

23 VOLUMEN

N° 1 enero - marzo 2023
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



HORIZONTE MÉDICO (Lima)

Volumen 23, número 1, enero - marzo 2023

Horizonte Médico (Lima), Horiz Med (Lima) es una publicación triestral y es editada por la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres.

Divulga los trabajos y experiencias desarrolladas en el área biomédica y de salud pública realizados a nivel nacional e internacional, y promueve la investigación en los diferentes campos de la medicina humana.

Todos los derechos quedan reservados por la Universidad de San Martín de Porres. Esta publicación no puede ser reproducida total ni parcialmente, ni archivada o transmitida por ningún medio, sea electrónico, mecánico, de grabación, fotocopiado, microfilmación, por registro u otros métodos, sin que se cite la fuente de origen.

Horizonte Médico (Lima), está indizada o resumida en:

- Scielo
- LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal).
- LILACS
- REDALYC
- REPEBIS
- LIPECS
- EBSCOhost (MedicLatina)
- BVS-INS (Centro de Información y Documentación Científica).
- GFMER (Geneva Foundation for Medical Education and Research).
- DOAJ
- Portal de Revistas Peruanas (CONCYTEC)
- ALICIA
- Web of Science (Scielo Citation Index)
- REDIB
- Index Copernicus
- Sherpa/Romeo
- Google Scholar
- CrossRef
- ERIH PLUS
- MIAR
- DIALNET

Se distribuye gratuitamente y por canje. Además, está disponible a texto completo en la siguiente página web: <http://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/>

Horizonte Médico (Lima) luego de recibir diversas contribuciones inéditas como editorial, artículo original, original breve, artículo de revisión, caso clínico, artículo de opinión, historia, semblanza y carta al editor; son revisadas por expertos (pares) nacionales como extranjeros que han publicado investigaciones similares previamente, estos opinan en forma anónima sobre la calidad y validez de sus resultados.

El número de revisores depende del tipo de artículo, solo se publican aquellos artículos con comentarios favorables y que han resuelto las observaciones enviadas.

El tiempo de revisión en la mayoría de los casos es de dos a cuatro meses, según la celeridad de los revisores y autores.

La revisión no se hace responsable de las opiniones vertidas por los autores de los artículos publicados.

© Copyright 2023 FMH - USMP
Depósito legal: 2003 - 1674
ISSN: 1727 - 558X (impreso)
ISSN: 2227 - 3530 (En línea)
DOI: <http://doi.org/10.24265/horizmed>

HORIZONTE MÉDICO

Volumen 23 número 1, enero - marzo 2023

CONTENIDO

EDITORIAL

Clases teóricas, ¿cosa del pasado en la docencia de ciencias básicas en Medicina?	
Enrique Ruiz-Morí.....	6

ARTÍCULOS ORIGINALES

Asociación entre el nivel del establecimiento de salud y el cumplimiento de los elementos informativos en los formatos de consentimiento informado, 2019-2021	
José Luis Angeles Fuentes; Maritza Dorila Placencia Medina.....	9
Evaluación de la efectividad de la vitamina E en la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2 sin fibrosis avanzada	
Gonzalo Miranda Manrique.....	17
Prevalencia y factores de riesgo asociados a infección por virus SARS-CoV-2 en trabajadores del Instituto Nacional de Salud del Niño de Perú, abril 2020 a marzo 2021	
Cesar Walter Romero Ramos; Víctor Mamani-Urrutia; Alicia Bustamante-López; Gloria Ubillus Arriola; M. Paulina Tello D.; María Esther Castillo Díaz; Margarita Alvarado Palacios.....	24
Clima organizacional del personal de salud y satisfacción de usuarios atendidos por Servicio de Atención Móvil de Urgencia (SAMU) en el contexto COVID-19, Piura 2021	
Fernanda Belén Guerra Elera; Ricardo Aldo Lama Morales; Marco Sergio Guerra Delgado; Rosario Nelly Elera Ojeda.....	31
Asociación entre el riesgo nutricional, estancia hospitalaria y diagnóstico médico en pacientes de un hospital del seguro social peruano	
Erika Jauregui-Romero; Esther P. García-Herbozo; Jean Carlos Quispe-Galvez; Carmen Fiorella Martinelli-Mejía; Jose A. J. Gómez-La Rosa.....	39
Características y frecuencia de tuberculosis antes y durante la pandemia por COVID-19 en adultos atendidos en un centro de atención primaria, Lima-Perú, 2019-2020	
Franco Calixto E.; Lilian R. Pantoja S.....	49
Calidad de sueño en docentes en una institución educativa durante la emergencia sanitaria COVID-19, Perú, 2021	
César Edgardo Sisnegas-Vergara; Selene Sayuri Díaz Huertas; Kiara Marysol Ojeda Campos.....	58
Peroxidación lipídica y estrés laboral en trabajadores de una universidad privada del norte de Perú	
Zhandra Arce Gil; Elmer López-López; Rubén Asalde-Ramos; Marilia Cortez-Vidal; Sandra Loaiza-Chumacero	65
CASOS CLÍNICOS	
Factor de crecimiento nervioso en neuropatía óptica traumática	
Justiniano Oseas Zea Quispe; Roberto Michael Orihuela Echavigurin; Freddy Cristóbal López Gonzales.....	71
Compromiso del parénquima pulmonar secundaria a la inyección subcutánea de geles de silicona: reporte de caso.	
Renzo Steffano Valle Farfán; Enver Vantroi Palacios Ordoñez; Ysabel Lozano Rodas; Stefano Alessandro Valle Farfán	76
Cáncer de mama y mutación del gen ataxia telangiectasia: reporte de caso	
Oscar Alejandro Bonilla Sepúlveda.....	81
ARTICULO DE REVISIÓN	
El factor de transcripción nuclear NF-κB en cáncer	
Franklin Aldecoa Bedoya	86
Uso y resultados del astegolimab en el manejo del asma severa: ¿qué se conoce?	
Ivan David Lozada Martínez; Gonzalo Domínguez Alvarado; Fernando Torres Pérez; Leidy Johanna Cruz Rodríguez; Lesmer Alirio Galindo Ruiz; María Camila Gamboa Perdomo; Luisa Fernanda Hurtado Quiros; Karen Elena Reales Hernández.....	96
Riesgo cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19 a corto y mediano plazo: ¿qué concluye la evidencia actual?	
Yelson Alejandro Picón Jaimes; German Josué García Lovelo; Jessica Valentina Ellis Fritz; Antonio Luis Castro Castro; Jesús Miguel Villa Navarro; Daniela Andrea Soto Bossa; Sebastián Danilo Rojas Ortega; Tatiana Álvarez Saa; Michael Gregorio Ortega Sierra.....	104

HORIZONTE MÉDICO

Volume 23, issue 1, january - march 2023

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

Theory classes: a thing of the past in the teaching of basic sciences in Medical Schools?

Enrique Ruiz-Mori.....6

ORIGINAL ARTICLES

Association between health care facility level and compliance with informative elements of informed consent forms, 2019-2021

José Luis Angeles Fuentes; Maritza Dorila Placencia Medina.....9

Evaluation of the effectiveness of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease among type 2 diabetes patients without advanced fibrosis

Gonzalo Miranda Manrique.....17

Prevalence and risk factors associated with SARS-CoV-2 infection among workers of Instituto Nacional de Salud del Niño, Peru, April 2020 to March 2021

Cesar Walter Romero Ramos; Víctor Mamani-Urrutia; Alicia Bustamante-López; Gloria Ubillus Arriola; M. Paulina Tello D.; María Esther Castillo Díaz; Margarita Alvarado Palacios.....24

Organizational climate among healthcare personnel and satisfaction of users assisted by the Mobile Emergency Care Service (SAMU) in the context of COVID-19, Piura, 2021

Fernanda Belén Guerra Elera; Ricardo Aldo Lama Morales; Marco Sergio Guerra Delgado; Rosario Nelly Elera Ojeda.....31

Association between nutritional risk, hospital stay and medical diagnosis among patients from a Peruvian social security hospital

Erika Jauregui-Romero; Esther P. García-Herbozo; Jean Carlos Quispe-Galvez; Carmen Fiorella Martinelli-Mejía; Jose A. J. Gómez-La Rosa..39

Characteristics and frequency of tuberculosis before and during the COVID-19 pandemic among adults treated in a primary healthcare center in Lima, Peru, 2019-2020

Franco Calixto E.; Lilian R. Pantoja S.....49

Sleep quality among teachers of an educational institution during the COVID-19 health emergency, Peru, 2021

César Edgardo Sisniegas-Vergara; Selene Sayuri Díaz Huertas; Kiara Marysol Ojeda Campos.....58

Lipid peroxidation and occupational stress among workers of a private university in northern Peru

Zhandra Arce Gil; Elmer López-López; Rubén Asalde-Ramos; Marilia Cortez-Vidal; Sandra Loaiza-Chumacero65

CLINICAL CASE

Nerve growth factor in traumatic optic neuropathy

Justiniano Oseas Zea Quispe; Roberto Michael Orihuela Echavigurin; Freddy Cristóbal López Gonzales.....71

Pulmonary parenchymal involvement secondary to subcutaneous injection of silicone gels: a case report

Renzo Steffano Valle Farfán; Enver Vantroi Palacios Ordoñez; Ysabel Lozano Rodas; Stefano Alessandro Valle Farfán76

Breast cancer and mutation in the ataxia telangiectasia mutated gene: a case report

Oscar Alejandro Bonilla Sepúlveda.....81

REVIEW ARTICLE

NF-κB transcription factor in cancer

Franklin Aldecoa Bedoya86

Use and results of astegolimab in the management of severe asthma: what is known?

Ivan David Lozada Martínez; Gonzalo Domínguez Alvarado; Fernando Torres Pérez; Leidy Johanna Cruz Rodríguez; Lesmer Alirio Galindo Ruiz; María Camila Gamboa Perdomo; Luisa Fernanda Hurtado Quiros; Karen Elena Reales Hernández.....96

Cardiovascular risk among patients recovered from COVID-19 in the short and medium term: what does the current evidence conclude?

Yelson Alejandro Picón Jaimes; German Josué García Lovelo; Jessica Valentina Ellis Fritz; Antonio Luis Castro Castro; Jesús Miguel Villa Navarro; Daniela Andrea Soto Bossa; Sebastián Danilo Rojas Ortega; Tatiana Álvarez Saa; Michael Gregorio Ortega Sierra.....104

Clases teóricas, ¿cosa del pasado en la docencia de ciencias básicas en Medicina? Theory classes: a thing of the past in the teaching of basic sciences in Medical Schools?

Enrique Ruiz-Mori* ^{1,a,b}

En la metodología de la enseñanza en diversas asignaturas de Medicina se cuenta con la clase teórica, que va acompañada de prácticas y seminarios, los cuales son los complementos fundamentales de la teoría que ayudan a los alumnos a obtener mayor conocimiento.

Es necesario comprender que la clase de teoría, también denominada clase magistral, desde su inicio, mucho antes de los griegos, brinda información unidireccional impartida en grupos masivos de alumnos, con el propósito de transmitir un conocimiento. Bajo este enfoque, el docente realiza una actividad expositiva donde desconoce con exactitud el nivel de los conceptos que los estudiantes logran aprender, estudiantes que, actualmente, al tener una actitud pasiva y potencialmente desinteresada, pierden con facilidad el enfoque del beneficio de los conocimientos impartidos y catalogan a este tipo de clase como “obsoleta” y “anacrónica”, en la que se busca principalmente la memorización y cuyos conceptos, con frecuencia, se pierden en el olvido ⁽¹⁾.

Actualmente se ha establecido que el educando puede mantener su atención en este tipo de herramienta educativa solo durante los primeros 15 minutos, de allí que la experiencia y destreza del profesor en convertir este método expositivo en un modelo interactivo con los asistentes sea muy necesario. No hasta hace mucho los maestros utilizaban las modulaciones de la voz, la fluidez del lenguaje, la entonación, la mirada a los oyentes, los gestos, el desplazamiento en el aula y otras actitudes para generar una mayor atención de los asistentes; ahora se ha visto complementado con ayudas audiovisuales modernas. La clásica y útil pizarra, los papelógrafos iniciales, las filmas posteriores, el actual Power Point se van viendo desplazados por videos y otras herramientas tecnológicas del mundo moderno, las cuales buscan atraer la atención de los alumnos. Cada vez más se debe buscar que la tecnología sea una aliada del maestro para conseguir una mejor y más rápida enseñanza.

Para que se produzca el aprendizaje en el alumnado es necesario contar con tres etapas fundamentales: la motivación, la atención y la memorización. El proceso de motivar al alumno se debe iniciar partiendo del grado de motivación que el estudiante tiene, el cual el profesor, con su habilidad, deberá mejorar, ya que gracias a la motivación es que el alumno puede desarrollar una conducta apropiada que le permita alcanzar su objetivo o su meta, que en este caso es el aprendizaje; la motivación tiene un componente intrínseco y extrínseco, y cuanto más motivado esté un alumno, mayor implicación tendrá en su aprendizaje. La segunda etapa es la atención, en la cual el profesor debe tener una serie de destrezas que le permitan conseguir que los alumnos mantengan un interés por la clase que se está impartiendo. Y el tercer propósito es que el estudiante retenga determinados conceptos que han sido expuestos por el docente, quien ha hecho la revisión general y actualizada de un determinado tema.

Si bien el docente está capacitado y conoce a profundidad la clase que va a desarrollar, ésta debe ser lo suficientemente estructurada para conseguir que el educando esté motivado para profundizar el tema, asimismo, que la clase sea el estímulo que lleve al estudiante a ampliar sus conocimientos y construir un mejor aprendizaje con un pensamiento crítico, así como para crear nuevos conceptos; para ello el profesor no debe mostrar que él es la verdad absoluta, debe tratar de crear en los escuchas la oportunidad de preguntarse y discutir alrededor del tema que se expone.

Este tipo de pedagogía, la clase magistral, ha sido un método que ha permitido transmitir información a lo largo del tiempo, sin embargo, tiene ciertas deficiencias. El profesor en la clase teórica tiene el monopolio del conocimiento, y los alumnos solo son oyentes, es decir, elementos pasivos. Otros factores, tales como la inasistencia cada vez mayor de los alumnos a la teoría, la poca atención del alumno al profesor, la tendencia de creer que 60 diapositivas en 45 minutos es una forma adecuada de enseñar, el leer la información que se encuentra en las ayudas visuales, el hecho comprobado de

¹ Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.

a Director de la revista Horizonte Médico, responsable de las asignaturas de Fisiología y Fisiopatología.

b Doctor en Gestión de Salud.

que, en el mejor de los casos, los estudiantes logran recordar solo el 20 % de lo que se les enseña en una clase magistral, junto con otras razones más, han motivado a plantear que las clases teóricas en ciencias básicas de Medicina sean consideradas un tema en extinción y una forma poco efectiva de aprender ^(2,3).

Debemos esforzarnos por convertir la tradicional clase magistral en una herramienta más dinámica, que se transforme en una activa participación del estudiante a través de técnicas apropiadas, una de las cuales es generar situaciones de interés al generar casos, es decir, problematizar los temas a desarrollar en la clase ⁽⁴⁾. El concepto de problematizar los contenidos motiva a que los alumnos participen tratando de encontrar las respuestas (aprendizaje basado en problemas) ⁽⁵⁾, lo que constituye una puerta de entrada a un nuevo campo cognitivo. Esta estrategia permite incluso que el alumno formule hipótesis que más adelante le obligarán a investigar para satisfacer su prurito investigador.

Es necesario que exista un equilibrio entre la clase teórica y los seminarios y prácticas, de tal forma que la teoría brinde al alumno las bases sólidas del conocimiento, mientras que los seminarios y prácticas faciliten que el estudiante adquiera una serie de habilidades y actitudes que le permitan desarrollar en forma coherente un conocimiento que más adelante pueda aplicar en su formación clínica frente al paciente.

Las prácticas y seminarios no son apéndices de la teoría, por el contrario, son herramientas pedagógicas importantes y necesarias que complementan el sustento teórico. Los alumnos deben desarrollar las habilidades y actitudes para poner en práctica lo aprendido en la clase teórica, permitiendo solidificar los conceptos y encontrar su utilidad más adelante en la profesión médica. Los alumnos distribuidos en grupos pequeños tienen una participación más activa en su formación, siendo el aprendizaje bidireccional con sus profesores; asimismo, desarrollan un comportamiento grupal, que es la forma en la que se ejerce la medicina actualmente, el médico no puede estar aislado, es necesario trabajar en equipo, pero ello debe aprenderlo desde sus primeros días en la universidad. El seminario, por otro lado, es un pilar fundamental que permite, a través de casos clínicos o problemas médicos, integrar la enseñanza básica impartida en la clase teórica, donde es importante incentivar el análisis y juicio crítico que se debe realizar ante una determinada situación o frente a un paciente en particular, entendiendo que el médico no trata enfermedades, trata enfermos, que tienen características propias, lo cual hace que cada enfermo sea peculiar y que su tratamiento no sea masivo, sino individualizado y funcional. Los seminarios tienen dos etapas: en la primera, el alumno en forma grupal prepara, con anterioridad, un tema seleccionado, para lo cual hace una revisión minuciosa del sustento científico; en la segunda etapa, el grupo expone y se somete a una discusión crítica a fin de llegar, junto con el profesor y sus compañeros de clase, a conclusiones integrales ^(6,7).

Si la estructura actual de la enseñanza de Medicina se basa en clases de teoría, en la práctica y en el seminario, y si la calificación del alumno debe reflejar el conocimiento impartido por los profesores y adquirido por sí mismo, es necesario que se valore y pondere a cada una de estas tres herramientas pedagógicas por igual, es decir, 33,3 % para cada evento académico. La teoría tiene su importancia, pero es tanto en la práctica como en el seminario donde profesores y alumnos interactúan mucho más: los alumnos participan activamente y el conocimiento se perenniza. Por ello, hay que empoderar más a los seminarios y prácticas en la docencia, pero considerando transferirles de forma articulada determinados temas de teoría, de tal manera que el alumno, gracias a su intervención y participación, logrará fijar más conceptos. Esto es una necesidad y un cambio justo que se debe realizar para una mejor educación de nuestros alumnos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gatica-Saavedra M, Rubí-González P. La clase magistral en el contexto del modelo educativo basado en competencias. *Revista Electrónica Educare*. 2012;25(1):321-32.
2. Schwartzstein RM, Roberts DH. Saying Goodbye to Lectures in Medical School - Paradigm Shift or Passing Fad? *N Engl J Med*. 2017;377(7):605-7.
3. Paz-Bonilla ME, Malca-Iturregui LC, León-Jiménez FE. Conferencias y pregrado de medicina... ¿un dinosaurio extinto? *Rev Fund Educ Méd*. 2017;20(3):141-2.
4. Charaja Cutipa F. Vigencia de la clase magistral en la universidad del siglo XXI. *Rev Apunt Univ*. 2014;4(1):57-66.
5. Fuentes V, Perez C. Estudio comparativo entre metodologías Aprendizaje Basado en Problemas y tradicional en Módulo de Enseñanza. *Rev Edu Cienc Salud*. 2013; 10(2):107-13.
6. Vallejo López AB. El papel del docente universitario en la formación de estudiantes investigadores desde la etapa inicial. *Educ Méd Super*. 2020; 34(2):e1579.
7. Rodríguez-Pulido F, Rodríguez-Pulido J, Artiles Rodríguez J. Aprendizaje del estudiante universitario a través del seminario en la titulación de Medicina. *Docencia e Investigación*. 2018;29:67-87.

Correspondencia:

Enrique Ruiz Mori

Dirección: Av. Alameda del Corregidor 1531, La Molina. Lima, Perú.

Teléfono: 01 3650483

Correo electrónico: eruizm@usmp.pe

© La revista. Publicado por la 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

Enrique Ruiz-Mori  <https://orcid.org/0000-0003-1248-5482>

Asociación entre el nivel del establecimiento de salud y el cumplimiento de los elementos informativos en los formatos de consentimiento informado, 2019-2021

José Luis Angeles Fuentes* ^{1,a}; Maritza Dorila Placencia Medina ^{2,b}

El presente estudio forma parte del trabajo de investigación para obtener el Grado Académico de Magister en Gerencia en Servicios de Salud: Angeles Fuentes, José Luis y Placencia Medina, Maritza, “Gestión del formato de consentimiento informado e instrumento de validación en los hospitales e institutos del Minsa de Lima Metropolitana 2019-2021” [tesis de posgrado]. Lima: Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM); 2022.

