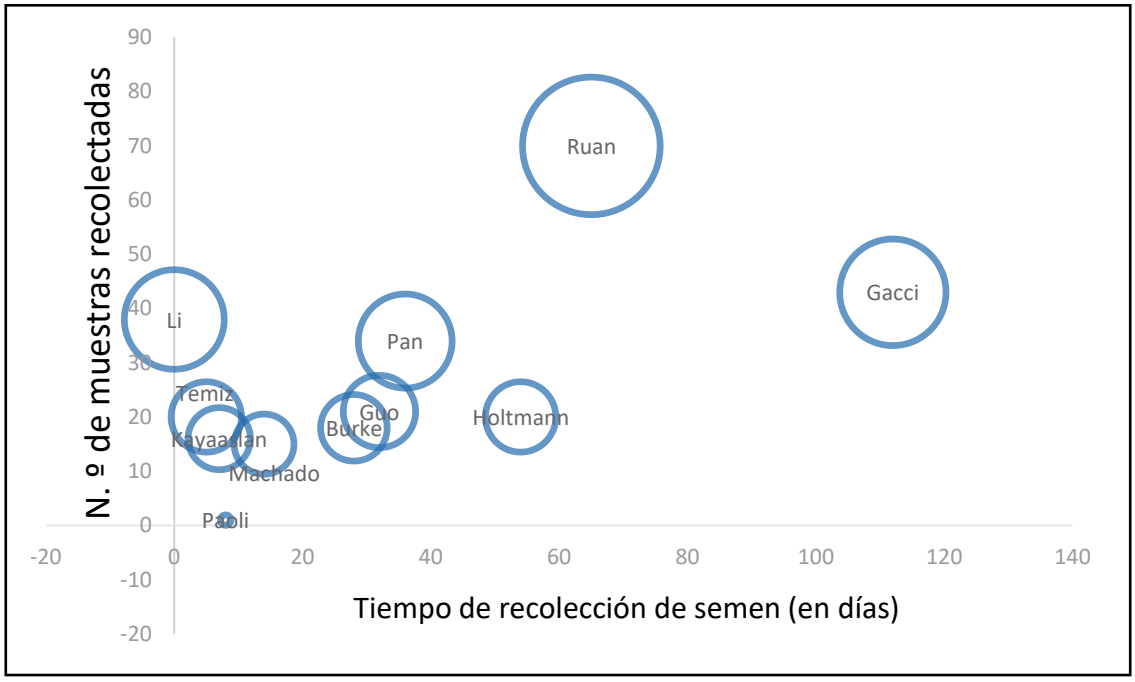


Figura 2. Diagrama de dispersión del número de muestras recolectadas y el tiempo de recolección de semen. El tamaño de cada punto de datos indica el tamaño de muestra correspondiente

El 36,36 % de los estudios (n = 4) se realizaron en China; el 18,18 % (n = 2), en Estados Unidos; otro 18,18 % (n = 2), en Turquía; 9,09 % (n = 1), en Alemania; y finalmente 18,18% (n = 2), en Italia.

En la investigación de Kayaaslan B et al. (2020) [18] se analizó el semen de 16 pacientes de 33,5 años, en promedio, hospitalizados con infección confirmada por SARS-COV-2, que carecían de antecedentes o síntomas de enfermedad urogenital, así como de síntomas respiratorios (a excepción de uno). Todas las muestras de semen fueron tomadas mientras los pacientes se encontraban en la etapa aguda de la infección y resultaron negativas para la PCR del SARS-CoV-2.

Pan et al. (2020) [19] realizaron una prueba con qRT-PCR, en búsqueda del virus SARS-CoV-2, al semen de 34 varones de entre 18 y 57 años. Las pruebas se llevaron a cabo de 29 a 36 días después dar positivo al virus con un análisis de frotis faríngeo. Todos los resultados fueron negativos.

En una serie de casos, Holtmann et al. (2020) [20] describieron el análisis del semen de 34 varones con una edad promedio de 42,2 años, que fueron calificados como pacientes en convalecencia (pacientes infectados por SARS-CoV-2 confirmado mediante la prueba RT-PCR o anticuerpos), grupo control negativo (conformado por 14 varones) y pacientes con infección aguda. En este estudio, el tiempo promedio de obtención de una muestra de semen tras la finalización de los síntomas fue de 32,7 días, y no se detectó SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en el semen de hombres convalecientes y con infección aguda.

Li et al. (2020) [21] informaron acerca de 38 participantes que proporcionaron una muestra de semen para ser analizada. Del total de participantes, 23 habían logrado la recuperación clínica y 15 se encontraban en la etapa aguda de la infección. Los resultados de las pruebas de semen mostraron que seis pacientes obtuvieron resultados positivos para el SARS-CoV-2, cuatro de ellos se hallaban en la etapa aguda de la infección y dos estaban recuperándose. Paoli et al. (2020) [22] informaron el caso de un varón de 31 años con fiebre, anosmia, mialgia y ageusia que fue evaluado y tuvo un resultado y positivo para SARS-CoV-2 a través de un frotis faríngeo. El hombre proporcionó muestras de semen y orina ocho días después, en las que se midió la presencia de ARN viral mediante un sistema de RT-PCR, con un resultado negativo.

De igual manera, la investigación de Temiz et al. (2020) [23] evaluó las muestras de semen de 30 hombres catalogados en 3 grupos (una decena por cada grupo): pacientes con COVID-19 antes del tratamiento, pacientes confirmados de COVID-19 después del tratamiento y un grupo de controles. Los resultados describieron una disminución significativa en el porcentaje de morfología normal, así como la ausencia de ARN de SARS-CoV-2 en el análisis de semen de los pacientes del primer y segundo grupos.

El estudio de Guo et al. (2020) [24] incluyó 23 hombres con resultados positivos para el SARS-CoV-2, mediante amplificación qRT-PCR en muestras de frotis faríngeo, pero solo se obtuvieron 21 muestras de semen: en ninguna de ellas encontraron SARS-CoV-2 después de una mediana de 32 días, desde la confirmación del diagnóstico, lo que interpretaron como una baja posibilidad de transmisión sexual a través del semen, alrededor de un mes después de la primera detección. Cabe resaltar que, en todas las muestras de semen analizadas en este estudio, el recuento total de espermatozoides, el recuento total de espermatozoides móviles y la distribución de la morfología de los espermatozoides estaban dentro de los rangos normales.

Recientemente, Burke et al. (2021) [25] informaron los resultados negativos del análisis de semen de 18 pacientes que se sometieron a extracción de ARN viral y procesados mediante RT-PCR para detectar el SARS-CoV-2. Concluyeron que el virus se encuentra ausente en el semen durante la fase aguda o la convalecencia de la COVID-19.

Por otro lado, Machado et al. (2021) [26] incluyeron a 15 pacientes diagnosticados con un hisopado nasal positivo para SARS-CoV-2. Luego, recuperaron una muestra de semen después de una ducha (con la finalidad de evitar la contaminación cruzada) y se analizó el ARN viral en el semen. Las muestras se analizaron con RT-PCR para detectar el ARN viral y se volvieron a analizar 24 horas después de la primera prueba. El ARN viral del SARS-CoV-2 estuvo presente en un paciente. Los investigadores concluyeron que es posible aislar el virus del semen humano y alertaron sobre una posible nueva forma de transmisión de la enfermedad.

La investigación de Ruan et al. (2020) [28] describió el análisis del semen de 74 pacientes con COVID-19 ya recuperados, con una mediana de edad de 31 años. El intervalo medio entre la recolección de muestras de semen y la última prueba de RT-PCR con hisopo faríngeo positivo fue de 80 días y no se detectó SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en ninguna de las 70 muestras. Los resultados describen que la concentración de esperma mostraba una tendencia decreciente con la severidad de la enfermedad, así como el hallazgo de que los pacientes con un tiempo de recuperación mayor a 90 días tuvieron un recuento total de espermatozoides significativamente menor, en comparación con los pacientes con un tiempo de recuperación más corto.

Finalmente, Gacci et al. (2021) [27] reportaron los resultados de 43 pacientes varones infectados por COVID-19. Doce de ellos no fueron hospitalizados, 26 ingresaron a la Unidad de Medicina Interna y 5 ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). El ARN del SARS-COV-2 fue encontrado en la

muestra de un paciente, quien había sido ingresado a la UCI durante la infección por COVID-19 y cuya pareja (a pesar de haber tenido sexo oral, vaginal y anal sin protección con el infectado) tuvo resultados negativos en hisopados faríngeos, vaginales y rectales. El análisis de semen demostró que ocho varones eran azoospérmicos y tres, oligospérmicos. Además, los resultados revelaron que el estado de azoospermia estaba altamente relacionado con la severidad de la enfermedad. El análisis también detectó la presencia de leucocitos en el semen del 37,2 % de los pacientes, y que el 76,7 % mostraban niveles patológicos de IL-8.

DISCUSIÓN

En este artículo se ha revisado la presencia de SARS-CoV-2 en el semen de hombres diagnosticados con COVID-19. De los once estudios seleccionados, solo el 27,27 % de ellos reportaron, al menos, un resultado positivo [21,26,28], y del total de muestras recolectadas en combinación, tan solo en 8 (2,70 %) se detectó la presencia del ARN viral con la prueba RT-PCR, lo que sugiere una posibilidad extremadamente baja de encontrar SARS-CoV-2 en el semen.

Por otro lado, también es importante resaltar los resultados mixtos de la morfología de los espermatozoides. Mientras que el estudio de Guo et al. [21] mostró que la morfología y el recuento total de espermatozoides de hombres diagnosticados con COVID-19 estaban dentro de los rangos normales, otros trabajos revelaban anormalidades en el recuento total, morfología y concentración de espermatozoides [23,24,27,28]. Referente a ello, Ruan et al. [27] describieron una relación de estos cambios en la concentración de esperma y recuento total de espermatozoides con la severidad y el tiempo de recuperación del paciente. De igual forma, Gacci et al. reportaron pacientes azoospérmicos y oligoespérmicos y, además, informaron que la condición de azoospermia estaba altamente relacionada con la severidad de la enfermedad [28].

Esta revisión muestra que existe una mínima presencia de SARS-CoV-2 en el semen, al igual que Gonzalez et al. [29], quienes han tratado de dilucidar si es posible o no encontrar el ARN del virus en el semen de hombres infectados. Aún son pocas las muestras estudiadas para considerar que estos datos son concluyentes y la cantidad de investigaciones que incluyeron participantes en la etapa aguda de infección es baja [18,20,21,25]. Todo ello representa una limitación importante, ya que se considera la etapa aguda de la enfermedad como el periodo de mayor transmisibilidad viral y, por ende, el momento preciso para detectar el virus. Por otro lado, Gacci et al. [27] muestran evidencia que podría esclarecer la pregunta de si es posible la trasmisión sexual del COVID-19: en sus resultados, un hombre cuya muestra de semen fue positiva no infectó a su pareja a pesar de haber mantenido relaciones sexuales sin protección.

Ante estos hallazgos, surge la pregunta acerca de cuáles son los tejidos y células del aparato reproductor masculino involucrados. Los testículos (células de Leydig, los espermatozoides o las células de Sertoli), glándulas accesorias y el tracto urinario son los principales candidatos [29]. Se sabe que los receptores ECA2 facilitan la entrada y replicación celular del SARS-CoV-2, lo que sugiere que las células con gran número de estos receptores son las más vulnerables a la infección por COVID-19 [30-32]. En los testículos, las células de Sertoli tienen el nivel de expresión de ECA2 más alto [33-34]. Respecto al número de espermatozoides de los hombres infectados por COVID-19, la investigación de Moghimi et al. demostró que la infección del virus SARS-CoV-2 provoca una interrupción de la espermatogénesis mediante la vía del estrés oxidativo y luego induce la apoptosis. Shen at al. observaron altos niveles de expresión del receptor ECA2 en testículos de pacientes infértiles en comparación con hombres normales, lo que sugiere que el virus SARS-CoV-2 puede causar trastornos reproductivos a través de la activación anormal de la vía ECA2 [35,36].

Para evaluar la presencia de SARS-CoV-2 en el semen y descartar a la COVID-19 como una enfermedad de transmisión sexual, es necesario investigar a los pacientes durante la fase aguda de la infección y hacer un seguimiento a largo plazo de los hombres que tuvieron de un tiempo de recuperación prolongado. Así mismo, es indispensable seguir investigando para determinar una potencial asociación del deterioro de la calidad del esperma e infertilidad con la infección con el SARS-CoV-2.

CONCLUSIONES

Diversas investigaciones reportan la ausencia de SARS-CoV-2 en el semen humano y otros pocos, su presencia. Aunque existe evidencia que podría descartar al COVID-19 como una enfermedad de transmisión sexual, aún hacen falta investigaciones. Finalmente, algunos estudios revelan un efecto negativo de la COVID-19 en la salud sexual masculina, cuyos alcances es necesario investigar, ya que entender el mecanismo del virus ayudará a determinar posibles nuevas medidas preventivas.

Contribuciones de los autores: La autora participó de la génesis de la idea, diseño del proyecto, desarrollo, recolección e interpretación de datos, análisis de los resultados y preparación del manuscrito.

Fuentes de financiamiento: El artículo ha sido financiado por la autora.