RESUMEN

Objetivo: Identificar la relación entre el nivel de los establecimientos de salud públicos y el cumplimiento de los elementos informativos necesarios y deseables de los formatos de consentimiento informado (CI), Lima Metropolitana, 2019-2021.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo y transversal. Se analizaron 455 formatos de CI aplicados en establecimientos de salud públicos del tercer nivel de atención: hospitales (III-1, III-E) e institutos especializados (III-2), donde se evaluó el cumplimiento de 22 elementos necesarios y 9 elementos deseables identificados en la regulación peruana vigente y lo previsto a nivel de la Corte Interamericana de Derechos Humanos (Corte IDH). Dicha matriz se sometió a un juicio de expertos constituido por 11 profesionales abogados y de salud, registrando un coeficiente de Kappa de “1” en correlato a “perfecto”. Además, se valoró el coeficiente de competencia experta (K), registrando un promedio entre los especialistas de “0,92” compatible a una “alta influencia”. Se aplicaron las pruebas estadísticas de correlación de Spearman, chi cuadrado, prueba exacta de Fisher y phi de Cramer.

Resultados: Los institutos especializados (66,00 %) elaboraron predominantemente los formatos de CI, y la actividad médica (96,90 %) fue la mayoritaria en dichos formatos. El cumplimiento de los elementos informativos necesarios ($Rho = 0,69$) y deseables ($Rho = 0,64$) registraron una relación significativa ($p < 0,05$) con el nivel del establecimiento de salud. Los elementos “Beneficios”, “Efectos adversos de los fármacos”, “Pronóstico” y “Recomendaciones” mostraron una relación significativa positiva ($p < 0,05$; $\Phi > 0,00$). Los elementos “Duración del procedimiento”, “Contraindicaciones” y “Absolución de preguntas” registraron una relación significativa negativa ($p < 0,05$; $\Phi < 0,00$).

Conclusiones: Existe asociación entre el nivel del establecimiento de salud y el cumplimiento de los elementos informativos necesarios y deseables de los formatos de CI en los establecimientos de salud públicos de Lima Metropolitana entre 2019 y 2021.

Palabras clave: Consentimiento Informado; Bioética; Derechos del Paciente; Servicios de Salud; Autonomía Personal (Fuente: DeCS BIREME).

Association between health care facility level and compliance with informative elements of informed consent forms, 2019-2021

ABSTRACT

Objective: To identify the relationship between public health care facility level and compliance with the essential and desired informative elements of informed consent (IC) forms, Lima Metropolitan Area, 2019-2021.

Materials and methods: A descriptive and cross-sectional study. A total of 455 IC forms used in public tertiary health care facilities—hospitals (III-1, III-E) and specialized health care institutions (III-2)—were analyzed to assess the compliance of 22 essential and nine desired elements set forth in the current Peruvian laws and regulations and provided by the Inter-American Court of Human Rights (IACHR). This matrix was submitted to the opinion of a group of experts made up of 11 lawyers and health professionals, registering a Kappa coefficient of 1, which implies a “perfect agreement.” In addition, expert competence coefficient (K) was assessed, registering among the specialists an

1 Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD). Lima, Perú.

2 Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

a Cirujano dentista.

b Doctora en Farmacia y Bioquímica.

*Autor corresponsal.

average of 0.92, which represents a “high influence.” Statistical tests such as Spearman's correlation coefficient, chi-square test, Fisher's exact test and Cramér's phi were performed.

Results: IC forms were mostly developed by the specialized health care institutions (66.00 %) and the medical activity (96.90 %) prevailed in said forms. Compliance with the essential ($Rho = 0.69$) and desired ($Rho = 0.64$) informative elements showed a significant relationship ($p < 0.05$) with the health care facility level. The elements “Benefits,” “Drug adverse effects,” “Prognosis” and “Recommendations” showed a significant positive relationship ($p < 0.05$; $\Phi > 0.00$). The elements “Procedure duration,” “Contraindications” and “Solution to questions” showed a significant negative relationship ($p < 0.05$; $\Phi < 0.00$).

Conclusions: There is an association between health care facility level and compliance with the essential and desired informative elements of IC forms in public health care facilities in Lima Metropolitan Area between 2019 and 2021.

Keywords: Informed Consent; Bioethics; Patient Rights; Health Services; Personal Autonomy (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La persona individual es un ser libre para ejecutar su proyecto de vida mediante el ejercicio del rol que ha elegido, disponiendo de sus fuerzas y condiciones que lo determinan. Esta soberanía erige al ser humano como el centro de imputación de derechos que salvaguardan la dignidad humana ⁽¹⁾. El derecho a la salud, en su vertiente operativa, es de eficacia inmediata, ello en atención a la relación con otros derechos fundamentales ⁽²⁾. El CI se configura como una obligación legal y ética para cualquier procedimiento, invasivo o no, lo cual constituye un proceso complejo que implica el acuerdo de voluntades a través de un diálogo claro, franco y bien intencionado entre el paciente y el profesional de la salud ⁽³⁾. El CI se sostiene en otros derechos esenciales, por ende, no se presenta de manera aislada, sino en relación con otros atributos y facultades ⁽⁴⁾. El derecho al CI instrumentaliza la capacidad de elegir del paciente en ejercicio a la autodeterminación, al adoptar una decisión libre, voluntaria y consciente ⁽⁵⁾. Ello implica el deber del profesional de la salud de brindar una información completa, pertinente y necesaria, pues, sin la comprensión y consiguiente aquiescencia del paciente, no se podrá realizar ninguna actividad lícita sobre la estructura corpórea de este ⁽⁶⁾.

A nivel interamericano, la Corte IDH en los años 2016 y 2018 desarrolló el derecho al consentimiento informado en las sentencias de los casos I.V. vs. Bolivia y Poblete Vilches y otros vs. Chile, respectivamente. Reconocieron la relación del consentimiento informado con la autonomía y libertad del paciente, señalando un contenido mínimo en la información ^(7,8).

A nivel nacional, la Ley n.° 29414 y su reglamento establecen los derechos de los usuarios en los servicios de salud, donde se señala que todo individuo debe recibir la información de aspectos relevantes del tratamiento previamente a su aceptación o rechazo ^(9,10). La Norma Técnica de Salud (NTS) n.° 139-MINSA/2018/DGAIN: Norma Técnica de Salud para la Gestión de la Historia Clínica, codifica el contenido y uso del formato de CI ⁽¹¹⁾. El tribunal

de la Superintendencia Nacional de Salud (Susalud), mediante el Acuerdo n.° 006-2018, adopta el precedente administrativo de observancia obligatoria para el registro del consentimiento informado. Se resuelve que deben detallarse aspectos asociados a los eventos indeseados con mayor frecuencia y beneficios derivados del tratamiento en términos sencillos y comprensibles ⁽¹²⁾.

La NTS n.° 021-MINSA/DGSP-V.03: “Categorías de Establecimientos del Sector Salud”, organiza los servicios de salud y los categoriza para mejorar el desempeño en el sistema de salud. La categoría del establecimiento de salud es la clasificación en base a niveles de complejidad que determinan su capacidad resolutoria. Las categorías de establecimientos de salud se dan en tres niveles, y en el tercer nivel se encuentran las categorías hospitalares (III-1, III-E) e institutos especializados (III-2) ⁽¹³⁾.

Los elementos necesarios son aquellos elementos informativos establecidos de manera expresa en la regulación peruana vigente previstos en la Ley N.° 29414 y su reglamento, la NTS n.° 139-MINSA/2018/DGAIN y el Acuerdo n.° 006-2018 del tribunal de Susalud. Además, a nivel supranacional, en las sentencias de la Corte IDH de los casos I.V. vs. Bolivia y Poblete Vilches y otros vs. Chile, se identificaron 22 elementos necesarios. Por otro lado, los elementos deseables o accesorios no están establecidos expresamente en la regulación mencionada. Estos elementos deseables garantizan una eficacia plena del acto de consentimiento y fortalecen la aquiescencia del paciente y el proceso de información. Se identificaron 9 elementos deseables.

Calle et al., en España, evaluaron la calidad formal de 1425 formatos de CI de 9 hospitales de Murcia, lo cual reveló ámbitos de mejora en su elaboración, ya que estos se orientaban a brindar una información más individualizada por parte del profesional de la salud ⁽¹⁴⁾. Escobar y Novoa, en Colombia, analizaron 80 formatos de 22 establecimientos de salud públicos y privados, donde los resultados evidenciaron un escenario desalentador con respecto a su contenido, por lo que se debió incorporar un enfoque

de respeto a los derechos humanos ⁽¹⁵⁾. Lühnen et al., en Alemania, analizaron 37 formatos de CI de consultorios médicos y editoriales, y detectaron deficiencias en los aspectos informativos de los formatos ⁽¹⁶⁾. Calvo et al., en México, analizaron la calidad formal de los documentos de CI de 4 centros de arbitraje, y concluyeron que los formatos de CI no se llenan con el rigor normativo nacional y supranacional ⁽¹⁷⁾. Hernández et al., en Cuba, evaluaron 335 formatos de CI de pacientes de la UCI en el Hospital Joaquín Albarrán Domínguez, La Habana, y los resultados revelaron que los formatos de CI no son buenos debido a las deficiencias en la información ⁽¹⁸⁾.

A nivel nacional, Castro et al. estudiaron la calidad estructural y de contenido en 8 formatos de CI en hospitales de Lambayeque del sector público y privado, y hallaron que la calidad de los formatos de CI revisados es deficiente ⁽¹⁹⁾. Málaga et al. realizaron la evaluación de 28 formatos de CI en los hospitales nivel III-IV de Lima y Callao, y concluyeron que estos son disímiles y que los formatos del Minsa son los más deficientes ⁽²⁰⁾. Morales-Guzmán analizó 20 formatos de CI de 8 hospitales del Minsa y 8 hospitales del Seguro Social de Salud (EsSalud), y llegó a la conclusión de que la adecuación de los formatos de CI a la normativa vigente de esa época fue buena ⁽²¹⁾. Vilca, en Arequipa, evaluó 12 formatos de CI de los hospitales del Minsa, EsSalud y las Fuerzas Armadas, y halló que los formatos son deficientes y no garantizan la adecuada información que debe recibir el paciente ⁽²²⁾.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal de los formatos de CI que fueron aprobados mediante resolución directoral y/o jefatural en los establecimientos de salud públicos durante los años 2019 y 2021. En total se analizaron 455 formatos de CI de hospitales (III-1, III-E) e institutos especializados (III-2) del Minsa.

Variables y mediciones

La unidad de análisis fue el formato de CI y las variables, nivel del establecimiento de salud, actividad sanitaria y cumplimiento de los elementos necesarios y deseables. Para ello, se accedió a la plataforma de transparencia de los establecimientos de salud para disponer de sus documentos de gestión, en donde se aprueban los formatos de CI. En los casos en los que existía dificultad en acceder a un documento, se recurría al portal Solicitud de Acceso a la Información Pública (SAIP) del Minsa. Fueron 8 hospitales (III-1, III-E) y 5 institutos especializados (III-2) los que cumplieron los criterios. No se analizaron las historias clínicas de los pacientes.

Se excluyeron aquellos formatos de CI que están

establecidos en dispositivos normativos, los cuales se detallan a continuación:

- Trasplante de médula ósea ⁽²³⁾
- Donación renal cruzada ⁽²⁴⁾
- Métodos anticonceptivos ⁽²⁵⁾
- Ensayos clínicos ⁽²⁶⁾
- Actividad de docencia en la atención de salud ⁽¹¹⁾
- Para compartir información en personas con discapacidad ⁽¹¹⁾
- Tratamiento de datos personales en la historia clínica ⁽¹¹⁾
- Tratamiento de COVID-19 ⁽²⁷⁾
- Teleorientación y telemonitoreo ⁽²⁸⁾
- Examen de integridad sexual en mujeres adultas ⁽²⁹⁾

Respecto al instrumento, se elaboró una matriz de 22 elementos informativos necesarios y 9 deseables. Se sometió a un juicio de expertos, conformado por 11 especialistas profesionales de la salud y abogados. El coeficiente de kappa fue de "1" compatible a "perfecto" ⁽³⁰⁾. En cuanto al coeficiente de competencia experta (K), el promedio de los especialistas fue de 0,92, siendo compatible a una alta influencia ($K > 0,8$) de los expertos, es decir, los mismos perciben un alto nivel de conocimiento respecto al CI y sus fundamentos ⁽³¹⁾.

Análisis estadístico

El análisis estadístico descriptivo se realizó con frecuencias absolutas y relativas. Sobre la asociación de variables, se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para identificar la distribución de la muestra que es heterogénea ($p = 0,00$). Posteriormente, se aplicó la prueba de correlación de Spearman (Rho), y para determinar el comportamiento de cada elemento informativo, se realizaron las pruebas chi cuadrado, prueba exacta de Fisher y phi de Cramer.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación IMT "DAC" de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM) con constancia de aprobación CIEI-2022-5.

RESULTADOS

Con respecto al nivel de los establecimientos de salud que prepararon los formatos de CI se obtuvieron los siguientes resultados: los hospitales elaboraron el 33,80 % y los institutos especializados, el 66,20 % (Figura 1).

Asociación entre el nivel del establecimiento de salud y el cumplimiento de los elementos informativos en los formatos de consentimiento informado, 2019-2021

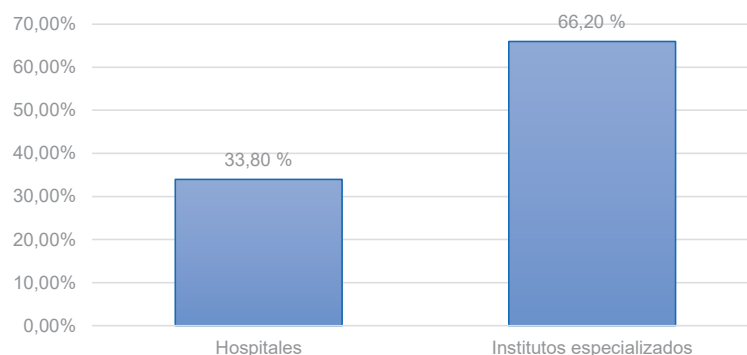


Figura 1. Distribución de los establecimientos de salud que elaboran los formatos de CI

Fuente: instrumento de recolección de datos

Respecto a la actividad sanitaria, la actividad médica resultó ser predominante, con el 96,90 %, luego la actividad odontológica, con el 2,20 %; la actividad de enfermería resultó ser al 0,40 % y las actividades de tecnología médica y obstetricia, al 0,20 % (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de la actividad sanitaria en los formatos de CI

Actividad sanitaria	Frecuencia	%
Actividad médica	441	96,90
Actividad odontológica	10	2,20
Actividad de enfermería	2	0,40
Actividad de tecnología médica	1	0,20
Actividad obstétrica	1	0,20
Total	455	100,00

Se utilizó la prueba de correlación de Spearman, lo que permitió confirmar la asociación entre los elementos informativos necesarios ($Rho = 0,69$; $p = 0,00$) y deseables ($Rho = 0,64$; $p = 0,00$), y el nivel de establecimiento de salud, ambos compatibles a “positiva considerable” (Tabla 2).

Al establecer la asociación, se aplicó las pruebas estadísticas chi cuadrado, prueba exacta de Fisher y phi de Cramer para determinar la relación entre cada elemento informativo y el nivel del establecimiento de salud. De la Tabla 3, se advierte que la mayoría de los elementos

necesarios y deseables guardan una relación significativa positiva ($p < 0,05$; $\Phi > 0,00$), entre los cuales se encuentran los elementos “Beneficios”, “Efectos adversos de los antibióticos, analgesia y AINES en general, anestesia, corticoides y todo elemento farmacológico que se prevenga utilizar”, “Pronóstico” y “Recomendaciones”.

Sin embargo, se obtuvo una relación significativamente negativa ($p < 0,05$; $\Phi < 0,00$) en los elementos “Duración del procedimiento” ($\Phi = -0,18$), “Contraindicaciones” ($\Phi = -0,38$) y “Absolución de preguntas” ($\Phi = -0,26$).

Tabla 2. Correlación de Spearman entre el nivel del establecimiento de salud y el puntaje de cumplimiento de los elementos necesarios y deseables

Variables asociadas	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)
Nivel del establecimiento de salud y el puntaje de cumplimiento de los elementos necesarios	0,69	0,00
Nivel del establecimiento de salud y el puntaje de cumplimiento de los elementos deseables	0,64	0,00

Tabla 3. Chi cuadrado, prueba exacta de Fisher y phi de Cramer entre el nivel del establecimiento de salud y los elementos necesarios y deseables

Elementos necesarios	Niveles de los establecimientos de salud				Chi cuadrado (p)	Phi de Cramer
	Hospitales		Institutos esp.			
Identificación estándar de la institución prestadora de servicios de salud	150	97,40 %	280	93,00 %	0,05	-
N. ° de historia clínica	143	92,86 %	280	93,00 %	0,95	-
Fecha, hora	85	55,19 %	188	62,50 %	0,14	-
Nombres y apellidos del paciente	154	100,00 %	301	100,00 %	-	-
Nombre de la intervención quirúrgica o procedimiento a realizar o modalidad de atención	154	100,00 %	301	100,00 %	-	-
Descripción de la intervención quirúrgica o procedimiento en términos sencillos	150	97,40 %	298	99,00 %	0,23*	-
Duración del procedimiento o intervención quirúrgica	26	16,88 %	17	5,60 %	0,00	-0,18
Beneficios del tratamiento	113	73,38 %	297	98,70 %	0,00	0,40
Diagnóstico del paciente	63	40,91 %	296	98,30 %	0,00	0,67
Evaluación del diagnóstico del paciente	7	4,55 %	75	24,90 %	0,00	0,25
Alternativas de tratamiento	16	10,39 %	267	88,70 %	0,00	0,76
Contraindicaciones	33	21,43 %	1	0,30 %	0,00	-0,38
Riesgos reales y potenciales del procedimiento, o intervención quirúrgica o modalidad de atención	150	97,40 %	298	99,00 %	0,23*	-
Efectos adversos de los antibióticos, analgesia y AINES en general, anestesia, corticoides y todo elemento farmacológico que se prevenga utilizar	132	85,71 %	298	99,00 %	0,00	0,28
Pronóstico	20	12,99 %	275	91,40 %	0,00	0,78
Recomendaciones (precauciones)	61	39,61 %	254	84,40 %	0,00	0,46
Autorización o denegación del procedimiento	76	49,35 %	182	60,50 %	0,02	0,11
Nombres y apellidos del profesional responsable de la intervención	154	100,00 %	301	100,00 %	-	-
Asentimiento informado, libre y voluntario	133	86,36 %	299	99,30 %	0,00	0,28
Comprensión real del paciente o representante legal	125	81,17 %	282	93,70 %	0,00	0,19
Conformidad firmada mediante firma y huella digital del paciente o representante legal	154	100,00 %	301	100,00 %	-	-
Revocatoria del consentimiento	147	95,45 %	301	100,00 %	0,00*	0,18

Elementos necesarios	Niveles de los establecimientos de salud				Chi cuadrado (p)	Phi de Cramer
	Hospitales		Institutos esp.			
Edad						
Lugar	81	52,60 %	280	93,00 %	0,00	0,47
Condición del representante legal	119	77,27 %	301	100,00 %	0,00	0,40
Consecuencias en caso de no realizar el	78	50,65 %	280	93,00 %	0,00	0,49
tratamiento	6	3,90 %	264	87,70 %	0,00	0,81
Motivación del pronóstico	0	0,00 %	0	0,00 %	-	-
Entrega de copia del consentimiento						
informado	0	0,00 %	0	0,00 %	-	-
Absolución de preguntas	132	85,71 %	182	60,50 %	0,00	-0,26
Fuente de la información	0	0,00 %	1	0,30 %	1,00*	-
Observación y/o ampliación	5A	3,25 %	6	2,00 %	0,52*	-

*Se aplicó la prueba exacta de Fisher debido a que han esperado un recuento menor que 5 más del 20 % de casillas.

DISCUSIÓN

El CI tiene como presupuesto esencial la información que debe brindar el profesional de la salud, garantizando la comprensión del paciente. Su plena eficacia estará relacionada con los elementos informativos en el formato de CI. De los resultados se advierte que los institutos especializados tienen una mayor producción de formatos (66,20 %) en contraste con los hospitales generales (33,80 %). La NTS n.° 021-MINSA/DGSP-V.03 reconoce el nivel de especialización de los institutos y se señala que estos realizan docencia e investigación con el fin de mejorar la prestación de salud especializada ⁽¹³⁾.

La actividad médica (96,90 %) fue la predominante en los formatos de CI. Ello responde a la diversidad del acto médico sobre procedimientos invasivos que implican riesgos para el paciente. Por otro lado, se advierte poca elaboración de formatos de CI en las actividades sanitarias odontológica (2,20 %), obstétrica (0,20 %), de tecnología médica (0,20 %) y de enfermería (0,40 %). Esta diferencia patentiza la ausencia de protocolos en las actividades no médicas sobre el CI.

Con las pruebas estadísticas de asociación se desprende que, mientras sea mayor el nivel del establecimiento de salud, el cumplimiento de los elementos necesarios y deseables de los formatos de CI es mayor. Ello respondería a los alcances y atribuciones de los institutos especializados con la finalidad de desarrollar la prestación en salud en un campo clínico específico ⁽¹³⁾.

Con respecto a los elementos necesarios, se registró un pleno cumplimiento (100 %) en la afiliación del paciente, profesional de la salud y nombre del procedimiento. Escobar y Novoa obtuvieron resultados similares al registrar los elementos

de nombre (94,4 %) e identificación de paciente (91,1 %) ⁽¹⁵⁾. Asimismo, Hernández et al. registraron el cumplimiento de datos de filiación del paciente (99,7 %) y del galeno (96,7 %) ⁽¹⁸⁾. Cuanto mayor sea el número se advierte que existe una relación significativa positiva ($p < 0,05$; $\Phi > 0,00$) en los elementos necesarios “Beneficios”, “Efectos adversos de los antibióticos, analgesia y AINES en general, anestesia, corticoides y todo elemento farmacológico que se prevenga utilizar”, “Pronóstico” y “Recomendaciones”. Estos elementos asumen una gran valía al ser información vinculada a eventos indeseados y expectativas derivadas del tratamiento. El reparto de responsabilidades en el acto del CI implica que el profesional de salud asume el deber de informar y actuar diligentemente, y el paciente asume la responsabilidad de los eventos indeseados previamente informados ⁽⁶⁾. Por el contrario, se registra una relación significativa negativa ($p < 0,05$; $\Phi < 0,00$) entre el nivel del establecimiento de salud y los elementos de “Duración del procedimiento o intervención quirúrgica” y “Contraindicaciones”. Ello se debería a que los elementos mencionados no están codificados en la NTS n.° 139-MINSA/2018/DGAIN, destacando su alcance operativo de la mencionada norma.

En lo que concierne a los elementos deseables, se registraron, por un lado, un total incumplimiento (0 %) de los elementos de motivación del pronóstico y de la entrega del formato del CI; por otro lado, un mínimo cumplimiento de la fuente de información. Lühnen et al. registraron un resultado similar, en donde la fuente de información no se cumplió en ninguno de los formatos de CI evaluados (0 %) ⁽¹⁶⁾. Calle et al. registraron el cumplimiento de la entrega de la copia del formato de CI (12,4 %) ⁽¹⁴⁾. Además, se identifica una relación significativamente negativa ($p < 0,05$; $\Phi < 0,00$) entre el nivel del establecimiento de salud y el elemento de “Absolución de preguntas”. Este elemento permitiría

garantizar la comprensión de la información proveída al paciente. Si bien no se puede confirmar que la absolución de preguntas se realiza en menor incidencia en los institutos especializados, sí se establece que se precisa en menor frecuencia dicha absolución en los formatos de CI de los institutos especializados.

En conclusión, existe asociación entre el nivel del establecimiento de salud y el cumplimiento de los elementos informativos necesarios y deseables de los formatos de CI en los establecimientos de salud públicos de Lima Metropolitana entre el 2019 y 2021.

Contribuciones de los autores: Los autores realizaron la recolección, análisis y redacción del presente artículo.

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. Fernández C, Woolcott O. Derecho Médico, De las nociones fundamentales y la responsabilidad médica. Tomo I. Lima: Instituto Pacífico; 2018.
2. Quijano COI. La salud: Derecho Constitucional de carácter programático y operativo. Derecho & Sociedad. 2016; (47): 306-19.
3. Pico A, Vega N. La comunicación en el consentimiento informado. Rev Colomb Cir. 2022; 37(4): 554-62.
4. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial n° 214-2018/MINSA de 2018. NTS n° 139-MINSA/2018/DGAIN: Norma Técnica de Salud para la Gestión de la Historia Clínica [Internet]. Lima: Minsa; 2018. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/187992/187487_R.M_214-2018-MINSA2.pdf20180823-24725-1ufma50.pdf?v=1535061645
5. Varsi E. Derecho Médico Peruano. 2.a ed. Lima: Editorial Grijley; 2006.
6. Carhuatocto H. Ante todo, no hagas daño. Eximentes de responsabilidad civil médica. Lima: Instituto IDLADS Perú; 2022.
7. García J. La Responsabilidad Civil Médica en el Perú. Lima: Lex & Iuris Grupo Editorial; 2016.
8. Sentencia de la Corte IDH de 2016. Caso I.V. vs. Bolivia. Excepciones Preliminares, Fondo, Reparaciones y Costas [Internet]. 2016. Disponible en: https://www.corteidh.or.cr/docs/casos/articulos/seriec_329_esp.pdf
9. Sentencia Corte IDH de 2018. Caso Poblete Vilches y otros vs. Chile. Excepciones Preliminares, Fondo, Reparaciones y Costas [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.corteidh.or.cr/docs/casos/articulos/seriec_349_esp.pdf
10. Ley N° 29414 de 2009. Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud [Internet]. Lima; 2009. Disponible en: https://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_legales/NUEVA_decreto_supremo/2015/150815_DS%20027%202015%20SA%20-%20APRUEBAN%20REGLAMENTO%20LEY%2029414%20-%20DERECHO%20DE%20PERSONAS%20USUARIAS%20DE%20LOS%20SERVICIOS%20DE%20SALUD.pdf
11. Ministerio de Salud. Decreto Supremo n° 027-2015-SA de 2015. Reglamento de la Ley N° 29414, Ley que establece los Derechos de las Personas Usuarias de los Servicios de Salud [Internet]. Lima: Minsa; 2015. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1129495/Decreto_Supremo_027_-2015_-SA.pdf?v=1596232776
12. Diario Oficial del Bicentenario El Peruano. Acuerdo N° 006-2018 de 2018. Precedente administrativo de observancia obligatoria sobre el registro del consentimiento informado en las IPRESS [Internet]. Lima; 2018. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/acuerdan-establecer-precedente-administrativo-de-observancia-acuerdo-no-006-2018-1724788-1/>
13. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial n° 546-2011/MINSA de 2011. Se aprueba la NTS n° 021-MINSA/DGSP-V.03 Norma Técnica de Salud "Categorías de Establecimientos del Sector Salud" [Internet]. Lima: Minsa; 2011. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/272294/243402_RM546-2011-MINSA.pdf20190110-18386-cimfnp.pdf?v=1547161089
14. Calle-Urra JE, Parra-Hidalgo P, Saturno-Hernández PJ, Martínez-Martínez MJ, Navarro-Moya FJ. Evaluación de la calidad formal de los documentos de consentimiento informado en 9 hospitales. Rev Calid Asist. 2013; 28(4): 234-43.
15. Escobar López MT, Torres EN. Análisis de formatos de consentimiento informado en Colombia. Problemas ético-legales y dificultades en el lenguaje. Rev Latinoam Bioet. 2016; 16(1): 14-37.
16. Lühnen J, Mühlhauser I, Steckelberg A. The quality of informed consent forms—a systematic review and critical analysis. Dtsch Arztebl Int. 2018; 115(22): 377-83.
17. Calvo O, Torres M, Valdez R. Calidad del documento de consentimiento informado en expedientes clínicos de queja por atención obstétrica. Avanc Salud Med. 2018; 5(3): 79-87.
18. Hernández-Ruiz A, Delgado-Fernández RI, Mitjans-Fuentes CO, González-Volta R, Cuní-Rivera T, Díaz-González D. Calidad de los formatos escritos del consentimiento informado en pacientes graves. AMC. 2020; 24(1): e6788.
19. Castro BM, Lozada CCC, Rojas VEF, Cerna JAL, Díaz-Vélez C. Evaluación de la calidad de estructura y contenido de los formatos de consentimiento médico informado de los hospitales de la Región Lambayeque. Marzo-junio 2010. Acta Méd Peruana. 2010; 27(4): 238-43.
20. Málaga RG, Tupayachi OG, Guevara GT, Hidalgo SF. Evaluación de la calidad de los consentimientos informados de los servicios de los hospitales de nivel III-IV de Lima y Callao. Rev Med Hered. 2012; 18(3): 136-42.
21. Morales-Guzmán-Barrón RE. Adecuación de los documentos de consentimiento informado en los hospitales públicos de Lima Metropolitana a la normativa vigente. Rev Soc Peru Med Interna. 2012; 25(2): 58-64.
22. Vilca G. M. Calidad de los formatos de consentimientos informados en los hospitales públicos de Arequipa - 2012 [Tesis de pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María, Facultad de Medicina Humana; 2013.
23. Ministerio de Salud. Decreto Supremo n° 014-2005-SA de 2005. Se aprueba el Reglamento de la Ley General de Donación y Trasplante de Órganos y/o Tejidos Humanos [Internet]. Lima: Minsa; 2005. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/281035/252436_DS014_2005SA_a.pdf20190110-18386-7xeyyr.pdf?v=1547173668
24. Ministerio de Salud. Decreto Supremo n° 042-2015-SA de 2015. Se aprueba la modificación al Reglamento de la Ley n° 28189, Ley General de Donación y Trasplante de Órganos y/o Tejidos Humanos para adecuar su contenido a la Ley n° 30032, Ley que adiciona el Capítulo VIII a la Ley n° 28189 y crea el Registro Nacional de Donación Renal Cruzada [Internet]. Lima: Minsa; 2015. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/decreto-supremo-que-modifica-el-reglamento-de-la-ley-n-2818-decreto-supremo-n-042-2015-sa-1329293-5/>

25. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial n° 652-2016/MINSA de 2016: NTS N° 124-2016-MINSA-V.01, Norma Técnica de Salud de Planificación Familiar [Internet]. Lima: Minsa; 2016. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/193182/191906_RM_652-2016-MINSA.pdf?v=1593819398
26. Diario Oficial del Bicentenario: El Peruano. Decreto Supremo n° 021-2017-SA de 2017. Se aprueba el Reglamento de Ensayos Clínicos [Internet]. Lima; 2017. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-reglamento-de-ensayos-clinicos-decreto-supremo-n-021-2017-sa-1538902-2/>
27. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial n° 193-2020-MINSA de 2020: Documento Técnico Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú [Internet]. Lima: Minsa; 2020. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/473575-193-2020-minsa>
28. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial n° 146-2020-MINSA de 2020. Directiva Administrativa para la Implementación y Desarrollo de los Servicios de Teleorientación y Telemonitoreo [Internet]. Lima: Minsa; 2020. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/574552/RM_146-2020-MINSA_Y_ANEXOS.PDF?v=1585946061
29. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial n° 649-2020/MINSA de 2020. Norma Técnica de Salud N° 164-MINSA/2020/DGIESP: Norma Técnica de Salud para el Cuidado Integral a Mujeres e Integrantes del Grupo Familiar Afectados por Violencia Sexual [Internet]. Lima: Minsa; 2020. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1256309/%20Resoluci%C3%B3n%20Ministerial%20N%C2%B0%20649-2020-MINSA.PDF?v=1598296559>
30. Sim J, Wright CC. The Kappa statistic in reliability studies: Use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther*. 2005; 85(3): 257-68.
31. Barroso JMO, Cabrero JA. La utilización del juicio de experto para la evaluación de TIC: el coeficiente de competencia experta. *Revista de Pedagogía*. 2013; 65(2): 25-38.

Correspondencia:

José Luis Angeles Fuentes

Dirección: Jirón Huáscar 1655 Jesús María. Lima, Perú.

Teléfono: +51 968542365

Correo electrónico: jose.angeles1@unmsm.edu.pe

Recibido: 05 de agosto de 2022

Evaluado: 17 de octubre de 2022

Aprobado: 28 de octubre de 2022

© La revista. Publicado por la 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 Luis Angeles Fuentes

 <https://orcid.org/0000-0003-1065-2953>

Maritza Dorila Placencia Medina

 <https://orcid.org/0000-0003-3624-3461>

Evaluación de la efectividad de la vitamina E en la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2 sin fibrosis avanzada

Gonzalo Miranda Manrique* 1,2,a,b

El presente estudio forma parte de una tesis para obtener el Grado Académico de Magister en Docencia e Investigación: Gonzalo Francisco Miranda Manrique, Evaluación de la efectividad de la vitamina E en la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2 sin fibrosis avanzada [tesis de posgrado]. Lima: Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la efectividad de la vitamina E en la esteatosis hepática no alcohólica (EHGNA) en pacientes diabéticos tipo 2 sin fibrosis avanzada.

Materiales y métodos: Estudio analítico de tipo cuasi experimental. Se formaron dos grupos, un grupo experimental que recibió vitamina E de 400 UI además del manejo convencional, y otro grupo de control con manejo convencional. El estudio incluyó a 71 pacientes en cada grupo. Ambos grupos fueron sometidos al cálculo de un puntaje de fibrosis hepática, ecografía hepática y a la medición de la transaminasa glutámico-pirúvica al inicio del estudio y tras 6 meses. Asimismo, para comparar concentraciones de los valores de puntaje de fibrosis y de la transaminasa glutámico-pirúvica dentro de un mismo grupo se empleó la prueba Wilcoxon, y para evaluar diferencias entre el grupo experimental y control se realizó la prueba de U de Mann-Whitney. Para comparar la severidad ecográfica se empleó la prueba de Wilcoxon. Luego se realizó la regresión logística. Se procedió a registrar la información en una ficha de recolección de datos haciendo uso del programa Microsoft Excel, posteriormente, se procedió a codificar y generar una base de datos con el paquete estadístico SPSS v. 23.

Resultados: Dentro de los resultados se halló que la vitamina E fue efectiva en reducir el puntaje fibrosis hepática, transaminasas y severidad ecográfica en forma significativa ($Z = -4,727$ y $p < 0,05$). De acuerdo al análisis de regresión lineal el nivel de TGP y de score de fibrosis no son explicados significativamente por las variables confusoras incluidas en el modelo al 95 % de confianza.

Conclusiones: La vitamina E a una dosis de 400 UI vía oral durante 6 meses es una intervención efectiva para controlar la progresión de la hepatopatía que puede cuantificarse mediante puntaje de fibrosis, disminución de transaminasas y valoración ecográfica tras 6 meses de seguimiento.

Palabras clave: Fibrosis; Vitamina E; Diabetes Tipo 2; Hígado Graso (Fuente: DeCS BIREME).

Evaluation of the effectiveness of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease among type 2 diabetes patients without advanced fibrosis

ABSTRACT

Objective: To determine the effectiveness of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) among type 2 diabetes patients without advanced fibrosis.

Materials and methods: A quasi-experimental analytical study consisting of two groups: an experimental one, which received vitamin E 400 IU in addition to the standard treatment, and a control group, which received only the standard treatment. The study included 71 patients in each group. Both groups underwent liver fibrosis scoring, liver ultrasound and glutamate pyruvate transaminase measurement at study baseline and after six months. Moreover, the Wilcoxon test was used to compare the concentrations of fibrosis score and glutamate pyruvate transaminase values within the same group, and the Mann-Whitney U test was used to evaluate the differences between the experimental and control groups. The Wilcoxon test was also used to compare ultrasound severity. Then, a logistic regression analysis was performed. The information was entered into a data collection sheet using Microsoft Excel; afterwards, a database was coded and created using IBM SPSS Statistics statistical software 23.0.

Results: Among the results, it was found that vitamin E was significantly effective in reducing liver fibrosis, transaminase

1 Hospital Nacional Dos De Mayo. Lima, Perú.

2 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.

a Medico asistente de endocrinología.

b Docente.

*Autor corresponsal.

and ultrasound severity scores ($Z = -4.727$ and $p < 0.05$). According to the logistic regression analysis, glutamate pyruvate transaminase levels and fibrosis score are not substantially explained by the confounding variables included in the model at 95 % confidence.

Conclusions: Vitamin E at a dose of 400 IU given orally for six months is an effective intervention to control the progression of liver disease, which can be quantified by fibrosis score, transaminase reduction and ultrasound assessment after a 6-month follow-up.

Keywords: Fibrosis; Vitamin E; Diabetes Mellitus, Type 2; Fatty Liver (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática no alcohólica está ampliamente distribuida a nivel mundial, sobre todo en países industrializados, donde las incidencias de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemia son más comunes. Todo esto hace del hígado graso la enfermedad hepática más común en la sociedad occidental ^(2,11,24).

La mayor parte de los estudios sobre esteatosis hepática han excluido a los pacientes con diabetes, lo cual llama la atención dado que este grupo específico de pacientes es afectado en gran proporción por esta enfermedad ^(4,13,27). Por ello, urge establecer pautas con un nivel sólido de evidencia respecto al tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) dentro de las poblaciones de alto riesgo, como son los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

Los antioxidantes como la vitamina E tienen un potencial terapéutico debido a que la oxidación de ácidos grasos produce especies reactivas de oxígeno, que causan daño celular directo y activan citoquinas proinflamatorias como el factor de crecimiento beta 1, que promueve la fibrosis ^(1,23,25).

El estudio más grande que se ha realizado respecto a la esteatosis hepática y el uso de la vitamina E se ha desarrollado en población no diabética en el estudio PIVENS, denominado “Pioglitazone versus vitamina E versus placebo for the treatment of non diabetic patients with non alcoholic steatohepatitis (PIVENS)”, donde la terapia con vitamina E demostró una mejora significativa en la esteatosis, inflamación, embalonamiento de hepatocitos y resolución de esteatohepatitis en pacientes adultos con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) avanzada que no tenían diabetes o cirrosis ^(3,5,12,29).

La evidencia actualmente disponible apoya la teoría de que la vitamina se asocia a una mejora de la actividad histológica y la suplementación puede optimizar los niveles de aminotransferasa para los pacientes con EHNA, hepatocarcinoma; sin embargo, se requiere más ensayos clínicos bien diseñados y a gran escala para examinar el efecto terapéutico de la vitamina E para estos trastornos ^(9,16,21,22).

El objetivo general fue determinar la efectividad de la vitamina E sobre scores de fibrosis hepática, y como objetivos secundarios, evaluar la efectividad mediante la reducción de los niveles de transaminasas y severidad ecográfica en el tratamiento de la EHGNA en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Es una investigación de tipo analítica y cuasi experimental. Se trabajó con una muestra de 142 pacientes del consultorio externo del Hospital Dos De Mayo que aceptaron formar parte del estudio. La selección no fue aleatoria, sino por conveniencia, y fue aprobado por el comité de ética hospitalario.

Variables y mediciones

Dentro de las variables principales se incluyeron el uso de vitamina E 400 UI como variable independiente; como variable dependiente, la efectividad del tratamiento evaluado mediante la disminución en el puntaje de fibrosis hepática usando el valor del “NAFLD score” y la disminución del nivel de transaminasas, así como el grado de esteatosis de acuerdo con la ecografía hepática.

En los criterios de inclusión se tomó en consideración a pacientes con diagnóstico reciente de diabetes *mellitus*, definido por ser menor o igual a dos años, pacientes con diagnóstico de EHGNA y pacientes cuyas edades fluctúan entre 18 y 65 años.

En el caso de los criterios de exclusión, se determinó que no podrían participar en el estudio aquellos pacientes con fibrosis avanzada definido como NAFLD score $>0,675$ (F3: fibrosis avanzada-F4 cirrosis), pacientes con ERC estadio IV-V, pacientes con cirrosis hepática de etiología alcohólica, viral o autoinmune, o con alguna otra enfermedad hepática conocida diferente de esteatohepatitis no alcohólica, pacientes con diagnóstico de hepatitis C o B y, por último, aquellos pacientes con bajo régimen de tratamiento de insulino terapia intensiva. Además, se evaluó pacientes con diabetes *mellitus* tipo II de reciente diagnóstico, a quienes se les realizó pruebas de función hepática, y se determinó la formación de dos grupos, uno experimental y el otro de control.

Los pacientes fueron sometidos a *score* de fibrosis hepática, ecografía y a la medición de las concentraciones de TGP al inicio del estudio y a los seis meses.

Análisis estadístico

En la presente investigación se procedió a registrar la información haciendo uso del programa Microsoft Excel, posteriormente, se procedió a codificar y generar una base de datos haciendo uso del paquete estadístico SPSS v. 23, a fin de consolidar la información recogida de la ejecución del instrumento de investigación. El análisis estadístico fue realizado preliminarmente mediante un análisis descriptivo univariado, basado en la obtención de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central (promedio) y medidas de dispersión (varianza y desviación estándar), así como gráficos de barras y figuras.

Dentro de la estrategia para el contraste de la hipótesis planteada en la investigación, se realizó un análisis a nivel inferencial, se consideró que el tratamiento con vitamina E fue efectivo si lograba una reducción significativa del puntaje de fibrosis hepática y/o una reducción de 30 % de los niveles de transaminasas glutámico pirúvica y/o consiguiera la disminución de la severidad ecográfica de la esteatosis hepática luego de 6 meses de tratamiento. Para comparar las concentraciones de TGP y *score* de fibrosis se empleó la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas, de igual forma para comparar los cambios en el patrón ecográfico al 95 % de confianza.