Conflicto de intereses: La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 1 [Internet]. WHO; 2020. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/330760
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020; 382(13): 1199-207.
3. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, et al. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(9): 245-6.
4. Organización Mundial de la Salud. Vías de transmisión del virus de la COVID-19: repercusiones para las recomendaciones relativas a las precauciones en materia de prevención y control de las infecciones [Internet]. OMS; 2020. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations
5. Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, Chen D, Lei Z, et al. SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens. J Med Virol. 2020; 92(9): 1676-80.
6. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA. 2020; 323(18): 1843-4.
7. Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. Rev Med Virol. 2020; 30(3): e2106.
8. Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). Biol Reprod. 2006; 74(2): 410-6.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382(18): 1708-20.
10. Mangia C, Russo A, Civitelli S, Gianicolo EAL. Sex/gender differences in COVID-19 lethality: what the data say, and do not say. Epidemiol Prev. 2020; 44(5-6 Suppl 2): 400-6.
11. Bwire GM. Coronavirus: Why men are more vulnerable to Covid-19 than women?. SN Compr Clin Med. 2020; 1-3.
12. Salam AP, Horby PW. The breadth of viruses in human semen. Emerg Infect Dis. 2017; 23(11): 1922-4.
13. Mansuy JM, Suberbielle E, Chapuy-Regaud S, Mengelle C, Bujan L, Marchou B, et al. Zika virus in semen and spermatozoa. Lancet Infect Dis. 2016; 16(10): 1106-7.
14. Brainard J, Pond K, Hooper L, Edmunds K, Hunter P. Presence and persistence of Ebola or Marburg virus in patients and survivors: A rapid systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2016; 10(2): e0004475.
15. Zhao S, Zhu W, Xue S, Han D. Testicular defense systems: immune privilege and innate immunity. Cell Mol Immunol. 2014; 11(5): 428-37.
16. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. BMC Med Res Methodol. 2018; 18(1): 143.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009; 6(7): e1000097.
18. Kayaaslan B, Korukluoglu G, Hasanoglu I, Kalem AK, Eser F, Akinci E, et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen of patients in the acute stage of COVID-19 infection. Urol Int. 2020; 104(9-10): 678-83.
19. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. Fertil Steril. 2020; 113(6): 1135-9.
20. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. Fertil Steril. 2020; 114(2): 233-8.
21. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with Coronavirus disease 2019. JAMA Netw Open. 2020; 3(5): e208292.
22. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, Basilico F, Mazzuti L, Turriziani O, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. J Endocrinol Invest. 2020; 43(12): 1819-22.
23. Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I, Yazar RO, Celik C, Kucuk SH, et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. Andrologia. 2021; 53(2): e13912.
24. Guo L, Zhao S, Li W, Wang Y, Li L, Jiang S, et al. Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. Andrology. 2021; 9(1): 42-7.
25. Burke CA, Skytte AB, Kasiri S, Howell D, Patel ZP, Trolice MP, et al. A cohort study of men infected with COVID-19 for presence of SARS-CoV-2 virus in their semen. J Assist Reprod Genet. 2021; 38(4): 785-9.
26. Machado B, Barra GB, Scherzer N, Massey J, Luz HDS, Jacomo RH, et al. Presence of SARS-CoV-2 RNA in semen-cohort study in the United States COVID-19 positive patients. Infect Dis Rep. 2021; 13(1): 96-101.
27. Gacci M, Coppi M, Baldi E, Sebastianelli A, Zaccaro C, Morselli S, et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. Hum Reprod. 2021; 36(6): 1520-9.
28. Ruan Y, Hu B, Liu Z, Liu K, Jiang H, Li H, et al. No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: A perspective and urogenital evaluation. Andrology. 2021; 9(1): 99-106.
29. Gonzalez DC, Khodamoradi K, Pai R, Guarch K, Connelly ZM, Ibrahim E, et al. A systematic review on the investigation of SARS-CoV-2 in semen. Res Rep Urol. 2020; 12: 615-21.
30. Massarotti C, Garolla A, Maccarini E, Scaruffi P, Stigliani S, Anserini P, et al. SARS-CoV-2 in the semen: Where does it come from?. Andrology. 2021; 9(1): 39-41.
31. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. EMBO J. 2020; 39(10): e105114.
32. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. J Med Virol. 2020; 92(7): 726-30.
33. Fu J, Zhou B, Zhang L, Balaji KS, Wei C, Liu X, et al. Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. Mol Biol Rep. 2020; 1-10.
34. Liu X, Chen Y, Tang W, Zhang L, Chen W, Yan Z, et al. Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes. Sci China Life Sci. 2020; 63(7): 1006-15.
35. Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. J Cell Mol Med. 2020; 24(16): 9472-7.
36. Moghimi N, Farsani BE, Ghadipasha M, Mahmoudiasl GR, Piryaei A, Aliaghaei A, et al. COVID-19 disrupts spermatogenesis through the oxidative stress pathway following induction of apoptosis. Apoptosis. 2021; 1-16.

Correspondencia:
G. Zulema Zeñas
Dirección: Av. Oscar R.Benavides 3008, Block E Dpto 101 Etapa III, Cercado de Lima. Lima, Perú.
Teléfono: 979 362 373
Correo electrónico: 201411910@urp.edu.pe

Recibido: 31 de marzo de 2021
Evaluado: 23 de abril de 2021
Aprobado: 07 de julio de 2021

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú. Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ORCID iDs
G. Zulema Zeñas https://orcid.org/0000-0002-3059-8184

Tamizaje en las personas mayores con dependencia de cuidados: clave en la estrategia para mitigar la pandemia por COVID-19

José F. Parodi * [1,a]; Fernando Runzer-Colmenares [1,b]; Javier Navarrete-Mejía [2,3,c]; Arturo Pareja-Cruz [1,d]

RESUMEN

En la pandemia por la COVID-19, las personas mayores son el grupo que concentra la mayor mortalidad, sobre todo quienes precisan de cuidados de largo plazo por haber perdido su habilidad funcional. Esta población vive en sus domicilios, con la familia o en un centro residencial. Se ha descrito que las personas mayores pueden desarrollar una forma de enfermedad oligosintomática o con una sintomatología clínica particular; por esta razón, las estrategias de tamizaje basadas en síntomas no son las más recomendables. Es necesario detectar de manera precoz a los enfermos en este grupo; por ello, analizamos y proponemos las mejores alternativas disponibles para conseguir este objetivo.

Palabras clave: Anciano; COVID-19; Cuidados de largo plazo (Fuente DeCS BIREME).

Screening for care-dependent older people: a key element in the strategy to mitigate COVID-19 pandemic

ABSTRACT

During the COVID-19 pandemic, older people have been the group with the highest mortality rate, especially those who require long-term care for having lost their functional ability. These people are living at home with their family or in a nursing home. It has been described that older people may develop an oligosymptomatic SARS-CoV-2 infection or particular symptoms of the disease. Therefore, symptom-based screening is not the most recommended strategy in this scenario. Since it is necessary to detect early cases in the elderly population, this research work analyzes and proposes the best available alternatives for attaining such goal.

Keywords: Aged; Coronavirus infections; Long-term care (Source: MeSH NLM).

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación del Envejecimiento (CIEN). Lima, Perú.
2 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Epidemiología Clínica y Medicina Basada En Evidencias (CECLIMBE). Lima, Perú.
3 Universidad Continental. Facultad de Ciencias de la Salud. Lima, Perú.
4 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Infectología e Inmunología (CININI). Lima, Perú.
a Médico Geriatra, MPH, PhD.
b Médico Geriatra, MA, MSc.
c MBA, DPH
d Médico Microbiólogo-Inmunólogo, MPH, PhD.
*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 ha tenido un impacto devastador en la salud y derechos de las personas mayores

Las publicaciones que han aparecido desde el inicio de la pandemia de la COVID-19 han coincidido en que, de todas las etapas de vida, las personas mayores son quienes han concentrado desproporcionadamente la mortalidad, que ha llegado a ser hasta cinco veces mayor que el promedio mundial en los mayores de 80 años [1]. Más del 95 % de las muertes por COVID-19 en Europa y alrededor del 80 % en China han ocurrido en personas mayores de 60 años. En los Estados Unidos, el 80 % de los fallecidos eran adultos mayores de 65 años [2-5]. Esta gran letalidad ha sido particularmente elevada en las instituciones de cuidado de largo plazo (ICLP) [6-12].

Es importante resaltar que la COVID-19 no solo impacta en la mortalidad, sino en varios dominios de la capacidad intrínseca (función física, mental, sueño) [13,14], lo que puede cambiar de manera drástica el curso de vida hacia un envejecimiento saludable de las personas [15].

Debido a la gran heterogeneidad en este grupo, existen distintos elementos, como la edad cronológica, que contribuyen a los desenlaces graves. Sin embargo, se mencionan otras características que influirían aún más, como la discapacidad, las comorbilidades y, sobre todo, la fragilidad de las personas mayores y la precariedad de los sistemas de salud para un manejo adecuado; así como las inequidades en el acceso a determinantes sociales de la salud [16-21]. Por lo tanto, estrategias de salud para evitar la propagación del coronavirus, y las otras medidas para la optimización funcional en esta población, son imperativas.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Luego de plantear las preguntas clave para este artículo, se realizó una búsqueda en Pubmed y Liliacs con los siguientes términos: aged, Long-Term, COVID-19. Se incluyeron estudios experimentales, observacionales, guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas, con o sin metaanálisis, publicados en el periodo de marzo a agosto del 2020. Los artículos de revisión y reportes de casos fueron excluidos.

El estado y las personas vulnerables en época de pandemia: no existe un grupo poblacional más afectado por las restricciones que el de personas mayores

Las personas mayores son el grupo con el mayor número de limitaciones en el país. La discriminación por la edad se evidencia en las medidas dictadas por el Gobierno.

A inicios de la pandemia, se estableció la restricción para salir de sus hogares, la política estaba orientada incluso a la prohibición de las visitas a los padres, en especial, los adultos mayores.

En algunos distritos de Lima se prohibió el ingreso de personas mayores de 65 años; y algunos establecimientos de comida y recreación siguieron el mismo ejemplo. La Defensoría del Pueblo, con pronunciamientos constantes, manifiesta lo restrictivo de las libertades de grupos vulnerables, aunque las limitaciones obedecían a disposiciones nacionales.

Abogados de todo el país presentaron en los juzgados pedidos de inconstitucionalidad de las normas dictadas por el Poder Ejecutivo. En ellos se manifiesta que las restricciones son discriminatorias e irrazonables, y más de un especialista solicita el pronunciamiento del Tribunal Constitucional, lo que abre el debate sobre la salud y los derechos fundamentales.

Con el tiempo, el Gobierno se vio obligado a flexibilizar las restricciones, que aún son limitativas para la persona mayor. Estas medidas han generado deterioro en la salud mental, falta de acceso a la atención médica, a los tratamientos y al cobro de pensiones, etc.

Cabe señalar que, pese a las restricciones, las personas mayores dependientes de cuidado se contagiaron y murieron, inclusive sin haber salido nunca de casa, a través de las personas más jóvenes y cuidadores que ingresaron al hogar.

Caso orientador 1

Carlos es el director de una institución de cuidados a largo plazo, tiene 150 personas mayores con multimorbilidad física y mental que son, en su mayoría, dependientes de cuidados. Él sabe que son la población de mayor mortalidad. Al elaborar su plan de control y prevención de infecciones se encuentra con la disyuntiva sobre el tamizaje periódico para COVID-19, tanto a los residentes como el personal. En su país, las ICLP están bajo responsabilidad directa del Ministerio de Servicios Sociales. Necesita asesoría técnica sobre las siguientes interrogantes: ¿se debe hacer tamizaje para COVID-19 en personal y residentes asintomáticos?, ¿qué tipo de prueba es la que se debe usar?, ¿quién va a pagar estas pruebas? y ¿cómo debe manejar el problema de disminución de cuidadores si estos salen positivos?

https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n4.14

Las personas mayores con COVID-19 que viven en instituciones de largo plazo concentran la mortalidad y son una pieza clave en la estrategia para mitigar la pandemia

En países desarrollados, la mayoría de los fallecimientos por COVID-19 ocurren en instituciones de cuidado de largo plazo, y pueden constituir entre el 50 al 90 % de todas las muertes por esta enfermedad [22]. El trabajo que se realiza en los ICLP es de altísimo contacto físico cuidador-residente, lo que hace imprescindible una dotación y uso correcto de equipos de protección individual (EPI) para evitar el contagio entre ellos [23,24].

Las condiciones ya descritas y la alta contagiosidad del virus condicionan el alto riesgo en este escenario [25]. Pero, además, se ha propuesto que los residentes y trabajadores de la ICLP son los que aceleran la infección, debido a la propagación asintomática [26], e impulsan la epidemia [27].

Las ICLP no pueden seguir siendo un punto ciego para las pruebas prioritarias, el tamizaje y el monitoreo de COVID-19

La detección, aislamiento y tratamiento precoces de los casos de COVID-19 son esenciales para limitar la propagación de la enfermedad en los centros de larga estancia [28].