Consideraciones éticas

El desarrollo del presente estudio contó con la aprobación del Comité de Ética, el Área de Docencia y Apoyo en la Investigación del Hospital Nacional Dos de Mayo, además del compromiso del autor como personal de la institución. Todos los pacientes que formaron parte del estudio accedieron voluntariamente a participar y fueron orientados respecto a su naturaleza, para lo cual contaron con un consentimiento informado por escrito.

El comité de ética consideró que para la aprobación del estudio, por ser cuasi experimental, estar basado en opciones de tratamiento estandarizadas en pacientes con diabetes y no estar probándose el uso de un nuevo fármaco ni una dosis nueva, no era necesaria su inscripción como parte de un ensayo clínico en el Instituto Nacional de Salud (INS) para su realización.

RESULTADOS

Variación en puntaje de NALFD score

Con relación a este objetivo general, se trataba de pacientes que se encontraban dentro del espectro de la enfermedad por hígado graso no alcohólico con bajo riesgo probable de tener fibrosis avanzada, es decir, en estadios iniciales de la EHGNA, en quienes, de acuerdo con las pruebas de U de Mann-Whitney y test de Wilcoxon, se puede apreciar, en el grupo experimental, una disminución del puntaje NAFLD score en forma significativa respecto al control (Figura 1, Tabla 1).

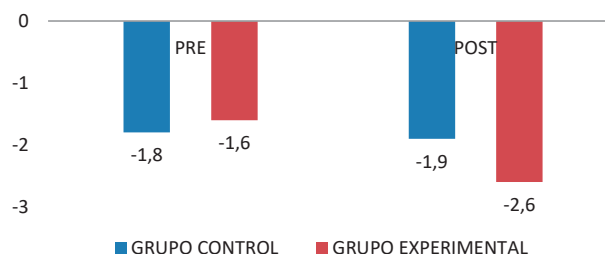


Figura 1. Variación NALFD score

Tabla 1. Diferencia de medias de puntaje NAFLD score

Variación de puntaje NAFLD SCORE G.E. vs. G.C.	
U de Mann-Whitney	461,5
W de Wilcoxon	1637,5
Z	-4,179
p	0,000

Nota: **p*-valor < 0,05 “significativo”.

Interpretación

<-1,455: predictor de ausencia de fibrosis significativa (F0-F2 fibrosis)

≤-1,455 a ≤0,675: puntuación indeterminada

>0,675: predictor de presencia de fibrosis significativa (F3: fibrosis avanzada-F4 cirrosis)

Evaluación de la efectividad de la vitamina E en la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2 sin fibrosis avanzada

De acuerdo con uno de los objetivos secundarios respecto a la efectividad de la vitamina E con relación al nivel de transaminasas, se observa que las transaminasas del grupo control al inicio del estudio tuvo un valor promedio de 67,75 comparado con 69,15 del grupo experimental; asimismo, a los 6 meses las transaminasas tuvieron un valor promedio de 66,62 comparado con un 38,70 del grupo experimental. Por tanto, se observó que en los pacientes hubo una reducción de las transaminasas debido al uso de la vitamina E.

Al realizar la prueba de Wilcoxon para determinar diferencia de medias del TGP dentro del grupo experimental se encuentra una distribución $Z = -7,287$ con un p -valor $< 0,05$, por lo que este valor evidencia que existe efectividad en el uso de la vitamina E en la reducción de las transaminasas en pacientes con EHGNA en diabéticos de diagnóstico reciente, al 95 % de confianza dentro del grupo experimental.

La prueba de rangos de U Mann Whitney se distribuye mediante $Z = -7,347$ con un valor $p = 0,00$ al comparar el grupo experimental y el grupo control al 95 % de confianza, por lo que este valor evidencia que existe efectividad en el uso de la vitamina E en la reducción de las

transaminasas al comparar las diferencias en la variación del nivel de transaminasas entre el grupo experimental y el grupo control en pacientes con EHGNA en diabéticos de diagnóstico reciente, al 95 % de confianza.

Diferencia de medias del TGP

En relación con el segundo objetivo específico se observa que los resultados de las ecografías en la evaluación inicial y final en el grupo experimental presentan diferencias con una distribución $Z = -4,727$ y $p < 0,05$ al 95 % de confianza (Figura 2). Asimismo, en el grupo control no se encontraron diferencias significativas. Se realizó la prueba de Wilcoxon para muestras independientes y se tomó como variable independiente la severidad ecográfica y la variación mediante el valor z como variable dependiente (Tabla 2).

Entonces, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula en el grupo experimental, por lo que se considera que los resultados de la ecografía en la evaluación inicial y final del grupo experimental presentan diferencias significativas con una menor severidad ecográfica asociada al uso de la vitamina E.

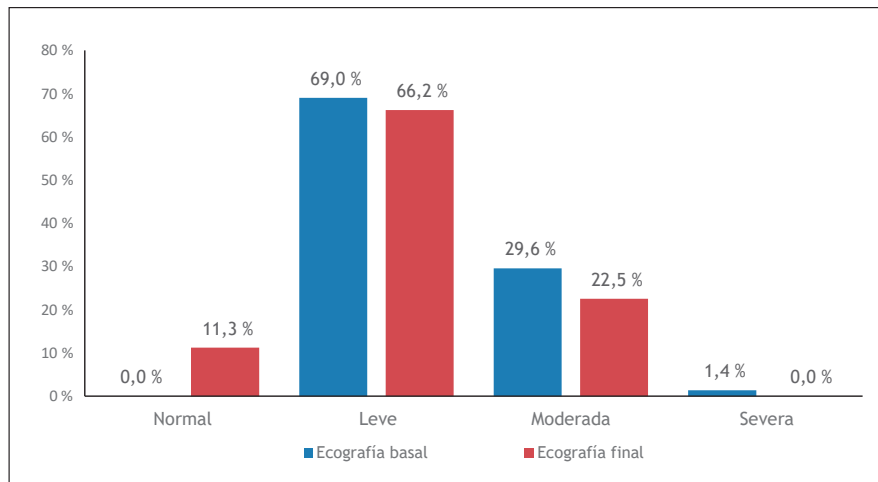


Figura 2. Comparación ecográfica basal y final en grupo experimental

Tabla 2. Estadísticos de prueba del resultado de la ecografía

Grupo		Ecografía final-ecografía basal
Control	Z	0,000
	Sig. asintótica (bilateral)	1,000
Experimental	Z	-4,727
	Valor p	0,001

Análisis de variables confusoras

Se determinó mediante un análisis de variables confusoras a través de un modelo de regresión para determinar si las variables tales como edad, IMC, variación del peso, creatinina, urea, albúmina, nivel de Hba1c y colesterol influyen de forma significativa en los niveles de transaminasas y puntaje de NAFLD score.

Para explicar la influencia de las variables independientes en el TGP, se utilizó un modelo de regresión lineal, al 95 % de confianza, el cual requiere del cumplimiento del supuesto de análisis de varianza y la prueba t de Student (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis de regresión lineal

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
	B	Error estándar	Beta	t	Sig.
(Constante)	-83,547	39,950		-2,091	0,041
Edad	0,245	0,218	0,138	1,121	0,266
IMC	-0,288	0,374	-0,118	-0,772	0,443
Variación del peso	0,354	0,176	0,316	2,013	0,048
Creatinina	23,464	22,384	0,128	1,048	0,299
Hba1c	4,024	2,607	0,191	1,543	0,128
Colesterol	0,034	0,045	0,096	0,766	0,447
Albúmina	8,502	4,704	0,223	1,808	0,076
Puntaje de NAFLD score	0,151	0,241	0,076	0,627	0,533

Variable dependiente: TGP

*p-valor < 0,05 "significativo"

Asimismo, se evaluó el coeficiente de determinación para medir la proporción de variabilidad respecto a la variable de *score* de fibrosis en relación con el modelo establecido. Se obtuvo un nivel de coeficiente de determinación de 0,191 (19,1 %), es decir que este modelo de variables confusoras solo explica la variación de la variable dependiente en 19,1 %. Generalmente, al estar por debajo de 60 %, se puede concluir que no hay una mayor influencia en la variable dependiente al 95 % de nivel de confianza. Por tanto, se observa que el nivel de *score* de fibrosis no es explicado significativamente por las variables independientes (confusoras incluidas en el modelo) al 95 % de confianza.

DISCUSIÓN

En este estudio se tomó como parámetro de referencia la medición de la variación en los niveles de transaminasas y en los patrones ecográficos mediante la suplementación con vitamina E de 400 UI por vía oral durante 6 meses que duró el estudio, dosis que fueron efectivas en lograr dicho objetivo general.

Respecto al primer objetivo específico en relación con el uso de la vitamina E y la variación en los niveles de *score* de fibrosis, se consideró efectivo la respuesta al tratamiento por haberse encontrado diferencias significativas mediante las pruebas estadísticas respectivas.

La respuesta bioquímica respecto a la dosis y tiempo de seguimiento a la suplementación se condice con estudios previos, en los cuales se ha visto mejoría en parámetros hepáticos y hallazgos histológicos en un lapso que oscila entre 4 a 96 semanas y a dosis entre 100-1200 IU/d con similar eficacia ^(5,7,8).

Respecto a la efectividad en cuanto a la variación en parámetros ecográficos, se encontró que fue efectiva la suplementación con vitamina E.

Lo que sí se ha reportado es que, cuando se utiliza con los factores de riesgo clínicos apropiados, el cálculo del *score* de fibrosis es útil para valorar el grado de fibrosis avanzada.

Asimismo, la ecografía sería útil para valorar, por ende, los estadios iniciales de la enfermedad por hígado graso no alcohólico ⁽¹⁰⁾. A pesar de la capacidad del ultrasonido en la detección de la esteatosis hepática moderada, no puede sustituir la biopsia del hígado en la evaluación del grado de fibrosis ni puede diferenciar esteatohepatitis de esteatosis ⁽¹⁵⁾.

Estos resultados son similares en otros estudios, como el de Vajro, que encontró una disminución del grado de esteatosis en un periodo breve de 5 semanas en población no diabética de edad pediátrica a una dosis de 400 mg. Resultados similares fueron reportados por Yakaryilmaz,

quien encontró una disminución en el grado de esteatosis a una dosis de 800 mg en un periodo de 24 semanas ^(10,16).

En el estudio PIVENS, que es el estudio multicéntrico con mayor nivel de evidencia en población no diabética, se corroboró una disminución del grado de esteatosis en un periodo de 24 semanas, pero a una dosis más baja de 800 UI ^(6,18,26,30).

Una de las fortalezas del presente estudio fue que se realizó en población diabética de reciente inicio, a diferencia de los estudios a gran escala, como el estudio PIVENS, en adultos, o TONIC, en población pediátrica, realizados en población no diabética y que no tenían cirrosis, en los cuales ya se había descrito efectividad en el uso de la vitamina E en parámetros de función hepática como niveles de transaminasas y hallazgos histopatológicos ^(12,15,17,20).

Otro aspecto relevante, determinado mediante las pruebas de correlación, consistió en que el resultado logrado, fundamentalmente en la disminución de la severidad de la esteatosis por ecografía y en la reducción en el score de fibrosis avanzada así como los niveles de transaminasas, fue un efecto independiente de la variación en el IMC, nivel de hemoglobina glicosilada, perfil de lípidos, edad o dosis de tratamiento con metformina como parte de su medicación habitual tomando en cuenta que existen reportes en nuestro medio de estudios observacionales que han evaluado que la hipertrigliceridemia y mayor nivel de hemoglobina glicosilada se relacionan con una mayor frecuencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes diabéticos tipo 2 con diagnóstico reciente ^(11,28).

Una limitación de este estudio fue no contar con estudios por imágenes que permitan diferenciar esteatosis de esteatohepatitis. Por el alto costo en nuestro medio no se pudo realizar una elastosonografía de transición (fibroscan) como método de valoración de fibrosis, lo cual es muy útil en pacientes con sospecha de tener una fibrosis aún incipiente.

Otra limitación del estudio, como ya se mencionó, fue que no se pudo determinar si hubo variaciones en los hallazgos histológicos. Para sobrellevar esa limitación se realizó el uso de paneles predictivos clínicos de fibrosis significativa mediante el NAFLD score ⁽²⁾.

En resumen, en base a este estudio y otros, la evidencia actualmente disponible apoya la teoría de que la vitamina E puede reducir la fibrosis en aquellos sin fibrosis avanzada mediante la puntuación de score (NAFLD score), niveles de aminotransferasas, así como otros parámetros de función hepática como el grado de esteatosis. Cabe resaltar que uno de los aportes del presente estudio consiste en haber involucrado población

diabética que no cuenta con fibrosis significativa en quienes un diagnóstico precoz e intervención oportuna puede revertir o enlentecer el proceso ^(6,7,9,19).

En conclusión, en este estudio se determinó que existe efectividad en el uso de la vitamina E de 400 UI por vía oral durante 6 meses para evitar la progresión de la fibrosis, etapa evaluada mediante el NALFD score en pacientes diabéticos de reciente diagnóstico con EHGNA sin fibrosis significativa tras 6 meses de seguimiento.

Por otro lado, se encontró una disminución en los niveles de transaminasas tras 6 meses de seguimiento en pacientes diabéticos de reciente diagnóstico con EHGNA sin fibrosis significativa. Asimismo, se encontró que existe efectividad en el uso de la vitamina E de 400 UI en parámetros de función hepática como mejora de la valoración de esteatosis por ecografía tras 6 meses de seguimiento en pacientes diabéticos de reciente diagnóstico con EHGNA sin fibrosis significativa. Además, la vitamina E en el grupo de pacientes estudiados fue efectiva en mejorar parámetros de función hepática luego de 6 meses de tratamiento en forma independiente del IMC del paciente y del nivel de control glucémico.

Por tanto, se podría considerar la suplementación con vitamina E como parte de una intervención precoz en pacientes diabéticos con enfermedad por EHGNA de reciente inicio sin fibrosis significativa. No obstante, aún son necesarios más ensayos clínicos bien diseñados y a gran escala para examinar el efecto terapéutico de la vitamina E para estos trastornos a nivel histológico.

Contribuciones de los autores: GMM participó en la conceptualización, investigación, metodología, recursos y redacción del borrador original.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por el autor.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcum JL, Kryscio RJ. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci.* 2011; 4(2): 158-70.
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002; 346(16): 1221-31.
3. Arun J, Sanyal. «Estudio sobre uso de vitamina E y pioglitazona vs. placebo en esteatohepatitis no alcohólica.» *N Engl J Med.* 2010; 1684.
4. Dyson J, Day C. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2014; 32: 597-604.
5. Del Ben M, Polimeni L, Baratta F, Pastori D, Loffredo L, Angelico F. Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty

- liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(26): 8341-50.
6. Hannah WN Jr, Harrison SA. Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(5): 1365-74.
 7. Hong-Fang Ji, Sun Y, Shen L. Effect of vitamin E supplementation on aminotransferase levels in patients with NAFLD, NASH and CHC: results from a meta-analysis. *Nutrition*. 2014; 30(9): 986-91.
 8. Ji HF, Shen L. On the mechanism of action of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011; 53(3): 1067.
 9. Ji HF, Sun Y, Shen L. «Efecto de la suplementación de vitamina E en los niveles de transaminasas en pacientes con hígado graso no alcohólico, NASH, y CHC: Los resultados de un metaanálisis.» *Nutrition*, 2014: 991.
 10. Milic S, Mikolasevic I, Krznaric-Zmic I, Stanic M, Poropat G, Stimac D, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 4835-45.
 11. Manrique GM. Parámetros metabólicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y diabetes tipo 2 controlados versus no controlados. *Rev Gastroenterol Perú*. 2016; 36(4): 336-9.
 12. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2(12): 1107-15.
 13. Sumida Y, Naito Y, Tanka S, Saki K, Inada Y, Taketani H, et al. Long-term (C 2 year) efficacy of vitamin E for non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatogastroenterology*. 2013; 60: 1445-50.
 14. Vajro P, Mandato C, Franzese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M, et al. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38(1): 48-55.
 15. Lavine JE, Schwimmer JB, Natta MLV, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305(16): 1659-68.
 16. Yakaryilmaz F, Guliter S, Savas B, Erdem O, Ersoy R, Erden E, et al. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: Results of a pilot study. *Inter Med J*. 2007; 37: 229-35.
 17. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015; 313(22): 2263-73.
 18. Amanullah I, Khan YH, Anwar I, Gulzar A, Mallhi TH, Raja AA. Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Postgrad Med J*. 2019; 95(1129): 601-11.
 19. Sumida Y, Yoneda M, Seko Y, Takahashi H, Hara N, Fujii H, et al. Role of vitamin E in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med*. 2021; 177: 391-403.
 20. Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int*. 2017; 37(Suppl. 1):97-103.
 21. Banini BA, Sanyal AJ. Current and future pharmacologic treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017; 33(3): 134-41.
 22. Issa D, Patel V, Sanyal AJ. Future therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2018; 38(Suppl. 1): 56-63.
 23. Perumpail BJ, Li AA, John N, Sallam S, Shah ND, Kwong W, et al. The Role of vitamin E in the treatment of NAFLD. *Diseases*. 2018; 6(4): 86.
 24. Pacana T, Sanyal AJ. Vitamin E and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15(6): 641-8.
 25. Nagashimada M, Ota T. Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease. *IUBMB Life*. 2019; 71(4): 516-22.
 26. Petroni ML, Brodosi L, Bugianesi E, Marchesini G. Management of non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ*. 2021; 372: m4747.
 27. Athyros VG, Polyzos SA, Kountouras J, Katsiki N, Anagnostis P, Doulas M, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus; New Kids on the Block. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020; 18(2): 172-81.
 28. Blazina I, Selph S. Diabetes drugs for nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Syst Rev*. 2019; 8(1): 295.
 29. Caldwell S. NASH Therapy: omega 3 supplementation, vitamin E, insulin sensitizers and statin drugs. *Clin Mol Hepatol*. 2017; 23(2): 103-8.
 30. Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(13): 3777-85.

Correspondencia:

Gonzalo Francisco Miranda Manrique

Dirección: Avenida Salaverry 2180 dpto. 202. Lima, Perú.

Teléfono: +51 959655844

Correo electrónico: sith1685@hotmail.com

Recibido: 26 de junio de 2022

Evaluado: 26 de septiembre de 2022

Aprobado: 23 de noviembre de 2022

© La revista. Publicado por la 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

Gonzalo Francisco Miranda Manrique  <https://orcid.org/0000-0003-0162-1952>

Prevalencia y factores de riesgo asociados a infección por virus SARS-CoV-2 en trabajadores del Instituto Nacional de Salud del Niño de Perú, abril 2020 a marzo 2021

Cesar Walter Romero Ramos ^{1,a}; Víctor Mamani-Urrutia* ^{2,b}; Alicia Bustamante-López ^{1,c}; Gloria Ubillus Arriola ^{1,3,d}; M. Paulina Tello D. ^{1,e}; María Esther Castillo Díaz ^{1,4,f}; Margarita Alvarado Palacios ^{1,g}

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia y factores de riesgo asociados a la infección por virus SARS-CoV-2 en trabajadores del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), en el periodo de abril 2020 a marzo 2021.

Materiales y métodos: Estudio no experimental, descriptivo, transversal. La muestra corresponde a 608 trabajadores de salud que resultaron positivos a la prueba serológica rápida. Se revisaron las fichas de investigación clínica epidemiológica COVID-19 elaboradas por el Ministerio de Salud de Perú, que fueron autoadministradas por los trabajadores de salud, y el personal de Epidemiología del INSN verificó el llenado de la ficha. Los datos se introdujeron en una base de datos que sirvió para el análisis estadístico respectivo. El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del INSN (código de registro: PI-17/21).

Resultados: La prevalencia fue de 7,24 % de COVID-19 en trabajadores del INSN entre abril del 2020 y marzo del 2021. El 71,4 % fueron mujeres, los participantes presentaron una media de edad de 44,71 años, mayoritariamente en el rango de los 30 a 59 años (83,4 %); el 65,6 % fueron asistenciales, de los cuales la mayoría fueron técnicos en enfermería. El 56,9 % de los trabajadores presentaron síntomas, principalmente fiebre/escalofríos (12,2 %), tos (8,9 %), malestar general (7,7 %), dolor de garganta (6,7 %), congestión nasal (2,5 %) y cefalea (1,3 %). La mayoría de trabajadores residían en los distritos de Lima. Se encontró asociación significativa por sexo y grupos de edad, tipo de trabajador y perfil del trabajador.

Conclusiones: La prevalencia de COVID-19 entre los trabajadores del INSN fue del 7,24 %; las características más frecuentes que mostraron diferencias significativas con el resto de los factores fueron el ser mujer, trabajador asistencial y técnica de enfermería. El 56,9 % de los trabajadores presentó síntomas, solo el 20,9 %, signos clínicos y el 10,9 % tuvo comorbilidades.

Palabras clave: COVID-19; Prevalencia; Grupos Profesionales; Hospitales Pediátricos (Fuente: DeCS BIREME).

Prevalence and risk factors associated with SARS-CoV-2 infection among workers of Instituto Nacional de Salud del Niño, Peru, April 2020 to March 2021

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence and risk factors associated with SARS-CoV-2 infection among workers of Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) from April 2020 to March 2021.

Materials and methods: A non-experimental, descriptive, cross-sectional study. The sample consisted of 608 workers who tested positive for COVID-19 using a rapid antigen test. The COVID-19 clinical-epidemiological research sheets prepared by the Ministry of Health of Peru and self-administered by the workers were reviewed. The INSN Department of Epidemiology staff verified the completion of the sheets. The data was entered into a database, which was used for the respective statistical analysis. The study was approved by the INSN Institutional Research Ethics Committee (registration code: PI-17/21).

Results: COVID-19 prevalence among INSN workers was 7.24 % from April 2020 to March 2021. Out of the workers with COVID-19,

1 Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

2 Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

3 Universidad de San Martín de Porres. Lima, Perú.

4 Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

a Médico pediatra, epidemiólogo.

b Nutricionista, Magister en ciencias.

c Estadístico, Magister.

d Médico pediatra, Doctora en Medicina.

e Enfermera, Doctora en Bienestar Social y Desarrollo Local.

f Médico pediatra, infectólogo.

g Enfermera.

*Autor corresponsal.

71.4 % were women; 83.4 % were in the 30 to 59 age range with an average age of 44.71 years; 65.6 % were healthcare workers, most of whom were nursing technicians; and 56.9 % experienced symptoms, mainly fever/chills (12.2 %), cough (8.9 %), malaise (7.7 %), sore throat (6.7 %), stuffy nose (2.5 %) and headache (1.3 %). Most workers lived in Lima Centro districts (33.2 %). A significant association between sex, age groups, worker type and worker profile was found.

Conclusions: COVID-19 prevalence among INSN workers was 7.24 %; the most frequent characteristics, which showed significant differences with the rest of the factors, were being a woman, healthcare worker and nursing technician. A total of 56.9 % of the workers experienced symptoms, only 20.9 % developed clinical signs and 10.9 % had comorbidities.

Keywords: COVID-19; Prevalence; Occupational Groups; Hospitals, Pediatric (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

En Wuhan, China, a finales del 2019, aparecieron casos de neumonía de una etiología desconocida ⁽¹⁻³⁾, y el 30 enero del 2020 se identificó al agente causal como un nuevo coronavirus ⁽⁴⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció que la enfermedad conocida como COVID-19 era producida por el virus SARS-CoV-2, por lo cual declaró la pandemia a partir del 11 de marzo del 2020 ⁽⁵⁾.

La vía de transmisión del virus es respiratoria, mediante partículas aerotransportadas que los pacientes pueden expulsar con la tos o estornudos, por lo que los ambientes hospitalarios se convirtieron en áreas de alta carga viral ⁽²⁾. El 70 % de las personas infectadas desarrollaron formas leves, moderadas y severas o críticas; sin embargo, una proporción mayor al 30 % de personas infectadas fueron asintomáticas, lo cual dificultó el control y la prevención de la COVID-19 ^(6,7). La gravedad y letalidad de la enfermedad depende de la existencia de factores de riesgo coadyuvantes en el paciente, tales como edad avanzada, diabetes, obesidad, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, pulmonares crónicas ⁽⁸⁾.

Por otro lado, los trabajadores de salud, considerados como un grupo de riesgo por encontrarse en la primera línea de atención, fueron el grupo más vulnerable al contagio y muerte, algunos con una edad media entre 37 y 38 años. El problema estuvo relacionado con el equipo de protección personal, el lugar de trabajo, la profesión, la exposición, los contactos y las pruebas ⁽²⁾. A los factores mencionados también se asocian las emociones negativas y la insatisfacción de los trabajadores de salud con la respuesta de los centros hospitalarios donde laboraban y sus medidas de protección ⁽⁷⁾; así mismo, el contagio no solamente se dio en el centro laboral, sino fuera de este ⁽⁸⁾. Sin embargo, hay que resaltar otros factores muy importantes como la inequidad en el equipamiento de protección y la precariedad en los sistemas de salud, la sobrecarga laboral y el agotamiento físico y mental ⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Existen estudios publicados que identificaron factores de comportamiento de los propios trabajadores relacionados al incumplimiento de las prácticas de

higiene de manos al entrar y salir de las habitaciones de los pacientes con SARS-CoV-2. Muchos se convirtieron en fuente de contagio por ser asintomáticos, a quienes no se les practicó las pruebas por la sintomatología leve que presentaron ⁽¹¹⁾. Todos estos factores sumaron en contra. En los Estados Unidos de Norte América, durante el 2020, se reportaron 2 633 585 casos, equivalentes al 56 % de trabajadores sanitarios, de los cuales solo 571 708 (22 %) quedaron disponibles y 641 fallecieron; de ellos, 38 % corresponde a varones y 22 %, a mujeres, donde los más afectados fueron los mayores de 65 años (44 %) ⁽¹²⁻¹⁵⁾. México (2020) encabezó la lista a nivel mundial, con más de 97 mil trabajadores de salud infectados y más de 1 800 fallecidos ⁽⁸⁾. Guerrero L, en su estudio, encontró diferencia entre la mortalidad entre los trabajadores de salud y la población, ya que este último registró mayor número de muertes ⁽¹⁶⁾.

No obstante, el prolongado contacto con los pacientes con COVID-19 sigue siendo el factor de mayor riesgo para los trabajadores de salud; por otra parte, el uso de EPP y la capacitación en control de infecciones son medidas que se asocian con menor riesgo de infección ⁽¹⁴⁾. En la región de América y el Caribe, de acuerdo con la información disponible de 23 países hasta el 17 de mayo del 2021, se presentaron 1 827 427 casos, incluidas 9 161 defunciones; dentro de esta cifra, 12 % corresponde a personal de salud ⁽¹⁵⁾.

En el Perú, desde el 6 de marzo del 2020 —fecha en la que se reportó al paciente cero de COVID-19—, hasta la quincena de abril del mismo año, se notificaron más de 12 mil casos; hasta el 17 de mayo del 2021 se infectaron 59 701 trabajadores de la salud con 1 001 defunciones ⁽¹⁶⁾. En nuestro país, a pesar de ser uno de los primeros en la región en tomar medidas drásticas para mitigar y erradicar la pandemia, se confirmaron 260 810 casos positivos de COVID-19 a 100 días de la declaratoria, lo que nos ubicó entre los primeros países por mortalidad, con 8 404 fallecidos a nivel mundial ⁽⁸⁾. Los trabajadores más afectados fueron los asistenciales de primera línea como la mayor tasa de letalidad (3,5 %), frente a la población general (3,2 %) ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Tal situación nos llevó a plantear un estudio con el objetivo de determinar la prevalencia y factores de riesgo asociados

a la infección por el virus SARS-CoV-2 en trabajadores del INSN, en el periodo de abril del 2020 a marzo del 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Tipo de estudio no experimental, descriptivo por su nivel y, de corte transversal. En el periodo de estudio se tomaron 8 394 pruebas serológicas rápidas al personal que labora en el INSN de Perú entre abril del 2020 a marzo del 2021, de las cuales 7 786 pruebas fueron negativas. La muestra del estudio está constituida por datos de 608 trabajadores de salud que resultaron positivos a la prueba serológica rápida en el periodo de estudio.

Variables y mediciones

El equipo de investigadores revisó las fichas de investigación clínica y epidemiológica COVID-19 elaboradas por el Ministerio de Salud del Perú ⁽²¹⁾, que fueron autoadministradas por los trabajadores de salud asistenciales y no asistenciales del INSN, y el personal de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica verificó el llenado correcto y completo de la ficha. Se eligió aquellos trabajadores que dieron positivo a la COVID-19 en el periodo abril del 2020 a marzo del 2021 y que tenían la información completa de la ficha. Los datos consignados se introdujeron en una base de datos (Excel) que sirvió para el análisis respectivo. El equipo de estudio se encargó de digitar dichos datos.

Análisis estadístico

La información se analizó utilizando el programa SPSS v. 25. Las variables categóricas se describieron como frecuencia y

porcentajes. Se utilizó la prueba chi-cuadrado de Pearson según correspondió, y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ bilateral.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del INSN (código de registro: PI-17/21), el cual no requirió de consentimiento informado por su naturaleza. Este estudio no perjudica al participante ni vulnera los límites éticos, y se realizó en todo momento de manera confidencial y en función de los principios bioéticos que debe cumplir toda investigación científica. Del mismo modo, toda la información fue codificada para fines de este estudio. Por otra parte, los autores de la investigación declararon no tener ningún conflicto de interés.

RESULTADOS

De los 8 394 trabajadores evaluados, 608 tuvieron resultados positivos, por lo cual la prevalencia fue de 7,24 % de COVID-19 en trabajadores del INSN para el periodo abril 2020-marzo 2021.

El 71,4 % fueron mujeres, los participantes presentaron una media de edad de 44,71 años, mayoritariamente en el rango que fluctúa entre los 30 a 59 años (83,4 %), el 65,6 % de los trabajadores con COVID-19 fueron asistenciales, de los cuales los técnicos en enfermería fueron los casos mayoritarios. Según la procedencia de residencia del trabajador, se presentaron más casos en los distritos de Lima Centro (33,2 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los trabajadores de salud del INSN con COVID-19, abril 2020-marzo 2021

Variables	N	%
TOTAL	608	100
Sexo		
Femenino	434	71,38
Masculino	174	28,62
Grupo de edad		
18 a 29 años	63	10,36
30 a 59 años	507	83,39
60 años a más	38	6,25
Tipo de trabajador		
Asistencial	399	65,63
Administrativo	116	19,08
De apoyo	93	15,30

Variables	N	%
Perfil del trabajador		
Médicos	54	8,88
Enfermeras	115	18,91
Otro profesional de la salud	93	15,30
Técnicos en enfermería	137	22,53
Personal administrativo	116	19,08
Personal de apoyo	93	15,30
Procedencia		
Lima Centro	202	33,22
Lima Sur	62	10,20
Lima Este	144	23,68
Lima Norte	160	26,32
Provincia Callao	39	6,41
Provincia Huaura	1	0,16

Hay asociación significativa por sexo ($p < 0,01$) y grupos de edad (mayormente mujeres), tipo de trabajador (mayormente asistenciales) y perfil del trabajador (mayormente técnicos de enfermería); no se revela significancia estadística para la residencia del trabajador (Tabla 2).

Tabla 2. Factores asociados a COVID-19 en trabajadores del INSN según sexo, abril 2020-marzo 2021

Variables	Femenino		Masculino		Valor <i>p</i>
	N	%	N	%	
Total	434	71,38	174	28,62	
Grupo de edad					0,017
18 a 29 años	35	55,56	28	44,44	
30 a 59 años	369	72,78	138	27,22	
60 años a más	30	78,95	8	21,05	
Tipo de trabajador					0,000
Asistencial	324	81,20	75	18,80	
Administrativo	62	53,45	54	46,55	
De apoyo	48	51,61	45	48,39	
Perfil del trabajador					0,000
Médicos	27	50,00	27	50,00	
Enfermeras	112	97,39	3	2,61	
Otro profesional de la salud	57	61,29	36	38,71	
Técnicos en enfermería	128	93,43	9	6,57	
Personal administrativo	62	53,45	54	46,55	
Personal de apoyo	48	51,61	45	48,39	
Procedencia					0,198
Lima Centro	150	74,26	52	25,74	
Lima Sur	46	74,19	16	25,81	
Lima Este	97	67,36	47	32,64	
Lima Norte	118	73,75	42	26,25	
Callao y Huara	23	57,50	17	42,50	

El 56,9 % de los trabajadores con COVID-19 presentaron síntomas, principalmente fiebre/escalofríos (12,2 %), tos (8,9 %), malestar general (7,7 %), dolor de garganta (6,7 %), congestión nasal (2,5 %) y cefalea (1,3 %). Solo el 20,9 % tuvieron signos clínicos y menos del 11 % presentaron comorbilidad asociada; el sobrepeso (4,6 %) y asma bronquial (3,5 %) fueron los más frecuentes. Se encontró asociación significativa ($p < 0,05$) entre sexo, perfil del trabajador, comorbilidad, perfil del trabajador y signos clínicos (Tabla 3).

Tabla 3. Presencia de síntomas, signos y comorbilidad en trabajadores de salud del INSN con COVID-19, abril 2020-marzo 2021

Variables	Síntomas (%)		Valor p	Signos (%)		Valor p	Comorbilidad (%)		Valor p
	Sí	No		Sí	No		Sí	No	
Total	56,91	43,09		20,89	79,11		20,89	79,11	
Sexo			0,853			0,939			0,939
Femenino	57,14	42,86		21,97	79,03		21,97	79,03	
Masculino	56,32	43,68		20,69	79,31		20,69	79,31	
Grupo de edad			0,954			0,881			0,881
18 a 29 años	58,73	41,27		17,46	82,54		17,46	82,54	
30 a 59 años	56,61	43,39		21,30	78,70		21,30	78,70	
60 años a más	57,89	42,11		21,05	78,95		21,05	78,95	
Tipo de trabajador			0,853			0,424			0,424
Asistencial	56,14	43,86		21,30	78,70		21,30	78,70	
Administrativo	57,76	42,24		23,28	76,72		23,28	76,72	
De apoyo	59,14	40,86		16,13	83,87		16,13	83,87	
Perfil del trabajador			0,621			0,033			0,033
Médicos	61,11	38,89		35,19	64,81		35,19	64,81	
Enfermeras	51,30	48,70		24,35	75,65		24,35	75,65	
Otro profesional de la salud	52,69	47,31		18,28	81,72		18,28	81,72	
Técnicos en enfermería	60,58	39,42		15,33	84,67		15,33	84,67	
Personal administrativo	57,76	42,24		23,28	76,72		23,28	76,72	
Personal de apoyo	59,14	40,86		16,13	83,87		16,13	83,87	
Procedencia			0,621			0,595			0,595
Lima Centro	53,96	46,04		22,77	77,23		22,77	77,23	
Lima Su	62,90	37,10		19,35	80,65		19,35	80,65	
Lima Este	54,17	45,83		15,97	84,03		15,97	84,03	
Lima Norte	60,00	40,00		23,75	76,25		23,75	76,25	
Callao y Huara	60,00	40,00		20,00	80,00		20,00	80,00	

DISCUSIÓN

Con el inicio de la pandemia de COVID-19 en Perú, se reportaron miles de casos y muertes relacionados con la infección por coronavirus. Los trabajadores de salud, en particular los que se encontraban en la primera línea, fueron los más expuestos, y más aun los que tenían recursos limitados, por lo cual la escala de infección de los trabajadores sigue siendo poco clara ⁽²¹⁾.

En nuestro estudio encontramos una prevalencia del 7,24 % de COVID-19 en los trabajadores del INSN, centro pediátrico de referencia nacional que atendió pacientes con coronavirus entre 2020 y 2021. Estos resultados fueron

inferiores a los encontrados en un estudio egipcio realizado entre el 1 al 14 de junio de 2020, en el que se halló una prevalencia general del 14,3 % de SARS-CoV-2 en los trabajadores de la salud en un servicio de urgencias de un hospital terciario, los que por su nivel de exposición tienen mayor riesgo de infectarse ⁽²²⁾. Similar situación se halló en los trabajadores de un hospital de Nueva York, donde se tuvo un 27 % de positividad, entre el 1 de marzo y el 1 de mayo del 2020 ⁽²³⁾. En otro estudio egipcio realizado entre el 22 de abril al 14 de mayo del 2020, se encontró que el 4,2 % de los trabajadores sanitarios dio positivo a la COVID-19. En este caso, los 12 hospitales pertenecían a un campus médico universitario, y solo uno de ellos se dedicó a la atención de pacientes confirmados por la

COVID-19, lo que puede explicar los valores menores de contagio encontrados en nuestro estudio ⁽²⁴⁾.

Buonafine CP et al. ⁽²⁵⁾, en su estudio realizado en Brasil, encontraron que la mediana de edad de trabajadores que dieron positivo a la COVID-19 fue de 34,2 años y eran mayormente mujeres (69,5 %), resultados que son similares a los encontrados en el presente estudio. En nuestra investigación los técnicos de enfermería (22,5 %), personal administrativo (19,1 %), y enfermeras (18,9 %) fueron los trabajadores con mayor prevalencia de infección; los médicos (8,9 %) fueron los menos prevalentes. Estos resultados difieren de los encontrados en un estudio italiano realizado desde el comienzo de la pandemia hasta el 7 de abril del 2020, donde ser médico registraba la tasa de infección más alta (53/1000) ⁽²⁶⁾.

En el presente estudio, el 56,9 % de los trabajadores de salud presentaron sintomatología, que fue similar a lo encontrado en un estudio en Lituania, donde el 64,8 % de los trabajadores de salud presentaron al menos un síntoma de infección; entre los más frecuentes se encuentran dolor de cabeza, fatiga, dolor de garganta, secreción nasal, tos, diarrea y dolor articular ⁽²⁷⁾. Un estudio realizado en Egipto muestra diferencias notorias, donde el 68,2 % de los trabajadores de salud infectados eran asintomáticos, y los de mayor presencia presentaron fiebre, tos seca, pérdida de apetito y cambios o pérdida del gusto u olfato ⁽²⁴⁾.

Una limitación potencial del uso de las pruebas serológicas de SARS-CoV-2 es la posible reactividad cruzada con otros coronavirus humanos, sin embargo, la realidad del sistema sanitario peruano estableció esta prueba de uso frecuente durante la pandemia.

En conclusión, la prevalencia de la COVID-19 entre los trabajadores del INSN fue del 7,24 %; las características más frecuentes que mostraron diferencias significativas con el resto de los factores fueron el ser mujer, trabajador asistencial y técnica de enfermería. El 56,9 % de los trabajadores presentaron síntomas, solo el 20,9 %, signos clínicos y el 10,9 % tenían comorbilidades.