En muchos países se ha planteado el uso de las pruebas de coronavirus basado en la presencia de síntomas. Sin embargo, está reportado que en las personas que viven o trabajan en una ICLP es imposible determinar con certeza clínica si tienen la enfermedad sin una prueba, que puede dar resultados inexactos, ya que existe una probabilidad mayor de lo normal de obtener resultados falsos negativos [29] . De las pruebas realizadas a 98 residentes asintomáticos en una institución, 50 fueron positivos [12]. Otro estudio menciona que la transmisión del SARS-CoV-2 entre la población asintomática infectada probablemente contribuyó a la propagación rápida y extensa de la enfermedad a los demás residentes y al personal; y concluye que las estrategias de control de infecciones centradas únicamente en las personas sintomáticas fueron insuficientes para prevenir la transmisión después del ingreso del virus en esa instalación [30].

Las características funcionales y las enfermedades prevalentes de las personas mayores que viven en ICLP hacen que la detección y medidas contra la COVID-19 basadas solamente en el reporte o expresión de los síntomas característicos de la enfermedad sean poco efectivas [12,31]. Además, en los mayores, la COVID-19 puede presentarse de manera atípica en personas frágiles o con demencia, como caídas, disfuncionalidad aguda o delirio [32,33].

La gran tasa de casos asintomáticos se ha convertido en el "talón de Aquiles" para el reconocimiento temprano y la acción oportuna para el manejo apropiado de las personas con COVID-19 [34].

Ante esto, algunas organizaciones han recomendado que en ciertas poblaciones, como las personas que viven en establecimientos ICLP, se deben realizar pruebas para la detección del coronavirus de forma masiva y no solo a las personas con síntomas [35-37].

Según el método Delphi, un panel de expertos en medicina de cuidados de largo plazo recomienda el uso adecuado de equipos de protección personal (EPP) y cumplir las siguientes acciones:

- Si las pruebas RT-PCR están disponibles, emplearlas para los residentes y el personal, y enfatizar la importancia de contar con ellas.
- Evaluar a los residentes con síntomas atípicos en un escenario de pruebas limitadas.
- Repetir las pruebas cada una o dos semanas, si están disponibles, y reducir la frecuencia cada mes, a medida que disminuye la prevalencia comunitaria, o cuando la recopilación de datos adicionales así lo indique.

El mismo grupo de expertos reconoció que las pruebas frecuentes tendrían consecuencias como la escasez potencial de personal (debido a la cuarentena que se debe seguir luego de tener una prueba positiva) y el uso más frecuente de EPP. Sin embargo, el panel consideró si no se toman las pruebas aparecerían nuevos grupos de infectados y que la alta tasa de mortalidad resultante superaría las posibles consecuencias negativas de las pruebas [26].

La selección de la prueba adecuada para contribuir a la mitigación de la COVID-19

Muchas organizaciones brindan orientación sobre quién debe hacerse la prueba, pero también señalan que las decisiones sobre la prueba las toman los departamentos de salud o los proveedores de atención médica del estado y del lugar. Al mismo tiempo mencionan que en las ICLP se deben realizar las llamadas pruebas virales de detección de antígeno o ácido ribonucleico (ARN) [37]. Dado que la prueba de detección de antígenos no está disponible, la prueba de detección de ARN viral más confiable y de uso más común para el diagnóstico de COVID-19 es la prueba de RT-PCR realizada con hisopados nasofaríngeos u otras muestras del tracto respiratorio superior, como hisopados de garganta o muestras de saliva [38].

Respecto a las pruebas de anticuerpos, una revisión actualizada menciona que tienen una sensibilidad muy baja en la primera semana (desde el inicio de los síntomas) para ser importantes en el diagnóstico de la COVID-19. Además,

se indica que la sensibilidad se ha evaluado principalmente en pacientes hospitalizados, por lo que no está claro si las pruebas detectarían niveles de anticuerpos más bajos, como ocurriría en las formas leve y asintomática de la COVID-19 [39].

Las pruebas tipo inmunoensayo para la detección de anticuerpos (Ac) específicos contra antígenos del SARS-CoV-2 son diversas. En esta diversidad influyen de manera significativa el fundamento de la técnica elegida, el anticuerpo que se detecta y la estrategia empleada para la formación del complejo antígeno-anticuerpo. Los inmunoensayos de flujo lateral son muy utilizados para detectar Ac IgM e IgG contra SARS-CoV-2. Además, estas pruebas no cuantifican la presencia de los Ac específicos contra el virus. Diversas plataformas han desarrollado herramientas complejas de diagnóstico y seguimiento para detectar al nuevo coronavirus y muestran gran variabilidad en su aplicación, como las pruebas indirectas para identificar anticuerpos anti-SARS COV-2. En este contexto, aparecen nuevas técnicas inmunológicas, como el inmunoensayo magnético con soporte de nanopartículas, que es una prueba serológica cuantitativa que permite identificar anticuerpos IgM, IgG e IgA, cuya variante puede detectar anticuerpos anti-SARS-CoV-2 [40].

En muchos países, la poca cantidad de pruebas existentes se ha empleado en los hospitales, por lo que las ICLP han afrontado dificultades serias para la detección precoz de los enfermos. A esto se suma la falta de acreditación de calidad de las distintas técnicas disponibles. Otro reto es el financiamiento sostenible para las estrategias basadas en la toma sistemática de pruebas. Respecto al tiempo para obtener el resultado, la prueba de antígeno es más rápida que la molecular. La figura 1 muestra las consideraciones para la interpretación exámenes moleculares y de antígeno en las ICLP.

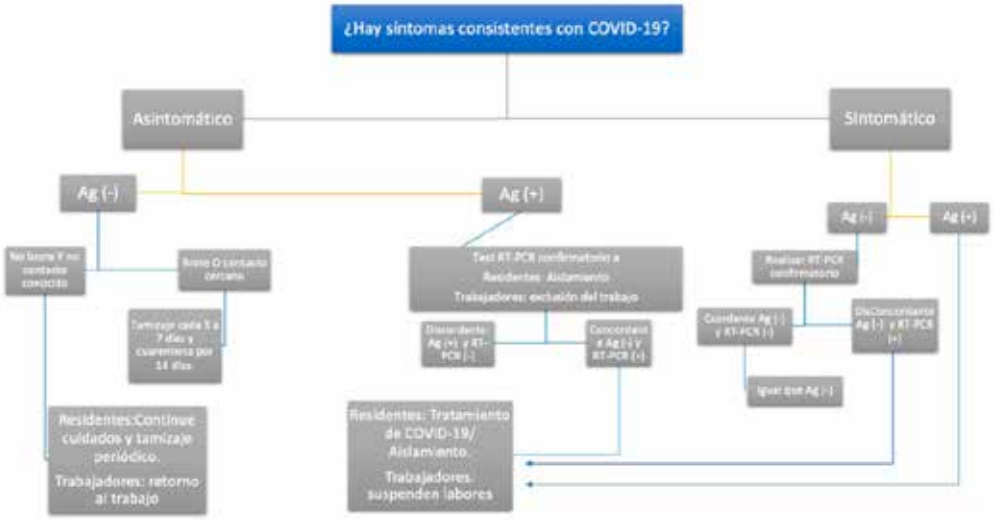


Figura 1. Consideraciones para la interpretación de pruebas de tamizaje en ICLP
Las personas asintomáticas con resultado positivo en la prueba de antígeno pueden no necesitar pruebas de confirmación si tienen probabilidad previa a la prueba (por ejemplo, una persona residía con otra persona infectada en una instalación de un gran brote, como con prevalencia mayor a 20 %).
Ag = antígeno
RT-PCR = prueba de amplificación de ácido nucleico, incluida la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa [44]

Ante esto surgen preguntas respecto a la priorización o equilibrio de la inversión en salud durante la pandemia; por ejemplo, decidir si comprar más ventiladores mecánicos para los hospitales o comprar pruebas para la detección precoz en las ICLP. Algunos autores intentan dar una respuesta y han apelado a la frase "Mientras esperamos lo mejor, debemos prepararnos para lo peor frenando la propagación" [41].

Para seleccionar las pruebas más convenientes es necesario considerar sus sensibilidades y especificidades, y también los valores predictivos que dependen de la prevalencia (se asume que está entre 60 y 80 % en los ICLP) y que son mucho más importantes [25]. En ese sentido, la PCR tiene una sensibilidad de alrededor del 80 % (según la técnica utilizada) y una especificidad cercana al 100 %.

Caso orientador 2

Cristina es una mujer de 98 años, lúcida, pero con limitaciones de movilidad, por lo que requiere una cuidadora para su subsistencia básica y realización de trámites. Vive con su hija de 77 años y con su yerno de 78 que aún trabaja como médico. Cristina tiene 2 cuidadoras contratadas que hacen turnos de 12 horas para atenderla. Los primeros días de la pandemia las cuidadoras no estuvieron, pero es necesario que vuelvan a su trabajo. Además del uso apropiado del EPP y distanciamiento social durante sus salidas diarias, ¿es recomendable que se hagan pruebas periódicas para tamizaje de COVID-19? y ¿qué pruebas deben hacerse y con qué frecuencia?

¿Se deben extender las recomendaciones sobre el uso de pruebas virales a las personas dependientes de cuidados que viven en sus casas y a sus cuidadores?

Aún faltan datos sobre la mortalidad y deterioro funcional de las personas mayores dependientes de cuidado en los domicilios. En este grupo se ha reportado un aumento del estrés de los cuidadores, una sensación de falta de eficacia para el cuidado, la deserción laboral de los cuidadores formales [42] y una espiral de fragilidad como resultado de la pandemia de COVID-19 [43].

Teniendo en cuenta el riesgo y las características clínicas similares, surge la pregunta acerca de si se debe extrapolar la recomendación de tomar las pruebas virales de manera sistemática a las personas mayores dependientes de cuidado que viven en su casa y a sus cuidadores.

CONCLUSIONES

Según la literatura consultada, es evidente que para las autoridades de salud de los países de América Latina y el Caribe son necesarias recomendaciones y acciones claras y adecuadas sobre la pertinencia y modalidad de toma de muestras para tamizaje de coronavirus en personas mayores dependientes de cuidado y sus cuidadores en las instituciones de cuidado de largo plazo y en sus domicilios. De esta manera, tendrían un instrumento técnico para mejorar su rol asesor y rector en materia de salud en estos escenarios. Esta recomendación pretende optimizar las otras medidas para mitigar la pandemia por coronavirus como el uso adecuado de EPP, el distanciamiento social y la gestión de la atención adecuada de los casos detectados.

Contribución de los autores: José F. Parodi contribuyó con la concepción, diseño y redacción del primer y los siguientes borradores del documento. Javier Navarrete, Arturo Pareja y Fernando Runzer han contribuido con la revisión bibliográfica y la redacción del trabajo.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. COVID-19 Strategy Update [Internet]. WHO; 2020. Disponible en: https://www.who.int/publications-detail/covid-19-strategy-update---14-april-2020
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10229): 1054-62.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382: 1708-20.
4. Kluge H. Statement – Older people are at highest risk from COVID-19, but all must act to prevent community spread [Internet]. World Health Organization; 2020. Disponible en: https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/statements/statement-older-people-are-at-highest-risk-from-covid-19,-but-all-must-act-to-prevent-community-spread
5. Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, Dowling N, et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(12): 343-6.
6. McMichael TM, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Lewis J, Baer A, et al. COVID-19 in a long-term care facility - King county, Washington, February 27-March 9, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(12): 339-42.
7. Lorenz-Dant K. Germany and the COVID-19 long-term care situation. International Long-Term Care Policy Network. 2020.
8. D'Adamo H, Yoshikawa T, Ouslander JG. Coronavirus Disease 2019 in Geriatrics and Long-Term Care: The ABCDs of COVID-19. J Am Geriatr Soc. 2020; 68(5): 912-7.
9. Low LF. The Long-Term Care COVID-19 situation in Australia. 2020; (April): 1-5.
10. Lai CC, Wang JH, Ko WC, Yen MY, Lu MC, Lee CM, et al. COVID-19 in long-term care facilities: An upcoming threat that cannot be ignored. J Microbiol Immunol Infect. 2020; 53(3): 444-6.
11. Comas-Herrera A, Zalakain J. Mortality associated with COVID-19 outbreaks in care homes : early international evidence. Resources to support community and institutional Long-Term Care responses to COVID-19. 2020; (April): 1-6.
12. American Geriatrics Society. American Geriatrics Society Policy Brief: COVID-19 and Nursing Homes. J Am Geriatr Soc. 2020; 68(5): 908-11.
13. Yamada M, Kimura Y, Ishiyama D, Otobe Y, Suzuki M, Koyama S, et al. Effect of the COVID-19 Epidemic on Physical Activity in Community-Dwelling Older Adults in Japan: A Cross-Sectional Online Survey. J Nutr Health Aging. 2020; 24(9): 948-50.
14. Sepúlveda-Loyola W, Rodríguez-Sánchez I, Pérez-Rodríguez P, Ganz F, Torralba R, Oliveira DV, et al. Impact of Social Isolation Due to COVID-19 on Health in Older People: Mental and Physical Effects and Recommendations. J Nutr Health Aging. 2020: 1-10.
15. Chakraborty A, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Dinara SM, Bag A, Mahata MK, et al. Trapping effect analysis of AlGaN/InGaN/GaN Heterostructure by conductance frequency measurement. MRS Proceedings. 2014; 2: 81-7.