Contribuciones de los autores: CRR, VMU, ABL, conceptualizó y visualizó el estudio, planificó y diseñó el estudio, realizó una búsqueda bibliográfica, planificó el flujo de trabajo del estudio, dirigió la gestión de datos, realizó análisis de datos estadísticos, preparó las tablas y cifras, interpretó los datos, escribió el primer borrador del manuscrito y revisó críticamente el manuscrito. GUA y MTD participó en el diseño del estudio, realizó una búsqueda bibliográfica, participó en la redacción del segundo borrador del manuscrito y revisó críticamente el manuscrito. MCD y MAP participaron en la recolección de los datos y revisión críticamente el manuscrito.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tang A, Tong ZD, Wang HL, Dai YX, Li KF, Liu JN, et al. Detection of novel Coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado el 09 de Abril de 2020];26(6):1337-9. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200301>
2. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, 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.
3. Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J Infect Dis*. 2020;93:284-6.
4. Srivastava A, Siddiqui S, Ahmad R, Mehrotra S, Ahmad B, Srivastava AN. Exploring nature's bounty: identification of Withania somnifera as a promising source of therapeutic agents against COVID-19 by virtual screening and in silico evaluation. *J Biomol Struct Dyn* [Internet]. 2020 [citado 31 may 2021];40(4):1858-1908. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-33246398>
5. Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). Actualización epidemiológica: nuevo coronavirus (COVID-19) 14 de febrero de 2020 [Internet]. 2020. 9 p. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-nuevo-coronavirus-covid-19-14-febrero-2020>
6. Gholami M, Fawad I, Shadan S, Rowaiee R, Ghanem H, Hassan Khamis A, et al. COVID-19 and healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;104:335-46.
7. Lai X, Zhou Q, Zhang X, Tan L. What influences the infection of COVID-19 in healthcare workers? *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(11):1231-7.
8. Quiroz Carrillo CG, Pareja Cruz A, Valencia Ayala E, Enriquez Valencia YP, De Leon Delgado J, Aguilar Ramirez P. Un nuevo coronavirus, una nueva enfermedad: COVID-19. *Horiz Med* [Internet]. 2020 [citado 18 Jun 2021];20(2):e1208. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2020000200011#:text=La%20nueva%20pandemia%20de%20COVID,China%20a%20fines%20del%202019.
9. Chafloque-Vásquez RA, Pampa-Espinoza L, Celis Salinas JC. Seroprevalencia de COVID-19 en trabajadores de un hospital de la Amazonia peruana. *Acta Med Peru* [Internet]. 2020 [citado 19 Jun 2021];37(3):390-2. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172020000300390&lng=es.
10. Lednicky JA, Lauzard M, Fan ZH, Jutla A, Tilly TB, Gangwar M, et al. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*. 2020;100:476-82.
11. Hughes MM, Groenewold MR, Lessem SE, Xu K, Ussery EN, Wiegand RE, et al. Update: Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12-July 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado 31 may 2020];69(38):1364-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970661/>.
12. Kambhampati AK, O'Halloran AC, Whitaker M, Magill SS, Chai N, Chai SJ, et al. COVID-19-Associated Hospitalizations Among Health Care Personnel - COVID-NET, 13 States, March 1-May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 [citado 31 may 2020];69(43):1576-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33119554/>.
13. Smith C. The structural vulnerability of healthcare workers during

- COVID-19: Observations on the social context of risk and the equitable distribution of resources. *Soc Sci Med*. 2020 [citado 9 jun 2020];258:113119. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7280115/>
14. De La Cruz-Vargas JA. Protegiendo al personal de la salud en la pandemia COVID-19. *Rev Fac Med Hum [Internet]*. 2020 abr [citado 12 Jun 2021];20(2):173-4. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312020000200173&lng=es. <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i2.2913>
15. Organización Panamericana de la Salud. COVID-19 y comorbilidades en las Américas: Herramienta práctica para estimar la población con mayor riesgo y riesgo alto de COVID-19 grave debido a afecciones de salud subyacentes en las Américas [Internet]. OPS; 2021. 3 p. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53253/OPSIMSPHECOVID-19210003_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
16. Guerrero-Torres L, Caro-Vega Y, Crabtree-Ramírez B, Sierra-Madero JG. Clinical Characteristics and Mortality of Health-Care Workers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Mexico City. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2021 [citado 2 jun 2021];73(1):e199-e205. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1465/5912498?login=true>
17. Arana-Aguilar BG, De los Ángeles-Tejeda M, Valdivia-García J. El personal sanitario, diezmado por COVID-19 y la violación a sus derechos humanos [Internet]. Universidad Jesuita de Guadalajara; 2020. Disponible en: <https://rei.iteso.mx/handle/11117/7456>
18. Chou R, Dana T, Buckley DI, Selph S, Fu R, Totten AM. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review *Ann Intern Med*. 2020 [citado 3 jun 2021];173(2):120-36. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/m20-1632>
19. Galán-Rodas E, Tarazona-Fernández A, Palacios-Celi M. Risk and death of doctors 100 days after the state of emergency by COVID-19 in Peru. *Acta Med Peru*. 2020;37(2):119-21.
20. Diario Oficial Del Bicentenario El Peruano. Directiva Sanitaria N° 135-MINSA/CDC-2021 “Directiva Sanitaria para la Vigilancia Epidemiológica de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en el Perú” [Internet]. Diario El Peruano: Perú; 2021. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-la-directiva-sanitaria-n-135-minsadc-2021-direc-resolucion-ministerial-no-881-2021minsa-1974314-2/>
21. Livingston E, Desai A, Berkwits M. Sourcing Personal Protective Equipment During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2020;323(19):1912-4.
22. Abdelmoniem R, Fouad R, Shawky S, Amer K, Elnagdy T, Hassan WA, et al. SARS-CoV-2 infection among asymptomatic healthcare workers of the emergency department in a tertiary care facility. *J Clin Virol*. 2021;134:104710.
23. Venugopal U, Jilani N, Rabah S, Shariff MA, Jawed M, Mendez Batres A, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence among health care workers in a New York City hospital: A cross-sectional analysis during the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis*. 2021;102:63-9.
24. Mostafa A, Kandil S, El-Sayed MH, Girgis S, Hafez H, Yosef M, et al. Universal COVID-19 screening of 4040 health care workers in a resource-limited setting: an Egyptian pilot model in a university with 12 public hospitals and medical centers. *Int J Epidemiol*. 2021;50(1):50-61.
25. Buonafina CP, Paiatto BNM, Leal FB, de Matos SF, de Moraes CO, Guerra GG, et al. High prevalence of SARS-CoV-2 infection among symptomatic healthcare workers in a large university tertiary hospital in São Paulo, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):917.
26. Mandić-Rajčević S, Masci F, Crespi E, Franchetti S, Longo A, Bollina I, et al. Source and symptoms of COVID-19 among hospital workers in Milan. *Occup Med (Lond)*. 2020;70(9):672-9.
27. Perečkaitė L, Dambrauskienė A, Urbonienė D, Sadauskas S, Petrikonis K, Naudžiūnas A, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence in healthcare workers of Kaunas Hospitals during the First Wave of the COVID-19 Pandemic. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):148.

Correspondencia:

Víctor Mamani-Urrutia

Dirección: Panamericana Sur Km 19, Villa. Lima, Perú.

Teléfono: +51993078393

Correo electrónico: vmamani@cientifica.edu.pe;

vmamani@gmail.com

Recibido: 27 de octubre de 2022

Evaluated: 15 de noviembre de 2022

Aprobado: 28 de noviembre de 2022

© La revista. Publicado por la 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

Cesar Walter Romero Ramos

 <https://orcid.org/0000-0003-1979-742X>

Víctor Mamani-Urrutia

 <https://orcid.org/0000-0002-5508-0883>

Alicia Bustamante-López

 <https://orcid.org/0000-0003-4070-2624>

Gloria Ubillus Arriola

 <https://orcid.org/0000-0003-1756-2643>

María Paulina Tello Delgado

 <https://orcid.org/0000-0001-6722-287X>

María Esther Castillo Díaz

 <https://orcid.org/0000-0003-2192-6235>

Margarita Alvarado Palacios

 <https://orcid.org/0000-0002-1316-0084>

Clima organizacional del personal de salud y satisfacción de usuarios atendidos por Servicio de Atención Móvil de Urgencia (SAMU) en el contexto COVID-19, Piura 2021

Fernanda Belén Guerra Elera* ^{1,2,a}; Ricardo Aldo Lama Morales ^{2,3,b}; Marco Sergio Guerra Delgado ^{4,c}; Rosario Nelly Elera Ojeda ^{4,d}

RESUMEN

Objetivo: Conocer la relación entre el clima organizacional del personal de salud y la satisfacción de los usuarios atendidos por el Servicio de Atención Móvil de Urgencias (SAMU) en el contexto COVID-19, Piura.

Materiales y métodos: Se aplicó una encuesta a 80 trabajadores de salud para evaluar el clima organizacional y a 110 usuarios del SAMU para evaluar su nivel de satisfacción y si cumplían con los criterios de selección. La encuesta tuvo dos secciones: una dirigida a los trabajadores del SAMU y otra, al usuario. Se evaluaron con escala tipo Likert.

Resultados: El 51,3 % del personal de salud fueron hombres, de una edad promedio de $32,65 \pm 6,8$ % años y hubo más licenciados en enfermería (32,50 %), seguido de médicos (31,30 %). El 54,5 % de usuarios fueron hombres, de una edad promedio de $58,78 \pm 20,97$ años, el 57,3 % no presentaron ninguna comorbilidad y el 84,5 % utilizaron el servicio una vez. El clima organizacional del personal y sus dimensiones fueron saludables ($96,58 \pm 3,21$). La mayoría (51,60 %) de los usuarios del SAMU se encontraron satisfechos (57/110), mientras que el 38,2 % (42/110) manifestaron estar medianamente satisfechos y el 10,20 % (11/110) mostraron su insatisfacción. Se comprueba la hipótesis principal que existe asociación entre el clima organizacional y la satisfacción de los usuarios atendidos por el SAMU ($p < 0,005$) y existe asociación entre las cinco dimensiones con la satisfacción de los usuarios.

Conclusiones: Existe relación entre el clima organizacional de los trabajadores de salud del Servicio de Atención Móvil de Urgencias y la satisfacción de usuarios atendidos por este servicio en Piura. El clima organizacional y sus dimensiones, comparados con el instrumento elaborado por el Minsa, se encuentran saludables, la mayoría de los pacientes atendidos se mostraron satisfechos con la atención recibida y las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión y la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Satisfacción del Paciente; Atención; COVID-19 (Fuente: DeCS BIREME).

Organizational climate among healthcare personnel and satisfaction of users assisted by the Mobile Emergency Care Service (SAMU) in the context of COVID-19, Piura, 2021

ABSTRACT

Objective: To determine the relationship between the organizational climate among healthcare personnel and the satisfaction of users assisted by the Mobile Emergency Care Service (SAMU) in the context of COVID-19, Piura.

Materials and methods: A Likert-scale survey was administered to 80 healthcare workers to assess the organizational climate and 110 SAMU users to assess their satisfaction level and whether they met the selection criteria. The survey had one section addressed to SAMU workers and another one to SAMU users.

Results: Out of all healthcare personnel, 51.3 % were men with an average age of 32.65 ± 6.8 % years, and there were more registered nurses (32.50 %) than doctors (31.30 %). Out of all users, 54.5 % were men with an average age of 58.78 ± 20.97 years, 57.3 % had no comorbidities and 84.5 % used the service once. The organizational climate and its dimensions showed healthy outcomes (96.58 ± 3.21). Most SAMU users (51.60 %) were satisfied (57/110) while 38.20 % (42/110) were moderately satisfied and 10.20 % (11/110) showed dissatisfaction. The main hypothesis concerning the relationship between the organizational climate and the satisfaction of SAMU users ($p < 0.005$) was confirmed. Moreover, there was a relationship between the five dimensions and the satisfaction of users.

1 Dirección Regional de Salud (DIRESA), área Infosalud. Piura, Perú.

2 Universidad de San Martín de Porres. Lima, Perú.

3 Hospital San José del Callao. Lima, Perú.

4 Universidad Nacional de Piura. Piura, Perú.

a Licenciada en enfermería.

b Médico cirujano, Maestro en Administración de Servicios de Salud.

c Médico veterinario, Doctor en Ciencias de la Educación.

d Médico veterinario, Doctora en Microbiología.

* Autor corresponsal.

Conclusions: There is a relationship between the organizational climate among SAMU healthcare workers and the satisfaction of SAMU users in Piura. The organizational climate and its dimensions, compared to the instrument developed by MINSA, showed healthy outcomes. Most patients were satisfied with the care received and the most frequent comorbidities were hypertension and type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Patient Satisfaction; Attention; COVID-19 (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El comportamiento de los empleados en organizaciones es resultado de sus características personales y del entorno donde trabajan, y el clima organizacional es importante para comprender el comportamiento laboral de los empleados. Clima organizacional es el conjunto de climas psicológicos de las percepciones de los individuos sobre sus entornos laborales ⁽¹⁾. El clima tiene una fuerte influencia en las actitudes de los empleados con respecto a su sentido de pertenencia, relaciones personales y desempeño laboral y el compromiso de los empleados con su organización posee una relación significativa en el desempeño organizacional ⁽²⁾. La calidad del servicio puede ser proporcionada por un empleado satisfecho ⁽³⁾. El clima organizacional constituye uno de los antecedentes de satisfacción del empleado, ya que el empleado satisfecho tendrá pasión por brindar un servicio de calidad y mejorará su rendimiento que repercutirá en la satisfacción del usuario ⁽³⁾.

El clima organizacional en las instituciones del sector salud representa un factor importante en el desempeño laboral del trabajador y en la calidad de servicio que ofrece al usuario, el cual está influenciado por la gestión administrativa realizada por el director o gerente de un establecimiento de salud ^(4,5); es una característica del entorno laboral, observada de forma directa o indirecta por los trabajadores, lo que determina su compromiso, desempeño y productividad ⁽⁶⁻⁸⁾.

La satisfacción del usuario es uno de los objetivos clave de un sistema de salud, es “el sentimiento que surge de satisfacer las necesidades y deseos” del individuo ^(9,10), la forma en que se presta la atención, las habilidades profesionales y las características individuales influyen positivamente en la satisfacción ⁽¹¹⁻¹³⁾.

El SAMU brinda atención las 24 horas para problemas de salud urgentes y de emergencia a través de vehículos especializados que van donde se encuentra el usuario ⁽¹⁴⁾. En el contexto del COVID-19, muchos de los pacientes presentaron situaciones de emergencia en el ámbito extrahospitalario o requirieron traslados interhospitalarios a unidades más complejas ⁽¹⁵⁾. De enero a noviembre del 2020, el SAMU asumió 173 traslados aéreos en 21 regiones del país, de los cuales 33 fueron

pacientes críticos por el nuevo coronavirus, procedentes de 11 regiones; se realizaron 12 traslados aéreos a la región Loreto ⁽¹⁶⁾ y se transportaron 9134 pacientes COVID-19 por vía terrestre en Lima, Ucayali, La Libertad, Tacna, Huánuco, Loreto y Piura ⁽¹⁶⁾.

En Piura, existe poca información sobre los factores asociados a la satisfacción de pacientes hospitalizados y no hospitalizados, lo cual dificulta la mejora continua en los servicios de salud, además, no se había abordado la dinámica existente entre la satisfacción del usuario del SAMU y el clima organizacional del personal de salud del SAMU en el contexto COVID-19; por ello, en esta investigación se evaluó la relación entre ambas variables, cuyos resultados contribuyeron a mejorar la calidad en la atención del SAMU.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio transversal, observacional y analítico, realizado mediante una encuesta aplicada al personal profesional/técnico y a usuarios del SAMU. Este servicio brinda atención las 24 horas para problemas de salud urgentes y de emergencia a través de vehículos especializados que llegan hasta donde se encuentra el usuario. La población de estudio estuvo conformada por los trabajadores y usuarios del SAMU-Piura, durante el año 2021; la muestra se calculó con la fórmula para población finita: 373 constituyen la población mensual de trabajadores y usuarios, con margen de error del 5 %, nivel de confianza del 95 % y probabilidad de éxito o caso satisfecho del 50 %, y se obtuvo una muestra de 190 personas (80 profesionales/técnicos de salud y 110 usuarios). El muestreo fue aleatorio simple.

Respecto al personal del SAMU, se incluyó a trabajadores asistenciales independientes del régimen laboral (personal médico, de enfermería y técnico), de ambos sexos, que se encontraban laborando por un promedio de 3 meses y que firmaron su consentimiento informado; por otro lado, se consideró a usuarios de ambos sexos que también firmaran el consentimiento informado. Se excluyó al personal del SAMU que se encontraba de licencia por salud, capacitación o vacaciones durante el periodo de recolección de información o con cargo de jefatura, y a los usuarios que

recibieron atención por el SAMU antes del 2021.

Variables y mediciones

La variable satisfacción del usuario fue medida en escala ordinal de categorías: insatisfecho, medianamente satisfecho y satisfecho, y la variable clima organizacional, en escala ordinal de categorías: no saludable, por mejorar y saludable.

El instrumento de recolección de datos fue una encuesta aplicada a los trabajadores de salud que laboran en SAMU y a usuarios de este servicio, durante el mes de diciembre del 2021. Las encuestas se distribuyeron mediante un formulario de Google Drive por mensajería virtual. Para el acceso a los datos de contacto de los encuestados se pidió permiso al encargado de la dirección del SAMU-Piura.

Se aplicó una encuesta dividida en dos secciones: la primera estuvo dirigida a identificar características sociodemográficas, laborales y la evaluación del clima organizacional según la percepción de los trabajadores del SAMU; la segunda, orientada a conocer características sociodemográficas (edad y sexo), comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes *mellitus* tipo II, enfermedades respiratorias y digestivas), frecuencia de uso y la satisfacción del usuario por el servicio recibido por el SAMU.

Para evaluar el clima organizacional se utilizó el instrumento elaborado por el Comité Técnico de Clima Organizacional del Ministerio de Salud del Perú, en base a una escala tipo Likert⁽¹⁷⁾ y validado por juicio de 4 expertos (concordancia 90 %) y grupos focales que validaron la claridad de los enunciados. Se obtuvo un alfa de Cronbach de 0,8⁽¹⁷⁾. Este instrumento estuvo conformado por 55 preguntas distribuidas en 3 grupos y 11 dimensiones; primer grupo (cultura de la organización) conformado por 3 dimensiones (conflicto y cooperación, motivación e identidad); segundo grupo (diseño organizacional) conformado por 4 dimensiones (remuneración, toma de decisiones, comunicación y estructura), y tercer grupo (potencial humano) conformado por 4 dimensiones (recompensa, renovación, liderazgo y confort).

Para evaluar la satisfacción del usuario se utilizó el

cuestionario SERVQUAL dirigido a usuarios del servicio de salud, conformado por 5 dimensiones: fiabilidad, capacidad de respuesta, seguridad, empatía y aspectos tangibles; las preguntas se evaluaron mediante una escala tipo Likert de 1 a 7, los puntajes de cada pregunta se calcularon restando las percepciones de las expectativas y se consideró insatisfacción si el porcentaje de preguntas con puntaje negativo fue mayor a 60 %. Esta escala ha sido validada por el Ministerio de Salud del Perú para evaluar los servicios brindados por el sistema de salud^(18,19).

Análisis estadístico

Se elaboró una base de datos en el programa Microsoft Excel 2013, la cual fue codificada y analizada en el programa estadístico Stata v.15.0⁽²⁰⁾. Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias y porcentajes. Se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Shapiro-Wilk y se calculó la media y desviación estándar^(21,22). Para el análisis bivariado se dividieron a los usuarios según el nivel de satisfacción y a los trabajadores según el clima organizacional mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson, y un nivel de significancia $p < 0,05$ ^(21,22); para el análisis de regresión se empleó el modelo Poisson. Se calculó el intervalo de confianza y valor p ⁽²⁰⁾.

Consideraciones éticas

Se respetaron los principios bioéticos para la investigación en seres humanos (autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia). Cada participante llenó la ficha de consentimiento informado. El estudio fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad de San Martín de Porres, se aseguró el anonimato mediante la codificación de las encuestas y se cumplió con las normas éticas de la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica. Asimismo, se declaró que no hubo conflicto de intereses en la realización de la investigación.

RESULTADOS

Un 51,30 % (41/80) del personal profesional/técnico del SAMU pertenecían al género masculino, su edad promedio fue de $32,65 \pm 6,79$ años; hubo más licenciados en enfermería (32,50 %) que médicos (31,30 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Encuestados que laboran en SAMU, según características sociodemográficas y profesión

Sexo	N = 80	%
Femenino	39	48,80
Masculino	41	51,30
Profesión		
Enfermero	26	32,50
Médico	25	31,30
Piloto	24	30,00
Técnico de enfermería	5	6,30
Edad		
Mínimo	24	
Máximo	53	
Media $\pm$ desv. estándar	32,65 $\pm$ 6,79	

Fuente: elaboración propia en base a encuestas

La mayoría de los usuarios encuestados fueron del género masculino (54,50 %), tuvieron un promedio de edad de 58,78 $\pm$ 20,97 años, la mayoría no presentó ninguna comorbilidad (57,30 %) y el 84,50 % solicitó atención a SAMU-Piura una sola vez (Tabla 2).

Tabla 2. Usuarios encuestados en SAMU, según comorbididades, frecuencia de atención y características sociodemográficas

Comorbididades	N = 110	
	N	%
Hipertensión arterial	21	19,10
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	22	20,00
Enfermedades respiratorias	3	2,70
Enfermedades digestivas	1	0,90
Ninguno	63	57,30
Frecuencia de atenciones		
Una vez	93	84,50
Dos veces	15	13,60
Tres veces	1	0,90
Cuatro veces	1	0,90
Sexo		
Femenino	50	45,50
Masculino	60	54,50
Edad		
Mínimo	18	
Máximo	97	
Media $\pm$ desviación estándar	58,78 $\pm$ 20,97	

Fuente: elaboración propia en base a encuestas

El clima organizacional del personal fue 96,58 $\pm$ 3,209, lo que representa una evaluación saludable con un puntaje mayor a 84. Todas las dimensiones que evalúan el clima organizacional fueron calificadas como saludables (Tabla 3).

Tabla 3. Dimensiones para evaluar el clima organizacional del personal que labora en el SAMU-Piura

Dimensión	N = 80	
	Puntuación	Evaluación
Clima organizacional	96,58 ± 3,209	Saludable
Cultura de la organización		
Conflicto y cooperación	7,01	Saludable
Motivación	0,61	Saludable
Identidad	10,09	Saludable
Diseño organizacional		
Remuneración	6,84	Saludable
Toma de decisiones	6,70	Saludable
Comunicación	10,21	Saludable
Estructura	7,24	Saludable
Potencial humano		
Recompensa	10,23	Saludable
Innovación	13,68	Saludable
Liderazgo	7,24	Saludable
Confort	6,74	Saludable

Fuente: elaboración propia en base a encuestas

El 40,90 %, 69,10 %, 47,30 %, 42,70 % y 58,20 % de los 110 usuarios se encontraron satisfechos según las dimensiones fiabilidad, capacidad de respuesta, seguridad, empatía y aspectos tangibles, respectivamente. La mayoría de los usuarios del SAMU se encontraron satisfechos (57/110), mientras que un 38,20 % (42/110) manifestaron estar medianamente satisfechos y un 10,20 % (11/110) mostraron su insatisfacción (Tabla 4).

Tabla 4. Satisfacción de usuarios externos según dimensiones

Satisfacción del usuario	N = 110		
	Satisfecho	Medianamente satisfecho	Insatisfecho
Fiabilidad	45 (40,90 %)	60 (54,50 %)	5 (4,50 %)
Capacidad de respuesta	78 (69,10 %)	27 (24,50 %)	7 (6,40 %)
Seguridad	52 (47,30 %)	40 (36,40 %)	18 (16,40 %)
Empatía	47 (42,70 %)	56 (50,90 %)	7 (6,40 %)
Aspectos tangibles	64 (58,20 %)	27 (24,50 %)	19 (17,30 %)
Media	57 (51,60 %)	42 (38,20 %)	11 (10,20 %)

Fuente: elaboración propia en base a encuestas

Los grupos de pacientes satisfechos y el clima organizacional presentaron mayores porcentajes según nivel satisfecho/saludable en un 57,30 % y 100,00 % (Tabla 5).

Tabla 5. Relación entre satisfacción y el clima organizacional del SAMU-Piura

Grupo/nivel	Medianamente satisfecho/por mejorar	Satisfecho / saludable	<i>p</i>	Total
Paciente (satisfacción)	47	63		110
	42,70 %	57,30		100,00 %
Personal (clima organizacional)	0	79	0,000	79
	0,00 %	100,00 %		100,00 %
Total	47	142		189
	24,87 %	75,13 %		100,00 %

Nivel de confianza: 95 %, nivel de significancia: 5 % (0,05).

Fuente: elaboración propia en base a encuestas

En la prueba de chi-cuadrado de Pearson, el valor $p = 0,000$ indica que existe relación entre ambas variables (valor $p < 0,005$). En la Tabla 5 se comprueba la hipótesis principal al observar que existe asociación entre el clima organizacional y la satisfacción de los usuarios atendidos por el SAMU. Asimismo, se observa que existe asociación entre las cinco dimensiones ($p = 0,000$) con la satisfacción de los usuarios.

DISCUSIÓN

El presente estudio evaluó la relación entre el clima organizacional del personal de salud y la satisfacción de los usuarios atendidos por el Servicio de Atención Móvil (SAMU) en el contexto COVID-19, así como la relación de sus diversas dimensiones con la satisfacción del usuario. También fueron evaluadas las características sociodemográficas, comorbilidades y frecuencia de atención de los usuarios.

Con respecto a las características sociodemográficas, se encontró que un 51,30 % (41/80) del personal profesional/técnico del SAMU pertenecían al género masculino y un 48,80 %, al género femenino, su edad promedio fue de $32,65 \pm 6,79$ años y se encontraron mayor número de licenciados en enfermería (32,50 %), seguido de médicos (31,30 %), pilotos (30 %) y técnicos en enfermería (6,30 %). Estos resultados difieren del estudio realizado por Trujillo, quien encontró que el 61,90 % del personal eran mujeres, en su mayoría, conformadas por licenciadas y técnicas en enfermería, y el 52,38 % tenía entre 41 a 50 años ⁽²³⁾; mientras que en el estudio realizado por Gamarra ⁽²⁴⁾ se encontró un 25,00 % de médicos, 18,00 % de enfermeras, 12,00 % de asistentes administrativos y 10,00 % de obstetras ⁽²⁴⁾. Estas diferencias en los resultados pueden atribuirse a que ambos estudios ^(23,24) fueron realizados en centros de salud y hospitales, en donde la atención al paciente se realiza en el mismo establecimiento, lo cual difiere de lo que sucede con el Servicio de Atención Móvil de Urgencias, donde la atención se realiza en el domicilio del paciente y se requiere de un mayor número de médicos y licenciadas en enfermería para asistir al usuario, así como de un mayor número de pilotos que manejen las ambulancias.

Gran parte de los usuarios atendidos en el SAMU (57,30 %) no tuvieron comorbilidades, presentaron con mayor frecuencia hipertensión (19,10 %) y diabetes *mellitus* (20,00 %). Estos padecimientos conllevan a dolencias multisistémicas que predisponen al usuario a padecer otras patologías y a solicitar la atención móvil por estas y otras enfermedades. El 84,50 % (93/110) de usuarios fueron atendidos de emergencia o urgencia una sola vez, y solo pocos usuarios (15,40 %) requirieron dos o más consultas, lo cual indica que la atención móvil es eficiente y logra solucionar el problema de salud en una sola atención. Asimismo, un 54,50 % (60/110) de los usuarios pertenecían al sexo masculino y la edad promedio fue de $58,78 \pm 20,97$ años, resultado que difiere del estudio realizado por Trujillo, donde se encontró que un 82,13 % de pacientes del hospital de Tingo María eran mujeres, y gran parte de los usuarios (44,20 %) contaba con un rango de edad entre 18 y 28 años ⁽²³⁾. Al evaluar estos resultados, se puede afirmar que los adultos mayores y las mujeres en edad reproductiva pertenecientes a grupos de riesgo tienen mayor predisposición a presentar enfermedades y a requerir atención médica.

Un $96,58 \pm 3,21$ % del personal profesional/técnico del SAMU califica su clima organizacional y todas sus dimensiones (cultura de la organización, diseño organizacional y potencial humano) como saludables, debido a que se encuentra comprometido con su labor, brindan ideas para el desarrollo de su entidad, existe una buena comunicación y respeto con los coordinadores y compañeros de trabajo y su remuneración la consideran conveniente. Este resultado difiere de los encontrados por Fernández-Oliva et al. ⁽²⁵⁾, ya que un 76,30 % calificaron el clima organizacional como

mejorable y sus dimensiones (identidad, comunicación y estructura) como saludables, mientras que consideraron a la dimensión remuneración como no saludable; la satisfacción global del usuario externo fue de 64,40 %⁽²⁵⁾. Estos resultados permiten deducir que, mientras mejor sea el clima organizacional en una entidad, mejor es el cuidado que se brinda a los usuarios externos.

Un 40,90 % (45/110), 69,10 % (78/110), 47,30 % (52/110), 42,70 % (47/110) y 58,20 % (64/110) de los 110 usuarios del SAMU se encontraron satisfechos según las dimensiones fiabilidad, capacidad de respuesta, seguridad, empatía y aspectos tangibles, respectivamente. La mayoría de los usuarios se encontraron satisfechos (57/110), mientras que un 38,20 % (42/110) manifestaron estar medianamente satisfechos y un 10,20 % (11/110), insatisfechos. En el estudio de Gamarra⁽²⁴⁾ se encontró un 78,90 % de usuarios satisfechos y un 21,10 % insatisfechos, y el clima organizacional del Centro de Salud Bellavista, por mejorar⁽²⁴⁾. Asimismo, Amorim et al.⁽²⁶⁾ reportaron un 65,51 % de satisfacción de los pacientes mayores de 20 años y beneficiarios del Programa Subsidio Familiar por el servicio de salud bucal, y tendió a ser menor entre los usuarios con mayor nivel de escolaridad y los que reportaron estar ocupados⁽²⁷⁾, debido al tiempo que debían esperar antes de ser atendidos en el servicio. Mientras que Pereira et al.⁽²⁶⁾ encontraron que la satisfacción del usuario por el médico de familia y el pediatra mostró una tendencia creciente y la satisfacción con los demás profesionales médicos y de enfermería fue estática⁽²⁷⁾. Por el contrario, Fall⁽²⁸⁾ encontró diversidad en la satisfacción del usuario entre regiones y entre establecimientos, que difieren por el género, nivel educativo, edad, tabaquismo y titularidad del seguro médico⁽²⁸⁾. En relación con la percepción, los usuarios se encontraron satisfechos (57,30 %) con la atención brindada por el personal de salud del SAMU, y basaron su calificación por su llegada rápida y oportuna, tras el llamado del usuario y por mostrarse respetuosos, amables y empáticos durante la visita.

Por último, en esta investigación se determinó la existencia de la relación ($p < 0,05$) entre el clima organizacional y la satisfacción de los usuarios atendidos por el SAMU en el contexto del COVID-19, demostrada también a través de sus cinco dimensiones ($p < 0,05$), con resultados favorables. Esto concuerda con los resultados encontrados por Bustamante-Ubilla et al.⁽⁴⁾ en su estudio de caracterización del clima organizacional en hospitales de alta complejidad en Chile, así como en la relación estadísticamente significativa entre el clima organizacional y su relación con la calidad de los servicios públicos de salud encontrada por Bernal et al.⁽⁵⁾. Ello indica que el clima organizacional en las instituciones del sector salud representa un factor importante en el desempeño laboral, así como también en la calidad de servicio que se ofrece al usuario interno y externo, que es influenciado directamente por la gestión administrativa

realizada por el director de un establecimiento de salud. De igual manera, Huamán et al.⁽²⁹⁾ demostraron que existe una relación alta y positiva entre la calidad de atención y la satisfacción del usuario, y Berberoglu⁽²⁾ encontró que el clima organizacional es significativo para predecir el compromiso y el desempeño organizacional percibido.

En conclusión, existe relación entre el clima organizacional de los trabajadores de salud del SAMU y la satisfacción de los usuarios atendidos por este servicio en Piura, en el contexto COVID-19. El clima organizacional y sus dimensiones, comparados con el instrumento elaborado por el Minsa, se encuentran saludables, la mayoría de los pacientes atendidos se mostraron satisfechos con la atención recibida y las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión y la diabetes *mellitus* tipo 2.

Contribuciones de los autores: FGE, REO y MGD conceptualizaron, diseñaron la metodología y condujeron la investigación. FGE y REO recolectaron los datos e interpretaron los resultados. RLM analizó los datos, revisó la redacción y redactó el borrador inicial. FGE gestionó los permisos y suministró los recursos para la investigación. REO y MGD elaboraron el artículo y presentaron la redacción final del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final y se responsabilizaron de los contenidos del artículo.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. James LR, Choi CC, Ko CHE, McNeil PK, Minton MK, Wright MA, et al. Organizational and psychological climate: A review of theory and research. *Eur J Work Organ Psychol.* 2008;17(1):5-32.
2. Berberoglu A. Impact of organizational climate on organizational commitment and perceived organizational performance: empirical evidence from public hospitals. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):1-9.
3. Sidin I, Arifah N, Mahmuda R. Organizational climate enhance service quality through enhancing OCB in public hospital. *Biomed Res (Aligarh).* 2019;30(5).
4. Bustamante-Ubilla MA, Grandón ML, Lapo MC. Caracterización del clima organizacional en hospitales de alta complejidad en Chile. *Estud Gerenc.* 2015;31(137):432-40.
5. Bernal I, Pedraza NA, Sánchez ML. El clima organizacional y su relación con la calidad de los servicios públicos de salud: diseño de un modelo teórico. *Estud Gerenc.* 2015;31(134):8-19.
6. Castillo EF, Medina MA, Bernardo JV, Reyes CE, Ayala CI, Castillo EF, et al. Liderazgo y clima organizacional en trabajadores de establecimientos de salud de una microred de Perú. *Rev Cub Salud Pública.* 2019;45(2):1-13.
7. Viloria J, Pertúz S, Daza A, Pedraza L. Aproximación al clima organizacional de una empresa promotora de salud. *Rev Cub Salud Pública.* 2016;42(1):80-91.
8. Segredo AM. Clima organizacional en la gestión del cambio para el

- desarrollo de la organización. *Rev Cub Salud Pública*. 2013;39(2):385-93.
9. Atun R, Aydın S, Chakraborty S, Sümer S, Aran M, Gürol I, et al. Universal health coverage in Turkey: enhancement of equity. *Lancet*. 2013;382(9886):65-99.
 10. Stokes J, Gurool-Urganci I, Hone T, Atun R. Effect of health system reforms in Turkey on user satisfaction. *J Glob Health*. 2015;5(2):1-10.
 11. Asoh DA, Rivers PA. A research model of health-care competition and customer satisfaction. *Health Serv Manage Res*. 2007;20(4):244-52.
 12. Schoenfelder T, Klewer J, Kugler J. Determinants of patient satisfaction: a study among 39 hospitals in an in-patient setting in Germany. *Int J Qual Health Care*. 2011;23(5):503-9.
 13. Anagnostopoulos F, Liolios E, Persefonis G, Slater J, Kafetsios K, Niakas D. Physician burnout and patient satisfaction with consultation in primary health care settings: evidence of relationships from a one-with-many design. *J Clin Psychol Med Settings*. 2012;19(4):401-10.
 14. Reginatto G, Branco A, Aquino RC, Celestina MM. Profile of service and satisfaction of users of the Mobile Emergency Care Service (SAMU). *Rev Gaucha Enferm*. 2019;40:1-8.
 15. Aparecida D, Guedes CM, Mara K, Lage R. Mobile pre-hospital care reorganization during the COVID-19 pandemic: experience report. *Rev Bras Enferm*. 2021;75:1-5.
 16. Ministerio de Salud. Los 9 años del SAMU: Entre urgencias y emergencias [Internet]. Lima: MINSA. 2020 [citado el 21 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://elperuano.pe/noticia/109868-los-9-anos-del-samu-entre-urgencias-y-emergencias>
 17. Ministerio de Salud. Metodología para el Estudio del Clima Organizacional. 2ª ed. Lima: MINSA;2008. 1-42 p.
 18. Bustamante FL, Gálvez NC. Nivel de satisfacción del usuario externo que acude al servicio de farmacia, de un hospital del Ministerio de Salud de Cajamarca-Perú. *Tzhoecon*. 2017;9(1):1-5.
 19. Ministerio de Salud. Guía técnica para la evaluación de la satisfacción del usuario externo en los establecimientos de salud y servicios médicos de apoyo. Lima: MINSA; 2012. 1-58 p.
 20. Azo JA. Clima organizacional y satisfacción laboral en enfermeras en la Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital pediátrico de Lima, 2020 [Tesis de Título]. [Lima]: Universidad Peruana la Unión; 2020.
 21. Felipe G, Aguilar P, Becerra A, Lara D, Jesús G, Zavaleta H. Clima organizacional y satisfacción laboral en el servicio de emergencia de un hospital estatal. *Sciénd*. 2018;21(3):369-74.
 22. Romero YY, Rivera PM. Clima organizacional y satisfacción laboral del personal tecnólogo médico en coyuntura del COVID-19 en un hospital de la Red Lambayeque, EsSalud [Internet] [Tesis de Maestría]. [Chiclayo]: Universidad César Vallejo;2022.
 23. Trujillo WR, Merino C. Relación del Clima organizacional y la Satisfacción del cliente externo en el Servicio de Emergencia del Hospital Tingo María, 2018 [Tesis de Título]. [Huánuco]: Universidad de Huánuco; 2019.
 24. Gamarra MP, Vigil F. Clima Organizacional y Satisfacción de los usuarios del Centro de Salud Bellavista, Callao [Tesis de Maestría]. [Lima]: Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas; 2017.
 25. Fernández-Oliva D, Revilla-Velásquez ME, Kolevic-Roca LA, Cabrejos-Castilla I, Muchaypiña-Gallegos I, Sayas-Avilés I, et al. Clima organizacional y satisfacción del usuario externo en los servicios de hospitalización del Instituto Nacional de Salud del Niño, 2017. *An Fac Med (Perú)*. 2019;80(2):188-92.
 26. Amorim LP, Barreiros MI, Pereira G, Rodrigues LG, Simpson J, Conceição R. User satisfaction with public oral health services in the Brazilian Unified Health System. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):1-9.
 27. Pérez-Cantó V, Maciá-Soler L, González-Chordá VM. User satisfaction in the Spanish health system: trend analysis. *Rev Saude Publica*. 2019;53:1-10.
 28. Fall N. Satisfaction of Health Care Users with the Quality of Health Care Services in Senegal: A Multi-Level Approach. *Modern Economy*. 2017;8(9):1135-49.
 29. Huamán DE, Díaz M. Calidad de atención y satisfacción de los usuarios de establecimiento de salud I-4 Los Algarrobos, Piura 2019 [Tesis de Maestría]. [Piura]: Universidad César Vallejo; 2020.

Correspondencia:

Fernanda Belén Guerra Elera
Dirección: Mz. D3. Lote 1. Dpto 202. Urb. Bello Horizonte.
II Etapa. Piura, Perú.
Teléfono: (+51) 945 807 206
Correo electrónico: fernanda.guerra.elera.17@gmail.com;
relera6@gmail.com

Recibido: 14 de noviembre de 2022
Evaluado: 18 de noviembre de 2022
Aprobado: 29 de noviembre de 2022

© La revista. Publicado por la 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

Fernanda Belén Guerra Elera	 https://Orcid.Org/0000-0001-9083-2035
Ricardo Aldo Lama Morales	 https://Orcid.Org/0000-0003-1342-9204
Marco Sergio Guerra Delgado	 https://Orcid.Org/0000-0001-5742-8946
Rosario Nelly Elera Ojeda	 https://Orcid.Org/0000-0003-0094-4442

Asociación entre el riesgo nutricional, estancia hospitalaria y diagnóstico médico en pacientes de un hospital del seguro social peruano

Erika Jauregui-Romero ^{1,a,b}; Esther P. García-Herbozo ^{1,a,b}; Jean Carlos Quispe-Galvez* ^{1,a}; Carmen Fiorella Martinelli-Mejía ^{1,a}; Jose A. J. Gómez-La Rosa ^{1,a}

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación que existe entre el riesgo nutricional, la estancia hospitalaria y el diagnóstico médico en pacientes hospitalizados en el Centro Especializado de Rehabilitación Profesional (CERP) del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional de cohorte longitudinal, retrospectivo, que incluyó a las personas hospitalizadas durante el periodo comprendido entre el 1 de julio del 2021 y el 27 de febrero del 2022. Hubo un seguimiento de los pacientes hasta su alta del centro hospitalario (egreso). Se excluyeron los individuos menores de 18 años, gestantes o puerperas, y cuya permanencia fue menor a 24 horas. Los datos de interés fueron recogidos a partir de la revisión de las historias clínicas y kárdex de nutrición. La variable principal fue el riesgo nutricional, el cual fue detectado mediante el Nutritional Risk Screening (NRS) 2002; las variables secundarias fueron los grupos etarios, el sexo, la estancia hospitalaria, el diagnóstico médico principal, la condición de egreso y el estado nutricional. En el análisis de los datos, para la comparación de variables cualitativas o categóricas se utilizó la prueba chi-cuadrado y para variables cuantitativas, la prueba t de Student y ANOVA. Se consideró significancia estadística al valor de $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyó un total de 1 929 pacientes. La prevalencia del riesgo nutricional fue 33,13 %. Los pacientes con esta condición presentaron tasas de mortalidad más altas (57,51 %). Se observó que la prevalencia del riesgo nutricional está relacionada con una mayor estancia hospitalaria (4,6 días más) ($p < 0,001$), con el diagnóstico nutricional de delgadez (48,67 %) ($p < 0,001$) y con el diagnóstico médico, donde la enfermedad oncológica es la más asociada (50,93 %).

Conclusiones: El riesgo nutricional se asocia a una evolución negativa de la enfermedad, lo que origina un aumento de la estancia hospitalaria, la tasa de mortalidad y, por ende, los costos intrahospitalarios. Es importante realizar su detección temprana para poder brindar intervenciones nutricionales adecuadas.

Palabras clave: Hospitalización; Tamizaje Masivo; Ciencias de la Nutrición; Riesgo; Desnutrición (Fuente: DeCS BIREME).

Association between nutritional risk, hospital stay and medical diagnosis among patients from a Peruvian social security hospital

ABSTRACT

Objective: To determine the association between nutritional risk, hospital stay and medical diagnosis among patients admitted at Centro Especializado de Rehabilitación Profesional (CERP) of Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Materials and methods: An observational retrospective longitudinal cohort study was conducted with inpatients between July 1, 2021 and February 27, 2022. The patients were followed up until they left the hospital (discharge). Individuals under 18 years of age, pregnant or puerperal women, and those whose stay was less than 24 hours were excluded. The data of interest was collected from the patients' medical records and diet cards. The main variable was the nutritional risk, which was detected using the Nutritional Risk Screening (NRS) 2002. The secondary variables were age group, sex, hospital stay, main medical diagnosis, discharge condition and nutritional status. Data analysis was performed using the chi-square test to compare the qualitative or categorical variables, and the Student's t-test and ANOVA for the quantitative variables. A value of $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

1 Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.

a Licenciado en nutrición.

b Especialista en nutrición clínica.