16. Bello-Chavolla OY, González-Díaz A, Antonio-Villa NE, Fermín-Martínez CA, Márquez-Salinas A, Vargas-Vázquez A, et al. Unequal impact of structural health determinants and comorbidity on COVID-19 severity and lethality in older Mexican adults: Looking beyond chronological aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020: glaa163.
17. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. GeroScience. 2020; 42(2): 505-14.
18. Canada.ca. Infection Prevention and Control for COVID-19: Interim Guidance for Long Term Care Homes [Internet]. Government of Canada; 2020. Disponible en: https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/prevent-control-covid-19-long-term-care-homes.html#a5%0Ahttps://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/prevent-control-cov
19. Cesari M, Marzetti E, Thiem U, Pérez-Zepeda MU, Abellan Van Kan G, Landi F, et al. The geriatric management of frailty as paradigm of the end of the disease era. Eur J Intern Med. 2016; 31: 11-4.
20. Volpato S, Landi F, Incalzi RA. A Frail Health Care System for an Old Population: Lesson form the COVID-19 Outbreak in Italy. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020; 75(9): e126-7.
21. Landi F, Barillaro C, Bellieni A, Brandi V, Carfì A, D'Angelo M, et al. The New Challenge of Geriatrics: Saving Frail Older People from the SARS-CoV-2 Pandemic Infection. J Nutr Health Aging. 2020; 24(5): 466-70.
22. Lau-Ng R, Caruso LB, Perls TT. COVID-19 Deaths in Long-Term Care Facilities: A Critical Piece of the Pandemic Puzzle. J Am Geriatr Soc. 2020; 17(11): jgs.16669.
23. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. La SEMEG y la SEGG quieren hacer pública su posición sobre el tratamiento de la epidemia de Coronavirus en residencias de personas mayores [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.semeg.es/semeg-institucional/actualidad/_/la-semeg-y-la-segg-quieren-hacer-publica-su-posicion-sobre-el-tratamiento-de-la-epidemia-de-coronavirus-en-residencias-de-personas-mayores-.html
24. Ouslander JG. Coronavirus Disease19 in Geriatrics and Long-Term Care: An Update. J Am Geriatr Soc. 2020; 68(5): 918-21.
25. Getafe SG. Plan de Coordinacion y apoyo a las Residencias. Servicio de Geriatría Hospital Universitario de Getafe. 2020.
26. Wasserman M, Ouslander JG, Lam A, Wolk AG, Morley JE, Preyss-Friedman SV, et al. Diagnostic Testing for SARS-Coronavirus-2 in the Nursing Facility: Recommendations of a Delphi Panel of Long-Term Care Clinicians. J Nutr Health Aging. 2020: 1-6.
27. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). Science. 2020; 368(6490): 489-93.
28. Organización Mundial de la Salud. Prevención y control de infecciones en los centros de atención de larga estancia en el contexto de la COVID-19: Orientaciones Provisionales [Internet]. 2020. Disponible en:https://www.paho.org/es/documentos/prevencion-control-infecciones-centros-atencion-larga-estancia-contexto-covid-19-0
29. Jha S. False Negative: COVID-19 Testing's Catch-22 [Internet]. MedPage Today. 2020. Disponible en: https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/85717
30. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. N Engl J Med. 2020; 382(22): 2081-90.
31. Comas-Herrera A. The problem of asymptomatic COVID-19 infections among care home staff and residents: emerging evidence and implications. LTC COVID. 2020; (April): 1-5.
32. Tay HS, Harwood R. Atypical presentation of COVID-19 in a frail older person. Age Ageing. 2020; 49(4): 523-4.
33. Bianchetti A, Rozzini R, Guerini F, Boffelli S, Ranieri P, Minelli G, et al. Clinical Presentation of COVID19 in Dementia Patients. J Nutr Health Aging. 2020; 24(6): 560-2.
34. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir D v. Asymptomatic transmission, the achilles' heel of current strategies to control Covid-19. N Engl J Med. 2020; 382(22): 2158-60.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Infection Control for Nursing Homes [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/long-term-care.html
36. Centers for Disease Control and Prevention. Testing Guidelines for Nursing [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/nursing-homes-testing.html
37. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of Testing for SARS-CoV-2 [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Fclinical-criteria.html
38. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020; 323(22): 2249-51.
39. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 2020(6): CD013652.
40. Pareja Cruz A, Lizaraso-Soto FA. Un nuevo coronavirus, una nueva enfermedad COVID-19. Primera. Universidad de San Martin de Porres, editor. Lima, Peru; 2020.
41. Halpern SD, Truog RD, Miller FG. Cognitive Bias and Public Health Policy During the COVID-19 Pandemic. JAMA. 2020; 324(4): 337-8.
42. Navarrete-Mejía PJ, Rivera-Encinas MT, Runzer-Colmenares FM, Velasco-Guerrero JC, Sallcahuaman-Valdiglesias E. Profile of the senior caregiver in situation of pandemic for SARS-COV-2. Rev Cuerpo Méd HNAAA. 2020; 13(1): 26-31.
43. Abbatecola AM, Antonelli-Incalzi R. COVID-19 Spiraling of Frailty in Older Italian Patients. J Nutr Health Aging. 2020; 24(5): 453-5.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Considerations for Interpretation of Antigen Tests in Long-Term Care Facilities [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/hcp/nursing-home-testing-algorithm-508.pdf

Correspondencia:
José Francisco Parodi García
Alameda del Corregidor cuadra 15, Urb. Las Viñas, La Molina. Lima, Perú.
Teléfono: +51 998 139 858
Correo electrónico: jparodig@usmp.pe

Recibido: 12 de marzo de 2021
Evaluado: 26 de marzo de 2021
Aprobado: 18 de abril de 2021

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú. Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ORCID iDs

José F. Parodi	https://orcid.org/0000-0002-0336-0584
Javier Navarrete Mejía	https://orcid.org/0000-0002-9809-6789
Arturo Pareja Cruz	https://orcid.org/0000-0002-5988-5515
Fernando Runzer Colmenares	https://orcid.org/0000-0002-7717-8996

La vía canónica PI3K/AKT/mTOR y sus alteraciones en cáncer

Aldecoa F* [1,2,a]; Ávila J [2,b]

RESUMEN

La vía PI3K/AKT/mTOR participa en múltiples procesos celulares fundamentales para la célula. Algunas mutaciones genéticas de los componentes de esta vía se han asociado a diversas enfermedades humanas: las más importantes son los carcinomas de mama, tiroides y endometrio, el glioblastoma multiforme, el cáncer de próstata y los linfomas. La vía canónica PI3K/AKT/mTOR se ha estudiado ampliamente en los últimos años. Sin embargo, el conocimiento de la complejidad de sus componentes principales y su interrelación con los elementos de otras vías va en aumento. Por ello, es importantes actualizar cada cierto tiempo la información disponible para la comprensión de este mecanismo. Así mismo, se están y se han desarrollado numerosos ensayos con medicinas selectivas en búsqueda de un tratamiento más inteligente para las enfermedades asociadas a alteraciones de esta vía. Por tanto, realizamos una revisión de esta vía de transducción con el objetivo de tener una visión cercana de su funcionamiento, sus alteraciones y enumerar algunas moléculas promisorias para ser utilizadas en futuros tratamientos.

Palabras clave: Cáncer; Fosfatidilinositol 3-quinasa; Proteínas proto-oncogénicas c-akt; Serina-treonina quinasas TOR (Fuente: DeCS BIREME).

The PI3K/AKT/mTOR canonical pathway and its alterations in cancer

ABSTRACT

The PI3K/AKT/mTOR pathway is involved in multiple cellular processes which are essential for the cells. Some genetic mutations of the components of this pathway have been associated with various human diseases, the most important of which are breast, thyroid and endometrium carcinomas; glioblastoma multiforme; prostate cancer and lymphomas. The PI3K/AKT/mTOR canonical pathway has been extensively studied in recent years. However, as the complexity of its main components and their correlation with the components of other pathways are increasing, it is important to update from time to time the available information to understand this mechanism. Furthermore, many trials have been conducted with selective medicines aimed to look for a more intelligent treatment for diseases associated with alterations in this pathway. Therefore, we review this transduction pathway to take a close look at its functioning and alterations, and to list some promising molecules for future treatments.

Keywords: Neoplasms; Phosphatidylinositol 3-kinase; Proto-oncogene proteins c-akt; TOR serine-threonine kinases (Source: MeSH NLM).

1 Clínica Internacional San Borja. Lima, Perú.
2 Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC), Facultad de Medicina. Lima, Perú.
a Médico Oncólogo, Maestría en Medicina.
b Médico cirujano, Coordinador de Línea de Estructura y Función.
*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

Los organismos multicelulares utilizan diversas formas de señalización celular para controlar los mecanismos de crecimiento, migración, supervivencia y diferenciación. Además, involucran una gran cantidad de ligandos (como proteínas, péptidos y ciertos lípidos) que se unen a receptores, los cuales propician cambios conformacionales que causan reacciones en cascada de diversas proteínas (transducción de señales) las que, frecuentemente, convergen en algunas vías intracelulares bien conservadas y están vinculadas a la regulación transcripcional de los programas de genes [1]. Una de las vías más ampliamente estudiada en las últimas décadas ha sido la vía PI3K/AKT/mTOR, cuyos componentes participan en una amplia gama de procesos de regulación celular como crecimiento, proliferación, apoptosis, metabolismo, migración, inmunidad y secreción celular. Además, las aberraciones en la señalización de PI3K/AKT/mTOR contribuyen a un espectro igualmente amplio de enfermedades humanas como cáncer, trastornos inmunológicos, trastornos neurológicos, diabetes, sobrecrecimiento de tejidos localizados y enfermedades cardiovasculares [2-4].

El cáncer involucra una serie de alteraciones genéticas y epigenéticas que se van adquiriendo a través del tiempo mediante múltiples pasos. No todas las mutaciones genómicas afectan la función celular (mutaciones pasajeras), pero ciertas mutaciones son clave para el desarrollo del cáncer y generan ventajas para el crecimiento selectivo (mutaciones conductoras). Dentro de este contexto, las señales de proliferación continua están asociadas al concepto de oncogenes, los cuales son genes conductores mutados que favorecen la activación celular o ganancia de funciones. En contraparte, existen los genes supresores de tumores que, por mutaciones en ambos alelos de estos genes conductores, inactivan las funciones de proteínas supresoras, importantes en el control celular. La mayoría de los cánceres son causados por dos y hasta ocho alteraciones conductoras que pueden desarrollarse, a veces, a través de décadas [4,5].

Los genes conductores más frecuentemente mutados corresponden a los genes KRAS (16,5 %) y PIK3CA (13,6 %); sin embargo, cuando se evalúa la tasa de mutación en las distintas vías de señalización, existe una correlación con lo mencionado, ya que el 27,9 % de los tumores más frecuentes tuvieron alguna mutación en la vía MAPK; mientras que 17,6 % correspondieron a la vía PI3K/AKT/mTOR. Los cánceres con mayor tasa de mutación en esta última vía son cáncer de mama, colon y endometrio [6-8].

Por tanto, la PI3K/AKT/mTOR es una de las vías intracelulares más importantes asociadas al cáncer, lo cual ha llevado al desarrollo de innumerables estudios moleculares y enormes esfuerzos para la síntesis de medicamentos dirigidos a esta vía de señalización. Hoy, algunos de estos medicamentos se emplean en las distintas fases de los ensayos clínicos, y cada vez es más claro que los inhibidores de PI3K y mTOR son efectivos para detener la progresión tumoral [9].

El objetivo de esta revisión sistemática cualitativa es conocer más profundamente el funcionamiento de la vía PI3K/AKT/mTOR, sus elementos participantes, activación, supresión, alteraciones más importantes en el desarrollo del cáncer y principales tipos de cáncer implicados y, de esa manera, tener una visión cercana de su funcionamiento y sus alteraciones.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Las bases de datos consultadas fueron PubMed y Scopus, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2000 y diciembre de 2020. Las siguientes palabras clave utilizadas se utilizaron en la búsqueda: Fosfatidilinositol 3-Quinasa, Proteínas Proto-Oncogénicas c-akt y Serina-Treonina Quinasas TOR asociadas a cáncer. De los artículos seleccionados, se excluyeron las revisiones repetitivas, ya que las fuentes originales fueron consideradas prioritarias. Fueron incluidas las enfermedades más importantes ligadas a las alteraciones de la vía de señalización PI3K: carcinoma de mama, carcinoma de tiroides, glioblastoma multiforme, carcinoma endometrial, cáncer de próstata y linfomas.

FOSFOLÍPIDOS DE LA MEMBRANA CELULAR: FOSFATIDIL INOSITOL

Los fosfoglicéridos o glicerofosfolípidos son los principales constituyentes lipídicos de la membrana celular. Están compuestos de una molécula de glicerol, en la que se han esterificado dos ácidos grasos y un grupo fosfato unido a un alcohol o un aminoalcohol. Una fracción baja de los fosfoglicéridos corresponde a los fosfolípidos de inositol, los cuales se concentran en la superficie citosólica de membranas y se sintetizan en el retículo endoplásmico, principalmente. Más que una función estructural, los fosfolípidos de la membrana celular tienen importantes roles en la señalización celular [10].

El fosfatidilinositol (PI) puede fosforilarse a través de cinasas específicas y de forma selectiva en las posiciones 3, 4 y 5 para generar siete especies únicas, de las cuales tres son monofosfatos; tres, bifosfatos, y un trifosfato [11]. Los monómeros son el fosfatidilinositol 3 fosfato (PI3P), asociado con la formación de membranas endosómicas y con la preformación de autofagosomas, presumiblemente en el retículo endoplásmico[12]; el fosfatidilinositol 4 fosfato (PI4P), aún sin un rol claro en regulación celular, pero que es un substrato importante en la formación de fosfatidilinositol 4,5 bifosfato[13]; y el fosfatidilinositol 5 fosfato (PI5P), que tiene funciones regulatorias [14]. Los bifosfatos son los siguientes: el fosfatidilinositol 4,5

bifosfato [PI(4,5)P2], intermediario esencial que, a través de la estimulación de un receptor, activa la fosfolipasa C (PLC) que hidroliza PI(4,5)P2 para generar diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trisfosfato (IP3), los cuales inician así una cascada de señalización en relación a la liberación de calcio del retículo endoplásmico[15]; el fosfatidilinositol 3,5 bifosfato [PI(3,5)P2], que no ha sido suficientemente estudiado, pero tendría injerencia en la homeostasis celular y en la adaptación[16]; el fosfatidilinositol 3,4 bifosfato [PI(3,4)P2], que parece tener un papel significativo en la migración celular mediante la unión a reguladores citoesqueléticos específicos[17]. Finalmente, el fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato [PI(3,4,5) P3], que sería el más importante en relación a su función celular (Figura 1).

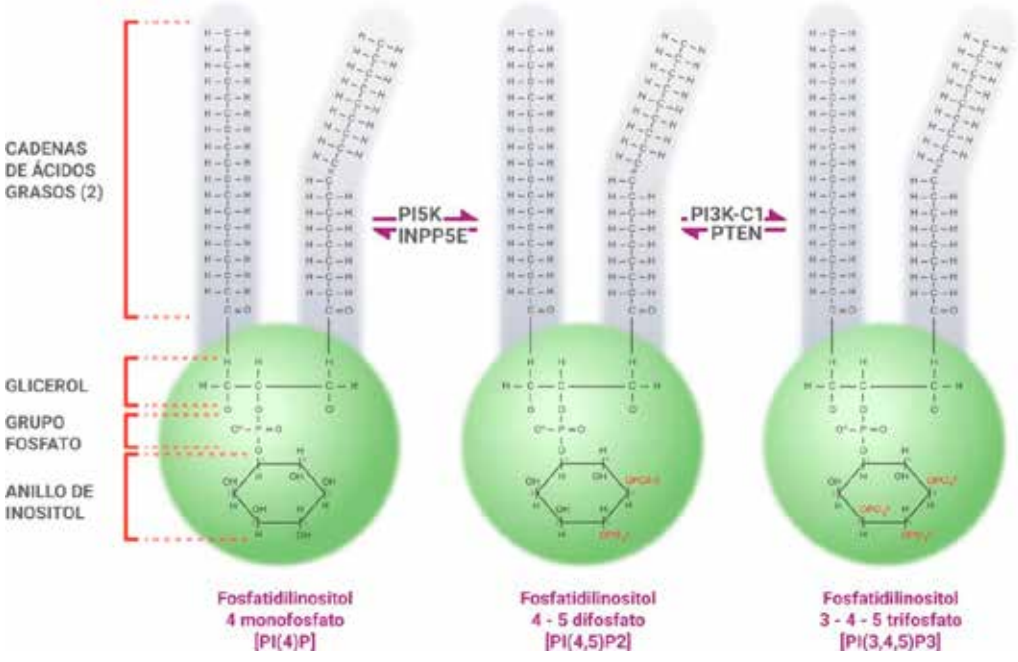


Figura 1. Formación del fosfatidil-inositol-3,4,5 trifosfato (PIP3)
El fosfatidilinositol 4 monofosfato es transformado en fosfatidil inositol 4,5 difosfato o PIP2 a través de la enzima fosfoinositol 5 quinasa (PI5K) y es revertida por la fosfatasa Inositol polifosfato 5-fosfatasa E (INNPP5E). PIP2 es convertido a PIP3 por la enzima fosfatidilinositol 3 quinasa C1 (PI3K-C1). La fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN) revierte esta reacción, lo que la hace un punto de regulación muy importante.

ACTIVACIÓN DE PI3K

Existe un grupo de enzimas de la familia fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K), cuyas funciones son fosforilar el grupo hidroxilo de la posición 3' del anillo de inositol en la membrana plasmática y generar segundos mensajeros importantes tales como fosfatidilinositol-3,4-bifosfato [PI(3,4)P2] y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato [PI(3,4,5)P3]. Conocemos actualmente tres diferentes clases de PI3K, que a su vez se dividen en subclases según su afinidad por algunos sustratos, su homología y las funciones que cumplen [18]. La clase I es la mejor caracterizada en cuanto a su implicancia en la patogénesis del cáncer y sus PI3K se dividen en subclase IA y IB. La clase II incluye tres enzimas diferentes (PI3K-C2α, PI3K-C2β y PI3K-C2γ) y aún es un enigma, a pesar de los estudios recientes que brindan pistas novedosas sobre su papel en la transducción de señales. Finalmente, solo hay un miembro conocido de clase III (PI3K-C3 o Vps34), que está implicado en la respuesta celular a los cambios nutricionales [19].

PI3K clase IA consiste de una de tres isoformas catalíticas (p110 a, b, y d) codificadas por los genes *PIK3CA, PIK3CB,* y *PIK3CD*, y una subunidad reguladora, que puede ser p85α o sus variantes por *splicing* (p55α y p50α), p85β o p55g (Figura 2).

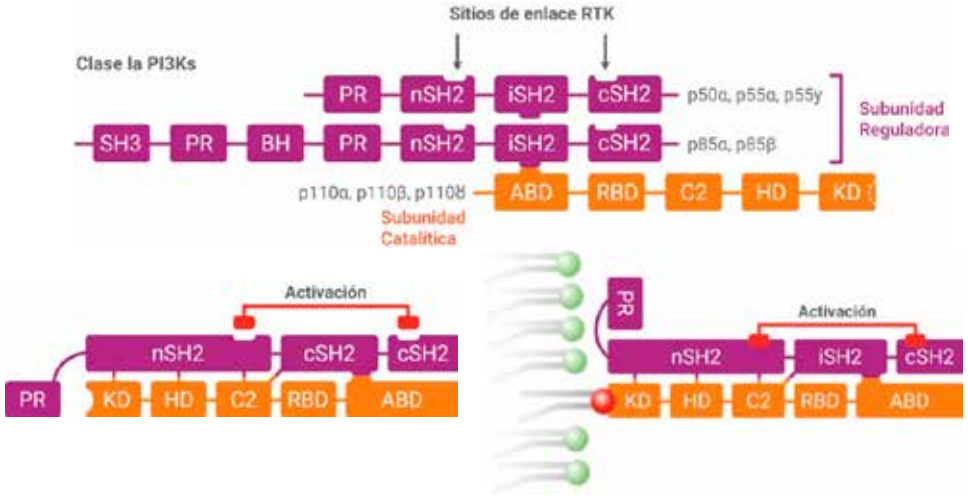


Figura 2. Estructura y activación del fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K)
Parte superior: la proteína PI3K clase IA consiste de una de 3 isoformas catalíticas [p110 a, b, y d (anaranjado)] y una subunidad reguladora, que puede ser p85α, p85β, p50α, p55α o p55g (violeta). Parte inferior izquierda: la fosforilación de la subunidad p85 permite un cambio conformacional de la molécula de PI3K exponiendo el dominio con actividad catalítica de la proteína p110 (KD). Parte inferior derecha: como consecuencia, un grupo fosfato se agrega al fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2), transformándolo en fosfatidilinositol (3,4,5) trifosfato (PIP3), a nivel de la membrana celular. PR: Dominio rico en prolina; SH2: homólogo 2 de la proteína Src; nSH2, cSH2 e iSH2 (dominios SH2 N- y C-terminal e inter SH2; KD: dominio quinasa; HD: dominio helical; C2: dominio C2; RBD: dominio de ligando; ABD: dominio del ligando adaptador.

En condiciones fisiológicas, PI3K se activa mediante señales extracelulares como factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento similar a la insulina), citoquinas, hormonas, entre otros, que interactúan con un receptor tirosina quinasa (RTK), lo cual induce a su dimerización y producción de cambios conformacionales a partir de la fosforilación de los residuos de tirosina en las regiones citoplasmáticas del RTK (Figura 3A). Estos cambios en el dominio citoplasmático del RTK permiten el reclutamiento de proteínas adaptadoras (IRS1-2, SHC, GRB2 y GAB2), las cuales activan la proteína RAS, o directamente a PI3K, lo que resulta, al final, en la activación alostérica de PI3K [20,21]. A nivel molecular, la fosforilación de la subunidad p85 en forma directa o a través de los intermediarios permite un cambio conformacional de la molécula de PI3K que expone el dominio con actividad catalítica de la proteína p110; en consecuencia, un grupo fosfato se agrega al fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) y lo transforma en fosfatidilinositol [3,4,5] trifosfato (PIP3) [22] (Figuras 3B y 3C).

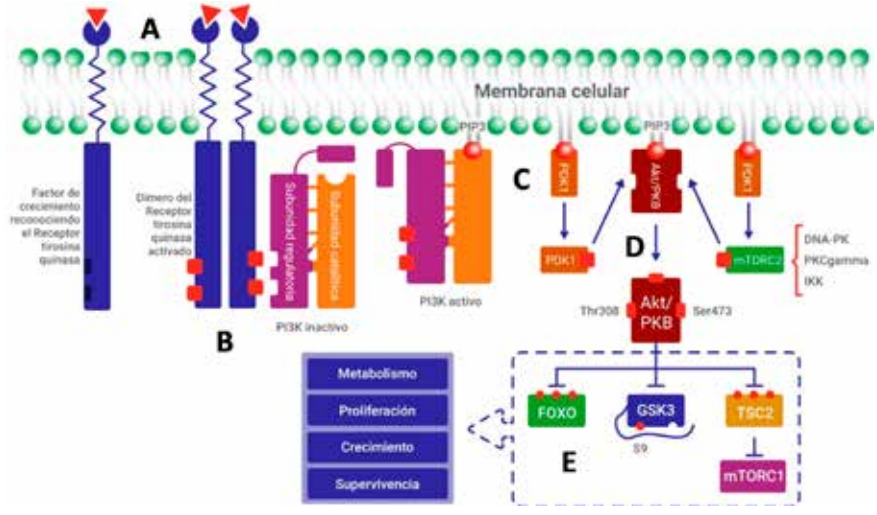


Figura 3. Visión general de la vía PI3K/AKT/mTOR

(A) PI3K se activa por distintas señales que interactúan con un receptor tirosina quinasa (RTK); (B) la dimerización del receptor produce cambios conformacionales en la regiones citoplasmáticas del RTK; (C) se produce la activación de PI3K por fosforilación de la subunidad p85 y cambio conformacional de la molécula de PI3K que expone el dominio catalítico de p110 y un grupo fosfato se agrega al fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2), transformándolo en fosfatidilinositol (3,4,5) trifosfato (PIP3); (D) se induce la aproximación a la membrana celular de AKT y su posterior activación de AKT/PBK a través de la fosforilación de PDK1 en el residuo treonina 308 y de mTORC2 en el residuo serina 473, u otros mediadores; (E) finalmente, AKT actúa sobre FOXO, GSK3 y TSC2 (que deprime el complejo mTORC1), que interactúan sobre una malla amplia de otros factores que intervienen en el metabolismo, proliferación, crecimiento, supervivencia y otras características celulares.

ACTIVACIÓN DE AKT

Entre las quinasas convencionales, la familia AGC (derivado de las proteínas quinasas A, G y C) es un subtipo de quinasas serina/treoninas específicas ligadas a las proteínas G, dentro de las cuales están la proteína quinasa B (PKB), mejor conocida como Akt, algunos de los sustratos de mTORC2, quinasas inducidas por suero/glucocorticoides (SGK) y la proteína quinasa C (PKC). Akt es fundamental en la regulación del metabolismo, supervivencia, motilidad, transcripción y progresión del ciclo celular [23].

La producción de PI(3-4)P2 y PIP3 es esencial para el reclutamiento y activación de la proteína Akt derivada de la activación del RTK. Hay tres isoformas de Akt, cada una compuesta por un dominio de homología de Pleckstring (PH) en el extremo N-terminal, un dominio quinasa interno y un dominio regulador C-terminal. El dominio PH aislado de cada isoforma de Akt puede unirse al PI(3-4)P2 o PIP3 con afinidad similar, pero en el contexto de la proteína completa, Akt1 y 3 se unen preferentemente a PIP3, mientras Akt2 se une preferentemente a PI(3-4)P2[24]. De cualquier manera, esta unión provoca el reclutamiento de Akt en la membrana celular, donde se les unirá otra serina/treonina quinasa que contiene el dominio PH, conocida como quinasa 1 dependiente de 3-fosfoinositol (PDK1), la cual fosforila AKT en el residuo de treonina 308 (Thr308) y produce un aumento sustancial en la actividad de Akt [25]. Sin embargo, para una activación completa, AKT necesita ser fosforilada en un residuo de serina en posición 473 (Ser473), en particular por mTORC2 [26], pero se ha visto que también puede fosforilarse por otras quinasas como DNA-PK [27], PKCγ [28], IKK [29] o por autofosforilación de AKT [30] (Figura 3D).