* Autor corresponsal.

Results: A total of 1,929 patients were included in the study. Nutritional risk prevalence accounted for 33.13 %. Patients with this condition showed the highest mortality rates (57.51 %). It was found that nutritional risk prevalence was related to a longer hospital stay (4.6 more days) ($p < 0.001$), a diagnosis of constitutional thinness (48.67 %) ($p < 0.001$) and the medical diagnosis, being oncology disorders the most associated ones (50.93 %).

Conclusions: Nutritional risk is associated with disease progression, resulting in an increased hospital stay, mortality rate and therefore hospital costs. Early detection is important to provide adequate dietary interventions.

Keywords: Hospitalization; Mass Screening; Nutritional Sciences; Risk; Malnutrition (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La desnutrición es un estado de deficiencia o desequilibrio de energía, proteína y otros nutrientes ⁽¹⁾. Dicho estado desempeña un alto grado de relevancia durante los procesos patológicos y su evolución ⁽²⁾, lo que origina un aumento de 6 veces el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados ⁽³⁾. Es así que la desnutrición es considerada un pronosticador negativo e independiente de fracaso terapéutico, lo cual incrementa los recursos y costos de la atención médica ⁽⁴⁾. Algunas de las causas o situaciones que llevan al desarrollo de esta condición son los ayunos prolongados, el inicio del soporte nutricional tardío, las interacciones fármaco-nutrientes, el inadecuado control de la ingesta y las indicaciones nutricionales, entre otras ⁽⁵⁾.

El riesgo nutricional es un término acuñado hace casi 20 años que hace referencia a un grupo de pacientes hospitalizados que requieren un aporte nutricional alto debido a la severidad de su enfermedad, y que pueden desarrollar desnutrición hospitalaria o que ya está en curso ⁽⁶⁾. Hay evidencias concretas que señalan que el riesgo nutricional se asocia con la incidencia de reingreso, con una estancia hospitalaria más larga ⁽⁷⁾ y con una mayor probabilidad de muerte intrahospitalaria ⁽⁸⁾. En relación con esto, sociedades científicas como la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabólica (ESPEN) y la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN) han desarrollado herramientas de tamizaje nutricional dirigidas a identificar a los pacientes con riesgo nutricional (dentro de las primeras 24 a 48 horas de ingreso) ⁽⁹⁾. Existen diversos tipos de tamizajes nutricionales para los diferentes entornos clínicos, y el Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) es uno de los más recomendados ⁽²⁾.

El Nutritional Risk Screening 2002 es una herramienta de tamizaje considerada como el estándar de oro por su elevada validez predictiva y sensibilidad mayor al 80 % en pacientes de distintas patologías ⁽¹⁰⁾, además de demostrar concordancia entre parámetros bioquímicos, antropométricos y alta predicción de mortalidad a diferencia de otras herramientas de tamizaje ⁽¹¹⁾.

La estancia hospitalaria se define como el tiempo en el que un paciente utilizó un servicio, independientemente del área del hospital, los recursos que consumió relacionados

a este y si fue en el tiempo estimado por la institución que lo alberga ⁽¹²⁾. En nuestro país, se considera una estancia hospitalaria promedio entre 6 a 8 días, por lo que lapsos menores a 6 días equivalen a una estancia corta, y mayores a 8 días, a una prolongada ⁽¹³⁾.

A nivel mundial, la prevalencia de desnutrición hospitalaria oscila entre 20 % y 50 %, porcentaje que aumenta en pacientes específicos como adultos mayores u oncológicos ⁽¹⁴⁾. En los países de América Latina, el 40-60 % de los pacientes se encuentran desnutridos al momento del ingreso hospitalario ⁽¹⁵⁾. En el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), la prevalencia de desnutrición reportada es del 42 % ⁽³⁾, esta información data de muchos años atrás y en la actualidad podría ser mayor.

El presente estudio tiene como objetivo identificar la asociación que existe entre el riesgo nutricional, la estancia hospitalaria y el diagnóstico médico en pacientes del área del CERP del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional de cohorte longitudinal, retrospectivo, que incluyó a todos los pacientes que fueron hospitalizados en el CERP del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo comprendido entre el 1 de julio del 2021 y el 27 de febrero del 2022. Se excluyeron a mujeres gestantes o púerperas, también pediátricos, pacientes cuya permanencia fue menor a 24 horas, que optaron por el retiro voluntario o que fueron referidos a otro establecimiento de salud o servicio del hospital. Se obtuvieron los datos clínicos y demográficos de las historias clínicas digitales a través del Servicio de Salud Inteligente (EsSI). Así mismo, se recopilaron los datos antropométricos y nutricionales, a fin de corroborar los resultados de tamizajes y evaluaciones nutricionales registradas durante el ingreso hospitalario. Finalmente, toda la información fue importada a una base de datos para su análisis estadístico.

Variables y mediciones

Se evaluaron características como la edad, la cual fue estratificada en grupos etarios (joven, adulto y adulto

mayor), el sexo (masculino y femenino) y la fecha de ingreso y egreso para calcular los días de hospitalización. Los días de hospitalización menores a 6 fueron clasificados como estancia corta, intermedia a la estancia entre 6 a 8 días y estancia prolongada a más de 8 días de hospitalización.

El peso y la talla se obtuvieron a partir de los kárdex del servicio de nutrición del CERP, estos fueron analizados para calcular el índice de masa corporal (IMC). Este último dato se clasificó utilizando los siguientes parámetros; para personas de 18 a 60 años, delgadez $<18,5 \text{ kg/m}^2$, normal $\geq 18,5$ a $<25 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso ≥ 25 a 30 kg/m^2 , obesidad $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; para personas mayores de 60 años, delgadez $\leq 23 \text{ kg/m}^2$, normal >23 a $<28 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso ≥ 28 a $<32 \text{ kg/m}^2$, obesidad $\geq 32 \text{ kg/m}^2$.

La evaluación del riesgo nutricional se realizó mediante la herramienta de tamizaje nutricional NRS-2002. Se clasificó con una puntuación mayor o igual a tres a aquellos pacientes que se encuentran en riesgo nutricional, y con puntuación menor de tres a aquellos pacientes sin riesgo nutricional.

Los diagnósticos médicos de ingreso se clasificaron en 11 tipos de enfermedades: gastrointestinales, respiratorias (causadas por COVID-19 y las no relacionadas), renales, neurológicas, oncológicas, endocrinas, cardiovasculares, genitourinarias, traumatismos, envenenamientos y otras de causa externa, enfermedades autoinmunes. Para las comorbilidades, se obtuvo el registro de la historia clínica de cada participante. La condición de egreso se clasificó como altas y como fallecidos.

Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó mediante el programa estadístico Past, versión 2.17. Las variables categóricas se reportaron con frecuencias y porcentajes, las variables continuas con medias con desviación estándar (DE) o medianas, según sea el caso. Para la comparación de variables cualitativas o categóricas se utilizó la prueba chi-cuadrado, y para la comparación de variables cuantitativas con distribución normal se utilizó la prueba t de Student

y ANOVA, según corresponda. Se consideró significancia estadística al valor de p menor de 0,05.

Consideraciones éticas

Se obtuvo la autorización del Comité de Investigación del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio no fue necesario obtener una carta de consentimiento informado por paciente; sin embargo, para asegurar la confidencialidad de cada uno, se utilizó códigos de identificación por paciente, en reemplazo de sus nombres y apellidos reales. Además, el acceso a la base de datos se limitó únicamente a los autores de esta investigación.

RESULTADOS

Se identificaron 2 230 historias clínicas, de las cuales 301 no cumplieron con los criterios de inclusión; por lo tanto, el número total final de sujetos incluidos en el estudio fue de 1 929. De los 1 929 pacientes incluidos en el análisis, la mayoría fue del sexo masculino (56,14 %). El 60,39 % de ingresos correspondió a adultos mayores, seguido por un 35,87 % del grupo de adultos y, por último, en menor porcentaje, los jóvenes (3,73 %). El 57,80 % registraron una estancia hospitalaria prolongada (mayor a 8 días); por otro lado, la estancia hospitalaria media del total de pacientes hospitalizados fue de 17,2 días.

De acuerdo con el diagnóstico médico de ingreso, las enfermedades de mayor prevalencia fueron las enfermedades respiratorias, con un 35,67 %, seguidas de las enfermedades gastrointestinales, con un 24,78 %, las enfermedades cardiovasculares representaron el 8,50 % y las enfermedades oncológicas, el 8,35 %; mientras que las de menor prevalencia fueron los traumatismos, envenenamientos y otras consecuencias de causa externa (2,38 %) y las enfermedades autoinmunes (0,67 %). De la muestra total, 720 pacientes presentaron diagnóstico nutricional normal (37,33 %), 460 sobrepeso (23,85 %), 430 delgadez (22,29 %) y 319 obesidad (16,54 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes

Variable	N	%
SEXO		
Femenino	846	43,86
Masculino	1083	56,14
GRUPO ETARIO		
Joven	72	3,73
Adulto	692	35,87
Adulto mayor	1165	60,39

Asociación entre el riesgo nutricional, estancia hospitalaria y diagnóstico médico en pacientes de un hospital del seguro social peruano

Variable	N	%
RIESGO NUTRICIONAL		
Sin riesgo	1290	66,87
Con riesgo	639	33,13
CONDICIÓN DE EGRESO		
Altas	1696	87,92
Fallecidos	233	12,08
DIAGNÓSTICO MÉDICO PRINCIPAL		
Enfermedades gastrointestinales	478	24,78
Enfermedades respiratorias	688	35,67
Enfermedades renales	56	2,90
Enfermedades neurológicas	76	3,94
Enfermedades oncológicas	161	8,35
Enfermedades endocrinas	95	4,92
Enfermedades cardiovasculares	164	8,50
Enfermedades genitourinarias	138	7,15
Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa	46	2,38
Enfermedades autoinmunes	13	0,67
Otras enfermedades	14	0,73
ESTANCIA HOSPITALARIA		
Estancia corta	444	23,02
Estancia promedio	370	19,18
Estancia prolongada	1115	57,80
ANTECEDENTES		
Sin antecedentes	1032	53,50
Con hipertensión arterial	181	9,38
Con diabetes <i>mellitus</i>	309	16,02
Con enfermedad renal	44	2,28
Con 2 o más antecedentes	363	18,82
DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL		
Delgadez	430	22,29
Normopeso	720	37,33
Sobrepeso	460	23,85
Obesidad	319	16,54

De los casos incluidos en el estudio, 233 pacientes fallecieron, lo cual arrojó una tasa de muerte del 12,08 %.

El riesgo nutricional se encontró en el 33,13 % del total de pacientes incluidos en el estudio; con relación al diagnóstico médico principal, las enfermedades oncológicas presentaron el mayor porcentaje de riesgo nutricional (Tabla 2).

Tabla 2. Diagnóstico médico principal de pacientes según riesgo nutricional

Diagnóstico médico principal	Con riesgo nutricional		Sin riesgo nutricional	
	N	%	N	%
Enf. gastrointestinales	144	30,13	334	69,87
Enf. respiratorias	232	33,72	456	66,28
Enf. renales	17	30,36	39	69,64
Enf. neurológicas	21	27,63	55	72,37
Enf. oncológicas	82	50,93	79	49,07
Enf. endocrinas	23	24,21	72	75,79
Enf. cardiovasculares	55	33,54	109	66,46
Enf. genitourinarias	51	36,96	87	63,04
Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa	8	17,39	38	82,61
Enf. autoinmunes	3	23,08	10	76,92
Otras enfermedades	4	28,57	10	71,43

En cuanto a las características de los pacientes según riesgo nutricional (Tabla 3), se encontró una relación estadísticamente significativa con el grupo etario y con el diagnóstico nutricional ($p < 0,001$), y cabe resaltar que el mayor porcentaje de pacientes con riesgo nutricional fueron adultos mayores (76,21 %).

Tabla 3. Características de los pacientes según riesgo nutricional

Variable	Con riesgo nutricional		Sin riesgo nutricional		Valor <i>p</i>
	N	%	N	%	
SEXO					
Femenino	264	41,31	582	45,12	<i>p</i> > 0,1
Masculino	375	58,69	708	54,88	
GRUPO ETARIO					
Joven	12	1,88	60	4,65	<i>p</i> < 0,001
Adulto	140	21,91	552	42,79	
Adulto mayor	487	76,21	678	52,56	
DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL					
Delgadez	311	48,67	119	9,22	<i>p</i> < 0,001
Normopeso	209	32,71	511	39,61	
Sobrepeso	70	10,95	390	30,23	
Obesidad	49	7,67	270	20,93	

Valores de p obtenidos por chi-cuadrado

Así también, se pudo observar que los pacientes con diagnóstico nutricional delgadez, representaron el mayor porcentaje de casos de riesgo nutricional (48,67 %).

Respecto a la variable sexo, no se encontró relación con el riesgo nutricional ($p > 0,1$).

Respecto a las características de los participantes según su condición de egreso, hubo diferencias estadísticamente significativas en los grupos etarios, riesgo nutricional, diagnósticos médicos, estancia hospitalaria, antecedentes y en el diagnóstico nutricional ($p < 0,001$) (Tabla 4).

Asociación entre el riesgo nutricional, estancia hospitalaria y diagnóstico médico en pacientes de un hospital del seguro social peruano

Tabla 4. Características de los pacientes según condición de egreso

Variable	ALTAS		FALLECIDOS		Valor p
	N	%	N	%	
SEXO					
Femenino	752	44,34	94	40,34	p > 0,2
Masculino	944	55,66	139	59,66	
GRUPO ETARIO					
Joven	72	4,25	0	0,00	p < 0,001
Adulto	656	38,68	36	15,45	
Adulto mayor	968	57,08	197	84,55	
RIESGO NUTRICIONAL					
Sin riesgo	1191	70,22	99	42,49	p < 0,001
Con riesgo	505	29,78	134	57,51	
DIAGNÓSTICO MÉDICO PRINCIPAL					
Enf. gastrointestinales	435	25,65	43	18,45	p < 0,001
Enf. respiratorias	574	33,84	114	48,93	
Enf. renales	50	2,95	6	2,58	
Enf. neurológicas	64	3,77	12	5,15	
Enf. oncológicas	127	7,49	34	14,59	
Enf. endocrinas	90	5,31	5	2,15	
Enf. cardiovasculares	155	9,14	9	3,86	
Enf. genitourinarias	130	7,67	8	3,43	
Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa	46	2,71	0	0,00	
Enf. autoinmunes	12	0,71	1	0,43	
Otras enfermedades	13	0,77	1	0,43	
ESTANCIA HOSPITALARIA					
Estancia corta	395	23,29	49	21,03	p < 0,001
Estancia promedio	344	20,28	26	11,16	
Estancia prolongada	957	56,43	158	67,81	
ANTECEDENTES					
Sin antecedentes	917	54,07	115	49,36	p < 0,001
Con hipertensión arterial	170	10,02	11	4,72	
Con diabetes <i>mellitus</i>	260	15,33	49	21,03	
Con enfermedad renal	31	1,83	13	5,58	
Con 2 o más antecedentes	318	18,75	45	19,31	
DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL					
Delgadez	317	18,69	113	48,50	p < 0,001
Normopeso	636	37,50	84	36,05	
Sobrepeso	437	25,77	23	9,87	
Obesidad	306	18,04	13	5,58	

Valores de p obtenidos por chi-cuadrado

Entre los fallecimientos, 139 fueron del sexo masculino (59,66 %) y 94 del sexo femenino (40,34 %).

Además, se observó que un gran porcentaje de fallecidos (84,55 %) fueron adultos mayores (≥ 60 años). El mayor porcentaje de fallecidos fueron personas con riesgo nutricional (57,51 %), con estancia hospitalaria prolongada (67,81 %) y con estado nutricional delgadez (48,50 %).

Respecto a los tiempos hospitalarios, los del sexo masculino tuvieron un tiempo promedio de estancia hospitalaria ligeramente mayor que las mujeres (1,7 días), pero no estadísticamente significativo ($p = 0,163$). Los pacientes con riesgo nutricional tuvieron un promedio significativamente mayor de estancia hospitalaria (4,7 días) en comparación con quienes no presentaron riesgo nutricional ($p < 0,001$) (Tabla 5).

Tabla 5. Tiempo de estancias hospitalarias según variables

	Media de estancia hospitalaria	IC 95 %	Valor <i>p</i>
SEXO			
Femenino	16,6	15,1-18,2	<i>p</i> = 0,163 ⁽¹⁾
Masculino	18,3	16,6-19,9	
GRUPO ETARIO			
Joven	11,2	8,4-14,0	<i>p</i> = 0,0007 ⁽²⁾
Adulto	15,4	14,1-16,6	
Adulto mayor	19,3	17,5-21,0	
RIESGO NUTRICIONAL			
Sin riesgo	16,0	14,8-17,2	<i>p</i> < 0,0001 ⁽¹⁾
Con riesgo	20,7	18,2-23,1	
DIAGNÓSTICO MÉDICO PRINCIPAL			
Enf. gastrointestinales	19,9	17,4-22,4	<i>p</i> = 0,040 ⁽²⁾
Enf. respiratorias	15,7	14,0-17,3	
Enf. renales	15,9	10,8-21,1	
Enf. neurológicas	14,4	10,8-18,0	
Enf. oncológicas	22,6	17,0-28,2	
Enf. endocrinas	20,6	15,0-26,1	
Enf. cardiovasculares	14,6	12,2-16,9	
Enf. genitourinarias	17,3	11,2-23,3	
Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa	16,3	12,3-20,3	
Enf. autoinmunes	17,9	3,3-32,6	
Enf. autoinmunes	17,4	6,0-28,9	
Otras enfermedades			
ANTECEDENTES			
Sin antecedentes	17,4	15,8-18,9	<i>p</i> = 0,843 ⁽²⁾
Con hipertensión arterial	17,8	14,8-20,9	
Con diabetes <i>mellitus</i>	19,3	14,2-24,4	
Con enfermedad renal	19,3	12,7-25,8	
Con 2 o más antecedentes	16,8	14,7-19,0	

	Media de estancia hospitalaria	IC 95 %	Valor p
DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL			
Delgadez	20,5	17,7-23,2	$p = 0,009^{(2)}$
Normopeso	18,2	16,1-20,2	
Sobrepeso	15,6	13,8-17,3	
Obesidad	15,1	12,4-17,9	

Valores de p obtenidos por t de Student (1), ANOVA (2).

En cuanto a los diagnósticos principales, los pacientes ingresados por enfermedades oncológicas tuvieron una estancia hospitalaria más larga (5,4 días) que la media de la muestra (17,2 días). En relación con el grupo etario, los jóvenes presentaron una estancia hospitalaria (11,2 días) significativamente más corta (6 días) que la media de la muestra ($p = 0,0007$). Asimismo, se demostró que sí existe diferencia significativa entre el tiempo de hospitalización según el diagnóstico nutricional al ingreso ($p = 0,009$).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio mostró una prevalencia de riesgo nutricional del 33,13 %, resultado que coincide con lo reportado por Zeña et al., donde el 34,5 % de su población presentó riesgo nutricional al ingreso hospitalario⁽³⁾. Asimismo, Felder et al., en su estudio realizado en pacientes hospitalizados, encontraron que cerca del 30 % de los pacientes presentaban riesgo nutricional⁽¹⁶⁾. De igual forma, el estudio realizado por Alpizar et al. evidenció que un 40,8 % se encontraban en riesgo⁽¹⁷⁾.

El 56,14 % de los pacientes hospitalizados eran hombres, cifra muy similar a lo reportado en el estudio realizado por Cereceda et al., donde reportaron un 59,7 %⁽¹⁸⁾. Por otro lado, dentro de las 6 principales enfermedades que presentaron los pacientes al momento del ingreso hospitalario, las enfermedades respiratorias registraron el mayor porcentaje (35,67 %), cifra que se asemeja al estudio de Redondo et al., donde también se evidenció que la mayoría de sus pacientes presentó enfermedades respiratorias al momento de su ingreso al hospital⁽¹⁹⁾; sin embargo, dichos resultados difieren del estudio de Moscoso et al., que reportaron un alto porcentaje de pacientes hospitalizados por enfermedades oncológicas (22,4 %) y solo un 3,6 % por enfermedades respiratorias⁽²⁰⁾.

Pinzón et al.⁽⁸⁾, en su reciente publicación, reportaron que el 54,6 % de sus pacientes presentaron dos o más comorbilidades, de las cuales las más comunes fueron la hipertensión (50 %), la diabetes (29 %) y la enfermedad renal (17,8 %). Definitivamente, son cifras más altas a las encontradas en nuestro estudio, en donde se halló que 18,82 % de pacientes presentaron 2 o más comorbilidades. Asimismo, la prevalencia de diabetes, hipertensión arterial y la enfermedad renal