La Akt fosforilada actúa activando o inhibiendo diferentes proteínas ubicadas en la membrana plasmática, citosol o en el núcleo celular, de tal forma que existen más de 100 proteínas de numerosas clases funcionales reportadas en la literatura, que incluyen quinasas proteicas y lipídicas, factores de transcripción, reguladores de proteínas G pequeñas y del tráfico de vesículas, enzimas metabólicas, ubiquitina ligasas E3, reguladores del ciclo celular y muchos otros. Akt fosforila estas proteínas a nivel de los residuos serina y treonina, dentro de regiones de reconocimiento específicas, para activar o, lo más frecuente, inhibir la función de la proteína objetivo [31]. Muchos de los sustratos fosforilados por mediación de AKT tienen una única consecuencia fisiológica; sin embargo, AKT también controla los nodos de señalización clave que luego regulan múltiples objetivos y funciones celulares [32] (Figura 3E). Las principales funciones de Akt son las siguientes: aumenta el transporte de GLUT4 a la membrana celular para permitir el ingreso de glucosa; incrementa la síntesis de proteínas y bloquea la autofagia (a través de mTOR1); induce la glucógeno sintetasa y, por tanto, la síntesis de glucógeno (por inhibición del GSK3); aumenta la proliferación celular (al inhibir la proteína supresora FOXO), y promueve la apoptosis (al actuar con otras proteínas importantes como BAD, MDM2, CHK1). Por ello, inferimos que un error genético en estos elementos tiene serias consecuencias metabólicas y aumentan las posibilidades de oncogénesis.

Glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3)

La GSK3 es una proteína quinasa de serina/treonina que fosforila zonas específicas de proteínas en los residuos de aminoácidos de serina y treonina. Tiene dos isoformas, GSK-3a (51 kDa) y GSK-3b (47 kDa), que están codificadas por distintos genes y a menudo tienen funciones superpuestas. Se describió inicialmente como una enzima clave involucrada en el metabolismo del glucógeno, sin embargo, ahora se sabe que regula una amplia gama de funciones celulares. La GSK3 tiene las características de una quinasa no convencional: está constitutivamente activa, sus sustratos necesitan una fosforilación previa por otra quinasa, y se inhibe en lugar de activarse como respuesta a la estimulación de las dos de sus principales vías de señalización: insulina y proteínas Wnt. Ha sido relacionada con enfermedades como la diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad de Alzheimer, trastornos bipolares, inflamación, entre otros [33].

La mayoría de los sustratos de GSK-3 descritos hasta el momento contienen una región tipo S/T-x-x-x-S/T (inicia con serina o treonina, seguido de tres aminoácidos cualquiera y la cuarta posición cierra con S/T); usualmente el prefosforilado se produce en la última posición. Ello supone que los sustratos de GSK3 siempre están regulados por un mecanismo que implica dos quinasas. El grupo fosfato del sustrato interactúa con GSK3 en un bolsillo formado por tres aminoácidos de carga positiva (R96, R180 y K205) [34]. La acción inactivadora del AKT sobre el GSK3 se produce cuando en el extremo N-terminal, la activación de la proteína quinasa B (PKB), fosforila un residuo de serina

(el residuo Ser-9 en GSK3β y Ser-21 en GSK3α) e inhibe la actividad de GSK-3, que resulta en la ocupación del bolsillo cargado positivamente, por la parte N-terminal de la proteína, que debe plegarse para conseguir esta acción, lo cual oculta la región inicial del S/T-x-x-x-S/T y no permite la segunda fosforilación, inactivando GSK3 [35]. La actividad completa de GSK-3 requiere no solo de la ausencia de la fosforilación en el extremo N-terminal, sino también la presencia de una fosforilación en posición Y279 en GSK-3a. Sin embargo, esta fosforilación activadora de tirosina de GSK-3 ocurre por autofosforilación [36].

Factores de transcripción FOXO

Las proteínas FOXO son un subgrupo familiar de factores de transcripción Forkhead que llegan a más de 100 miembros sobre la base de similitud de secuencia. Estas proteínas participan en muy diversas funciones: así, los miembros de la clase "O" provienen de la vía de señalización de insulina/PI3K/Akt. Akt y las quinasas inducidas por suero/glucocorticoides (SGK) fosforilan directamente los factores FOXO en tres residuos conservados, ello produce el secuestro citoplasmático de FOXO y, por tanto, represión de su actividad transcripcional a nivel del núcleo celular. Además de ser fosforilado por AKT y SGK, FOXO también puede tener modificaciones postraduccionales en muchos otros residuos que pueden contribuir a la regulación de expresión génica, sobre todo en el contexto del metabolismo/resistencia al estrés, en respuesta a diversos estímulos externos [37,38].

FOXO tiene un papel funcional en procesos como la regulación del ciclo celular, muerte celular, metabolismo, protección contra el estrés por oxidación y supervivencia. El hecho de que muchas proteínas de Forkhead actúan como efectores terminales de varias vías de señalización clave apoya la hipótesis de que pueden actuar como integradores moleculares de señales extracelulares que permitirían la conversación cruzada entre vías de señalización paralelas y, por lo tanto, respuestas más eficientes y adecuadas a las fluctuaciones ambientales. El papel clave de los factores de algunos Forkhead en el desarrollo embrionario se evidencia por las consecuencias de las mutaciones y/o desregulaciones encontradas en once genes FOX humanos, relacionadas con enfermedades genéticas humanas [39,40].

Complejo de la esclerosis tuberosa (TSC)

El complejo TSC consiste en la proteína hamartina (codificada por el gen TSC1) y la proteína tuberina (gen TSC2), las cuales no muestran secuencias homólogas con otras proteínas conocidas. El complejo TSC1 y TSC2 agrupa a proteínas traducidas de genes supresores de tumores, cuyas mutaciones conducen a la esclerosis tuberosa, un trastorno genético que afecta al 0,01-0,02 % de todos los recién nacidos y se caracteriza por la formación de tumores benignos en la piel, cerebro, corazón, riñones y muchos otros órganos [41]. TSC1/2 es un regulador crítico de mTORC 1. TSC1 (hamartina) estabiliza TSC2 (tuberina), que es la proteína activadora de GTPasa (GAP) que actúa sobre Rheb (homólogo de Ras enriquecido en el cerebro) en la regulación de mTORC1. Las mutaciones de la línea germinal en TSC1 o TSC2 provocan el desarrollo de tumores benignos (hamartomas) debido a la señalización hiperactiva de mTORC1, que, por lo general, no produce malignidad, con algunas excepciones [42].

mTOR (MECHANICIST TARGET OF RAPAMICINA)

La proteína mTOR es una quinasa serina/treonina relacionada con la vía de PI3K, que forma una subunidad catalítica en dos complejos proteicos distintos, conocidos como complejos mTOR 1 y 2 (mTOR C1-C2). El complejo mTORC1 se define por sus tres componentes principales: mTOR, Raptor (proteína reguladora asociado con mTOR) y mLST8. Raptor facilita el reclutamiento del sustrato para mTORC1 a través de la unión a la proteína de señalización TOR (TOS); y mLST8 se asocia con el dominio catalítico de mTORC1. Además de estos tres componentes principales, mTORC1 también contiene las dos subunidades inhibidoras PRAS40 (sustrato de Akt rico en prolina de 40 kDa) y DEPTOR, una proteína de interacción mTOR. La estructura de mTORC2 también contiene mTOR y mLST8, pero, en vez de Raptor, mTORC2 contiene Rictor (compañero de mTOR insensible a rapamicina), una proteína que probablemente cumple una función análoga; mTORC2 también contiene DEPTOR, así como las subunidades regulatorias mSin1 y Protor 1/2. La rapamicina se une a la proteína citosólica específica FKPB-12: este complejo inhibe la activación de mTOR1. El complejo rapamicina-FKBP12 no se une o inhibe directamente a mTORC2; sin embargo, el tratamiento prolongado con rapamicina anula la señalización de mTORC2, probablemente por la incapacidad de mTOR unido a rapamicina de incorporar nuevos complejos a mTORC2 [43,44].

Los estudios han demostrado que mTOR está involucrada en muchas vías de señalización en el cuerpo que incluyen PI3K/AKT, subunidad 1 y 2 del complejo de esclerosis tuberosa (TSC1-2)/Rheb, LKBL/AMPK. La principal función de mTORC1 es metabólica, ya que esta vía integra entradas de, al menos, cinco señales extracelulares e intracelulares importantes (factores de crecimiento, estrés, estado de la energía, oxígeno y aminoácidos para controlar muchos procesos importantes, incluyendo la síntesis de proteínas y lípidos y autofagia) para promover el crecimiento celular cuando la energía es suficiente y promover el catabolismo cuando se ingresa al ayuno. Por su parte, mTORC2 controla, principalmente, la proliferación celular, estructura citoesquelética y supervivencia [45]. El regulador natural de mTORC1 es el heterodímero TSC1/ 2, cuya estimulación provoca la formación de una proteína activadora de GTPasa (GAP), la cual es una enzima que hidroliza la molécula guanosina trifosfato de Rheb (homólogo del RAS enriquecido

en el cerebro) que, cuando está activo, estimula la función de mTORC1. Por tanto, el complejo TSC es, finalmente, un inhibidor (supresor tumoral) [46].

ALTERACIONES GENÉTICAS DEL PI3K EN CÁNCER

La mutación oncogénica de la isoforma catalítica PI3K p110α es la más frecuente en los cánceres humanos, mientras que las isoformas catalíticas p110ß, p110δ y p110γ rara vez están mutadas, pero pueden estar sobreexpresadas; la mutación o pérdida de expresión de la isoforma reguladora p85α también está asociada con cáncer. Aunque las isoformas catalíticas de la PI3K clase IA comparten similitudes estructurales y de sustrato, tienen papeles distintos en la mediación de la señalización de PI3K en diferentes contextos fisiológicos y oncogénicos. Las células cancerosas con mutaciones de los receptores de tirosina quinasas, mutaciones oncogénicas de RAS, dependen en gran medida de p110α, incluso en presencia de mutación o pérdida de PTEN [47].

La mayoría de las mutaciones ocurren en dos de los dominios de p110a: helicoidal y quinasa. Dentro del dominio helicoidal, los puntos calientes más comunes son Glu542 y Glu545, los cuales, por lo general, mutan a lisina y se encuentran en la interfaz con el dominio nSH2 de la subunidad p85. Parece ser que el contacto entre estos aminoácidos y el dominio nSH2 se produce dentro de una región del dominio nSH2 que también está en contacto con el dominio quinasa de p110; de esta forma, las mutaciones del dominio helicoidal pueden alterar la actividad de la enzima. En el dominio de la quinasa, His1047 está frecuentemente mutada a arginina dentro de una hélice al final del bucle de activación. Otra mutación quinasa menos frecuente es Met1043, la cual ocurre dentro de la misma hélice y es probable que tenga efectos similares sobre la actividad enzimática. Las mutaciones Thr1025 se encuentran cerca del extremo N del bucle catalítico, lo que puede alterar directamente la conformación del bucle catalítico como mecanismo por el cual la mutación altera la actividad enzimática [48]. Recientemente, se ha demostrado que la pérdida parcial de la subunidad p85α aumenta la unión de los complejos de señalización p110α-p85 a los receptores activados, lo cual aumenta la activación de la vía PI3K e implica un papel para la p85 libre monomérica como un regulador negativo de la señalización de PI3K [49] (Figura 4).

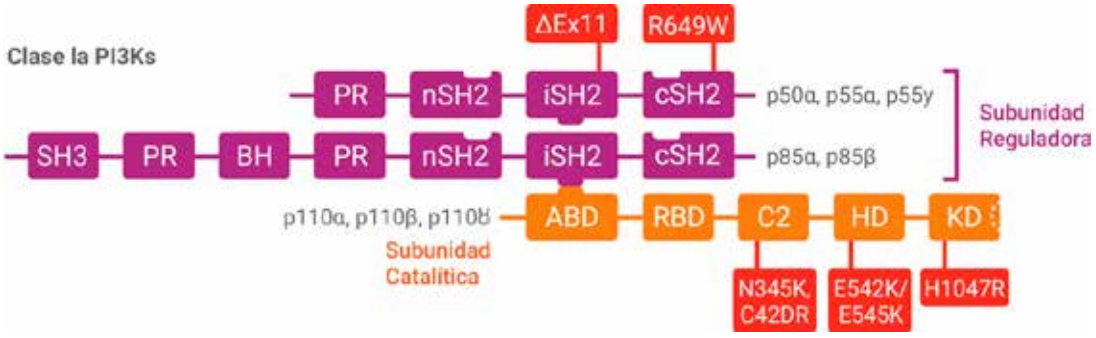


Figura 4. Principales mutaciones de la enzima PI3K
Las mutaciones oncogénicas de la subunidad p110α son las más frecuentes en los cánceres humanos; existen también mutaciones de la isoforma reguladora p85α asociadas con cáncer. Las mutaciones más frecuentes en los dominios correspondientes están pintadas de anaranjado oscuro. Δ Ex11: cambios en el exón 11; en las siguientes, la letra mayúscula inicial corresponde al aminoácido original; el número, a la posición del aminoácido dentro de la estructura primaria de la proteína, y la letra mayúscula final, al aminoácido reemplazante por la mutación. PR: dominio rico en prolina; SH2: homólogo 2 de la proteína Src; nSH2, cSH2 e iSH2 (dominios SH2 N- y C-terminal e inter SH2; KD: dominio quinasa; HD: dominio helical; C2: dominio C2; RBD: dominio de ligando; ABD: dominio del ligando adaptador.

La activación de la señalización de PI3K está regulada negativamente por tres clases de fosfatasas de inositol polifosfato. La fosfatasa del fosfoinositol 3-fosfato o PTEN desfosforila la posición 3 de PI(3,4,5)P3 para generar PI(4,5)P2; mientras que la fosfatasa del fosfoinositol 5-fosfato como la proteína homologa Src-2 que contiene inositol 5-fosfatasa (SHIP) y la fosfatasa de la fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 5-fosfatasa (PIB5PA) desfosforilan la posición 5 para producir PI(3,4,5)P2. Esta última se somete a su vez a la desfosforilación por polifosfato de inositol 4-fosfatasa tipo I (INPP4A) y tipo II (INPP4B) en la posición 4 para generar PI(3)P, terminando así la señalización de PI3K [50] (Figura 1).

La proteína inhibitoria, fosfatasa y homóloga de tensina (PTEN), que puede eliminar un fosfato de la molécula de PIP3 para convertirlo en PIP2, es el regulador negativo más importante de esta vía y uno de los supresores tumorales

con el mayor efecto en diferentes tipos de cáncer [51]. La mutación de ambos alelos de PTEN en las células germinales ha sido ampliamente evidenciada en la enfermedad de Cowden, la cual también se conoce como síndrome de hamartoma múltiple: los pacientes tienen predisposición al cáncer con un patrón de herencia autosómico dominante y alta susceptibilidad al carcinoma de mama y, en menor medida, al carcinoma tiroideo [52]. Existen mutaciones somáticas del PTEN principalmente en el glioblastoma y carcinoma endometrial, y en menor proporción en cáncer de próstata, linfomas y cáncer de mama [53].

Los niveles de PIP3 también pueden ser regulados por otro supresor tumoral conocido como polifosfato de inositol 4-fosfatasa tipo II B (INPP4B), que tiene el mismo efecto que PTEN. El INPP4B actúa como un supresor tumoral en varios cánceres epiteliales al inhibir la señalización de PI3K/Akt. La pérdida de INPP4B ha sido considerada un marcador de agresividad en algunos cánceres, como los de mama triple negativos [54]; paradójicamente, el INPP4B puede tener un comportamiento contrario a lo esperado, ya que también muestra características promotoras de tumores en leucemias y cáncer de mama [55].

PRINCIPALES ALTERACIONES GENÉTICAS DE AKT EN CÁNCER

Las mutaciones en AKT1-3 ocurren en 3 a 5 % de los cánceres humanos, pero la mayoría de ellas son mutaciones pasajeras [56]. Se ha identificado un grupo de amplificaciones o mutaciones activadoras en los genes AKT en múltiples tumores sólidos, aunque con frecuencias mucho más bajas que los activadores e inhibidores de PIK3CA. La mutación activadora más conocida es la mutación E17K en el dominio PH de AKT1 en pacientes con cáncer de mama, especialmente los subtipos luminales, cáncer de ovario y colon. Esta mutación confiere una activación constitutiva de la quinasa; sin embargo, E17K es incapaz de promover la génesis tumoral sin contar con otras mutaciones conductoras [57,58].

En oposición a lo descrito, Kim buscó la presencia de la mutación E17K en los genes AKT1 2 y 3 en 731 tejidos cancerosos: se detectaron cuatro mutaciones AKT1 E17K en los cánceres de mama (4/93; 4,3 %), pero ninguna en otros cánceres. No hubo mutación en los genes AKT2 o AKT3. Este estudio demostró que la mutación AKT1 E17K ocurre en los cánceres de mama en baja frecuencia, y que es rara en otros cánceres comunes, incluidos los carcinomas colorrectales, pulmonares, gástricos y hepatocelulares y las leucemias agudas. A pesar de la función oncogénica confirmada del AKT1 E17K, las incidencias raras de la mutación sugieren que puede no desempeñar un papel crucial en el desarrollo de los tipos más comunes de cánceres humanos [59].

Glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) en cáncer

GSK-3 se sobre expresa en diversas afecciones cancerosas, como tumores de colon, hígado, ovario y páncreas. La disminución de GSK-3B inhibe el crecimiento del cáncer de páncreas, la angiogénesis y la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular. Sin embargo, el papel de GSK-3 en el cáncer a menudo depende de mTOR, una molécula de señalización crucial en la proliferación celular [60].

Factores de transcripción FOXO en cáncer

La fusión de FOXO1 humano (conocido como FKHR; *forkhead* en rabdomiosarcoma) con la proteína PAX 3/7 en el rabdomiosarcoma alveolar (tumor pediátrico del músculo esquelético) es el resultado de la translocación cromosómica t (2; 13) (q35; q14) y t (1; 13) (p36; q14), que provoca la formación de la mayoría de los rabdomiosarcomas alveolares altamente metastásicos y agresivos [61,62]. Estos cambios genéticos son somáticos y no se heredan en la familia. De manera similar, la translocación cromosómica de FOXO3 (también conocido como FKHRL1) y FOXO4 (también conocido como AFX) con el gen MLL produce una leucemia de linaje mixto, un cáncer hematológico agresivo en niños, caracterizado por la presencia de una proteína de fusión MLL-FOXO3/4, resultante de la translocación cromosómica t (6; 11) (q21; q23) y t (X; 11) (q13.1; q23) [63,64]. Es importante destacar que estos reordenamientos genéticos en el rabdomiosarcoma alveolar y en la leucemia de linaje mixto no solo crean nuevas proteínas de fusión oncogénicas, sino que también causan la pérdida del alelo FOXO del cromosoma original, lo que resulta en haploinsuficiencia del locus FOXO. El gen FOXO3 es un supresor tumoral casi siempre eliminado durante la carcinogénesis de adenocarcinoma de pulmón en estadio temprano [65,66]. Existen otras entidades oncológicas raras en las cuales los genes FOXO participan, sin embargo, estos genes rara vez mutan en los cánceres humanos, con las excepciones antes descritas.

Complejo de la esclerosis tuberosa (TSC) en cáncer

Las mutaciones de la línea germinal en TSC1 y TSC2 predisponen a esclerosis tuberosa, que se caracteriza por el desarrollo de hamartomas generalizados en varios órganos; no obstante, la pérdida de la función de TSC1 o TSC2 rara vez se encuentra en tumores malignos. Como contradicción, la presencia de TSC1/TSC2 en los tumores humanos sugiere que retener cierta actividad supresora del crecimiento podría ser beneficioso durante la evolución del tumor, tal vez al promover la supervivencia cuando las células crecen en un ambiente limitado de nutrientes [67]. Existen algunas excepciones conocidas de alteraciones genéticas en TSC y cáncer, como mutaciones somáticas de TSC1 en neoplasia de vejiga [68] o TSC2 en el carcinoma hepatocelular [69].

ALTERACIONES GENÉTICAS DE mTOR EN CÁNCER

La activación de la señalización de mTOR en varios tipos de tumores malignos humanos es un hecho frecuente, pero no se han reportado mutaciones en estos genes supresores tumorales. La activación constitutiva de la señalización de PI3K-mTORC1 en las células cancerosas inhibe fuertemente la autofagia, la cual parece tener un comportamiento contradictorio en la carcinogénesis, ya que actúa como un supresor tumoral en unos casos y como protector de la supervivencia de las células cancerosas en otros. Por tanto, el rol de la autofagia activada por mTORC1 sobre las células cancerígenas depende de un contexto específico: al inicio, es importante para prevenir el cáncer, pero es requerido por el tumor para proteger sus células cuando ya está establecido [70].

Se sabe que la actividad de mTORC2 es alta en las líneas celulares del glioma y otros tumores primarios, en comparación con el tejido cerebral normal, y sugiere que mTORC2 promueve la proliferación de células tumorales y el potencial invasivo debido a la mayor formación de complejos en presencia de una sobre expresión de la proteína Rictor [71].

ALTERNATIVAS TERAPEÚTICAS DE LA VIA PI3K/AKT/mTOR EN EL CÁNCER

Es probable que la vía PI3K/AKT/mTOR sea una de las más importantes en la visión oncológica dada la alta frecuencia de desregulación de sus componentes encontrada en los casos de cáncer y, por tanto, una de las más investigadas. Se han evaluado más de cuarenta compuestos dirigidos a esta vía en diferentes tipos de cánceres humanos en distintas fases clínicas de investigación, aunque muy pocos han llegado a fases III/IV, debido a la toxicidad que generaban estos productos.

Entre los compuestos que han llegado al mercado existen tres inhibidores de mTOR aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos: sirolimus, everolimus y temsirolimus con propiedades inmunosupresoras y antiproliferativas, por lo cual se usan en pacientes trasplantados, esclerosis tuberosa, psoriasis y algunos tipos de cáncer (riñón, mama) [72]. En el Perú se comercializan bajo las mismas indicaciones aprobadas por la FDA.

La FDA ha aprobado cinco inhibidores de PI3K entre los años 2014 y 2021 que son los siguientes: idelalisib (inhibidor de PI3K delta), copanlisib (inhibidor de PI3K, predominantemente contra PI3K-α y PI3K-δ), duvelisib (un inhibidor dual oral de PI3K-delta y PI3K-gamma) y umbralisib (inhibidor oral de PI3K-delta y CK1-epsilon). Todos ellos aprobados para la leucemia linfocítica crónica y linfoma folicular en pacientes que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas por recurrencia o progresión de enfermedad; el quinto inhibidor, idelalisib (un inhibidor específico de PI3K alfa), es el único inhibidor de PI3K aprobado por la FDA (mayo de 2019), en combinación con fulvestrant, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas y de varones con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptores hormonales positivos (RH+), receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) y presencia de mutaciones en el gen PIK3CA, después de la progresión de enfermedad con o luego de un régimen de tratamiento que incluyó terapia endócrina [73-75]. En el Perú, todavía no se cuenta con estos medicamentos.

Se están investigando nuevos compuestos con mayor potencia y selectividad, pero se necesitan biomarcadores predictivos que ayuden a tomar las decisiones terapéuticas [76]. Hasta el momento, no ha sido posible entender completamente la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR debido a su compleja estructura: 254 componentes con 478 enlaces entre ellos, que regulan 17 procesos celulares en total [77].

CONCLUSIONES

- La vía PI3K/AKT/mTOR es muy importante en la regulación celular de muchos procesos fundamentales para la célula: crecimiento, proliferación, apoptosis, metabolismo, entre otros, cuyas alteraciones conllevan a una amplia gama de enfermedades humanas y, dentro de ellas, el cáncer.

- La activación del fosfoinositol trifosfato (PIP3) ocurre a través de los receptores tirosina quinasa (como los receptores de insulina o del factor de crecimiento epidermal humano), que son puntos referenciales de alteraciones oncogénicas y, por tanto, fuentes de investigación para nuevos medicamentos anticancerígenos. Las alteraciones más profundas de la célula no han mostrado una frecuencia importante, como uno imaginaría, respecto al cáncer.

- La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR es muy compleja, con muchos componentes e interacciones, y regulan cerca de 17 procesos celulares importantes.

- Aunque muchos productos con distintos mecanismos de acción sobre la vía PI3K han sido desarrollados y llevados a la experiencia clínica, solo algunos compuestos han recibido la aprobación regulatoria: los inhibidores de mTOR en cáncer de riñón y mama, inhibidores no selectivos de PI3K en leucemias crónicas y linfomas foliculares, y el inhibidor selectivo alpelisib para el tratamiento del cáncer de mama avanzado/metastásico en segunda línea (junto con el antiestrogénico fulvestrant) en mujeres con la mutación en la subunidad catalítica alfa de la fosfatitilinositol-4,5-bifosfato 3-quinasa. En el Perú, aún no contamos con los inhibidores de PI3K.

- Las referencias bibliográficas sobre esta vía de señalización en Latinoamérica, y particularmente en el Perú, son escasas, por ello es necesario entender claramente la función tan importante de esta vía en el desarrollo de diferentes enfermedades e iniciar investigaciones básicas que contribuyan a su conocimiento.

Agradecimiento: Por la elaboración gráfica de los esquemas: Marisa Cristina Ávila Villa - Diseñadora Gráfica.

Fuente de financiamiento: El artículo ha sido financiado por los autores.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heldin C-H, Lu B, Evans R, Gutkind JS. Signals and receptors. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016; 8(4): a005900.
2. Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, Bagrodia S, Cantley LC, Abraham RT. The PI3K pathway in human disease. Cell. 2017; 170(4): 605-35.
3. Ortega MA, Fraile-Martínez O, Asúnsolo Á, Buján J, García-Honduvilla N, Coca S. Signal Transduction Pathways in Breast Cancer: The Important Role of PI3K/Akt/mTOR. J Oncol. 2020; 2020: 9258396.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011; 144(5): 646-74.
5. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. Science. 2013; 339(6127): 1546-58.
6. Samuels Y, Waldman T. Oncogenic mutations of PIK3CA in human cancers. Curr Top Microbiol Immunol. 2010; 347: 21-41.
7. Toomey S, Carr A, Mezynski MJ, Elamin Y, Rafee S, Cremona M, et al. Identification and clinical impact of potentially actionable somatic oncogenic mutations in solid tumor samples. J Transl Med. 2020; 18(1): 99.
8. Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, Robinson JT, Garraway LA, Golub TR, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. Nature. 2014; 505(7484): 495-501.
9. Alzahrani AS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: At the bench and bedside. Semin Cancer Biol. 2019; 59: 125-32.
10. Paolo GD, Camilli PD. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. Nature. 2006; 443(7112): 651-7.
11. Prestwich GD. Phosphoinositide signaling; from affinity probes to pharmaceutical targets. Chem Biol. 2004; 11(5): 619-37.
12. Nascimbeni AC, Codogno P, Morel E. Phosphatidylinositol-3-phosphate in the regulation of autophagy membrane dynamics. FEBS J. 2017; 284(9): 1267-78.
13. Rubio RG, Ransom RF, Malik S, Yule DI, Anantharam A, Smrcka AV. Phosphatidylinositol 4-phosphate is a major source of GPCR-stimulated phosphoinositide production. Sci Signal. 2018; 11(547): eaan1210.
14. Poli A, Zaurito AE, Abdul-Hamid S, Fiume R, Faenza I, Divecha N. Phosphatidylinositol 5 Phosphate (PI5P): From Behind the Scenes to the Front (Nuclear) Stage. Int J Mol Sci. 2019; 20(9): 2080.
15. Sun Y, Thapa N, Hedman AC, Anderson RA. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate: targeted production and signaling. Bioessays. 2013; 35(6): 513-22.
16. Jin N, Lang MJ, Weisman LS. Phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate: regulation of cellular events in space and time. Biochem Soc Trans. 2016; 44(1): 177-84.
17. Li H, Wu X, Hou S, Malek M, Kielkowska A, Noh E, et al. Phosphatidylinositol-3,4-Bisphosphate and Its Binding Protein Lamellipodin Regulate Chemotaxis of Malignant B Lymphocytes. J Immunol. 2016; 196(2): 586-95.
18. Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. Nat Rev Genet. 2006; 7(8): 606-19.
19. Vanhaesebroeck B, Guillermet-Guibert J, Graupera M, Bilanges B. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010; 11(5): 329-41.
20. Auger KR, Serunian LA, Soltoff SP, Libby P, Cantley LC. PDGF-dependent tyrosine phosphorylation stimulates production of novel polyphosphoinositides in intact cells. Cell. 1989; 57(1): 167-75.
21. Ruderman NB, Kapeller R, White MF, Cantley LC. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase by insulin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990; 87(4): 1411-5.
22. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. Nat Rev Cancer. 2002; 2(7): 489-501.
23. Fayard E, Tintignac LA, Baudry A, Hemmings BA. Protein kinase B/Akt at a glance. J Cell Sci. 2005; 118(Pt 24): 5675-8.
24. Liu S-L, Wang Z-G, Hu Y, Xin Y, Singaram I, Gorai S, et al. Quantitative Lipid Imaging Reveals a New Signaling Function of Phosphatidylinositol-3,4-Bisphophate: Isoform- and Site-Specific Activation of Akt. Mol Cell. 2018; 71(6): 1092-104.e5.
25. Stephens L, Anderson K, Stokoe D, Erdjument-Bromage H, Painter GF, Holmes AB, et al. Protein kinase B kinases that mediate phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate-dependent activation of protein kinase B. Science. 1998; 279(5351): 710-4.
26. Hart JR, Vogt PK. Phosphorylation of AKT: a mutational analysis. Oncotarget. 2011; 2(6): 467-76.
27. Bozulic L, Surucu B, Hynx D, Hemmings BA. PKBalpha/Akt1 acts downstream of DNA-PK in the DNA double-strand break response and promotes survival. Mol Cell. 2008; 30(2): 203-13.
28. Kawakami Y, Nishimoto H, Kitaura J, Maeda-Yamamoto M, Kato RM, Littman DR, et al. Protein kinase C betaII regulates Akt phosphorylation on Ser-473 in a cell type- and stimulus-specific fashion. J Biol Chem. 2004; 279(46): 47720-5.
29. Lynch DK, Ellis CA, Edwards PA, Hiles ID. Integrin-linked kinase regulates phosphorylation of serine 473 of protein kinase B by an indirect mechanism. Oncogene. 1999; 18(56): 8024-32.
30. Toker A, Newton AC. Akt/protein kinase B is regulated by autophosphorylation at the hypothetical PDK-2 site. J Biol Chem. 2000; 275(12): 8271-4.
31. Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. Cell. 2007; 129(7): 1261-74.
32. Manning BD, Toker A. AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. Cell. 2017; 169(3): 381-405.
33. Jope RS, Yuskaitis CJ, Beurel E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): inflammation, diseases, and therapeutics. Neurochem Res. 2007; 32(4-5): 577-95.
34. Haar ET, Coll JT, Austen DA, Hsiao HM, Swenson L, Jain J. Structure of GSK3beta reveals a primed phosphorylation mechanism. Nat Struct Biol. 2001; 8(7): 593-6.
35. Frame S, Cohen P, Biondi RM. A common phosphate binding site explains the unique substrate specificity of GSK3 and its inactivation by phosphorylation. Mol Cell. 2001; 7(6): 1321-7.
36. Cole A, Frame S, Cohen P. Further evidence that the tyrosine phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 (GSK3) in mammalian cells is an autophosphorylation event. Biochem J. 2004; 377(Pt 1): 249-55.
37. Brunet A, Park J, Tran H, Hu LS, Hemmings BA, Greenberg ME. Protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the

forkhead transcription factor FKHRL1 (FOXO3a). Mol Cell Biol. 2001; 21(3): 952-65.
38. Calnan DR, Brunet A. The FoxO code. Oncogene. 2008; 27(16): 2276-88.
39. Heide LPVD, Hoekman MF, Smidt MP. The ins and outs of FoxO shuttling: mechanisms of FoxO translocation and transcriptional regulation. Biochem J. 2004; 380(Pt 2): 297-309.
40. Benayoun BA, Caburet S, Veitia RA. Forkhead transcription factors: key players in health and disease. Trends Genet. 2011; 27(6): 224-32.
41. Zech R, Kiontke S, Mueller U, Oeckinghaus A, Kümmel D. Structure of the Tuberous Sclerosis Complex 2 (TSC2) N Terminus Provides Insight into Complex Assembly and Tuberous Sclerosis Pathogenesis. J Biol Chem. 2016; 291(38): 20008-20.
42. Hartleben G, Müller C, Krämer A, Schimmel H, Zidek LM, Dornblut C, et al. Tuberous sclerosis complex is required for tumor maintenance in MYC-driven Burkitt's lymphoma. EMBO J. 2018; 37(21): e98589.
43. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling at a glance. J Cell Sci. 2009; 122(Pt 20): 3589-94.
44. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. Cell. 2017; 168(6): 960-76.
45. Dowling RJ, Topisirovic I, Fonseca BD, Sonenberg N. Dissecting the role of mTOR: lessons from mTOR inhibitors. Biochim Biophys Acta. 2010; 1804(3): 433-9.
46. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. Cell. 2012; 149(2): 274-93.
47. Franke TF. PI3K/Akt: getting it right matters. Oncogene. 2008; 27(50): 6473-88.
48. Phillips J, Domingo E. PIK3CA (phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide). Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2019; 23(4): 76-9.
49. Thorpe LM, Spangle JM, Ohlson CE, Cheng H, Roberts TM, Cantley LC, et al. PI3K-p110α mediates the oncogenic activity induced by loss of the novel tumor suppressor PI3K-p85α. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017; 114(27): 7095-100.
50. Rodgers SJ, Ferguson DT, Mitchell CA, Ooms LM. Regulation of PI3K effector signalling in cancer by the phosphoinositide phosphatases. Biosci Rep. 2017; 37(1): BSR20160432.
51. Myers MP, Pass I, Batty IH, Kaay JVD, Stolarov JP, Hemmings BA, et al. The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor supressor function. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998; 95(23): 13513-8.
52. Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, Rocca-Serra P, Dahia PL, Zheng Z, et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. Hum Mol Genet. 1998; 7(3): 507-15.
53. Longy M. PTEN (phosphatase, tensin homolog deleted on chromosome ten): Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 1999; 3(3): 128-9.
54. Agoulnik IU, Hodgson MC, Bowden WA, Ittmann MM. INPP4B: the new kid on the PI3K block. Oncotarget. 2011; 2(4): 321-8.
55. Woolley JF, Dzneladze I, Salmena L. Phosphoinositide signaling in cancer: INPP4B Akt(s) out. Trends Mol Med. 2015; 21(9): 530-2.
56. Yi KH, Lauring J. Recurrent AKT mutations in human cancers: functional consequences and effects on drug sensitivity. Oncotarget. 2016; 7(4): 4241-51.
57. Carpten JD, Faber AL, Horn C, Donoho GP, Briggs SL, Robbins CM, et al. A transforming mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in cancer. Nature. 2007; 448(7152): 439-44.
58. Mancini ML, Lien EC, Toker A. Oncogenic AKT1(E17K) mutation induces mammary hyperplasia but prevents HER2-driven tumorigenesis. Oncotarget. 2016; 7(14): 17301-13.
59. Kim MS, Jeong EG, Yoo NJ, Lee SH. Mutational analysis of oncogenic AKT E17K mutation in common solid cancers and acute leukaemias. Br J Cancer. 2008; 98(9): 1533-5.
60. Mancinelli R, Carpino G, Petrungaro S, Mammola CL, Tomaipitinca L, Filippini A, et al. Multifaceted Roles of GSK-3 in Cancer and Autophagy-Related Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2017; 2017: 4629495.
61. Galili N, Davis RJ, Fredericks WJ, Mukhopadhyay S, Rauscher FJ, Emanuel BS, et al. Fusion of a fork head domain gene to PAX3 in the solid tumour alveolar rhabdomyosarcoma. Nat Genet. 1993; 5(3): 230-5.
62. Davis RJ, D'Cruz CM, Lovell MA, Biegel JA, Barr FG. Fusion of PAX7 to FKHR by the variant t(1;13)(p36;q14) translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. Cancer Res. 1994; 54(11): 2869-72.
63. Slany RK. The molecular biology of mixed lineage leukemia. Haematologica. 2009; 94(7): 984-93.
64. Meyer C, Burmeister T, Gröger D, Tsaur G, Fechina L, Renneville A, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. Leukemia. 2018; 32(2): 273-84.
65. Mikse OR, Blake DC, Jones NR, Sun Y-W, Amin S, Gallagher CJ, et al. FOXO3 encodes a carcinogen-activated transcription factor frequently deleted in early-stage lung adenocarcinoma. Cancer Res. 2010; 70(15): 6205-15.
66. Herzog CR, Blake DC, Mikse OR, Grigoryeva LS, Gundermann EL. FoxO3a gene is a target of deletion in mouse lung adenocarcinoma. Oncol Rep. 2009; 22(4): 837-43.
67. Mieulet V, Lamb RF. Tuberous sclerosis complex: linking cancer to metabolism. Trends Mol Med. 2010; 16(7): 329-35.
68. Pymar LS, Platt FM, Askham JM, Morrison EE, Knowles MA. Bladder tumour-derived somatic TSC1 missense mutations cause loss of function via distinct mechanisms. Hum Mol Genet. 2008; 17(13): 2006-17.
69. Huynh H, Hao H-X, Chan SL, Chen D, Ong R, Soo KC, et al. Loss of Tuberous Sclerosis Complex 2 (TSC2) Is Frequent in Hepatocellular Carcinoma and Predicts Response to mTORC1 Inhibitor Everolimus. Mol Cancer Ther. 2015; 14(5): 1224-35.
70. Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy. Nat Cell Biol. 2010; 12(9): 814-22.
71. Masri J, Bernath A, Martin J, Jo OD, Vartanian R, Funk A, et al. mTORC2 activity is elevated in gliomas and promotes growth and cell motility via overexpression of rictor. Cancer Res. 2007; 67(24): 11712-20.
72. Hua H, Kong Q, Zhang H, Wang J, Luo T, Jiang Y. Targeting mTOR for cancer therapy. J Hematol Oncol. 2019; 12(1): 71.
73. Zhang M, Jang H, Nussinov R. PI3K inhibitors: review and new strategies. Chem Sci. 2020; 11(23): 5855-65.
74. Kienle DL, Stilgenbauer S. Approved and emerging PI3K inhibitors for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Expert Opin Pharmacother. 2020; 21(8): 917-29.
75. Markham A. Alpelisib: First Global Approval. Drugs. 2019; 79(11): 1249-53.
76. Jiang N, Dai Q, Su X, Fu J, Feng X, Peng J. Role of PI3K/AKT pathway in cancer: the framework of malignant behavior. Mol Biol Rep. 2020; 47(6): 4587-629.
77. Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway. Mol Biosyst. 2015; 11(7): 1946-54.

Correspondencia:
Franklin Aldecoa Bedoya
Dirección: Calle Mariel 190 Dpto 403, Chacarilla, Surco. Lima, Perú.
Teléfono: +51 938 159 635
Correo electrónico: franklin.aldecoa@yahoo.com

Recibido: 06 de julio de 2021
Evaluado: 11 de agosto de 2021
Aprobado: 31 de agosto de 2021

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú. Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ORCID iDs
Aldecoa F https://orcid.org/0000-0003-3401-3689
Ávila J. https://orcid.org/0000-0001-7161-9554

USMP

UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES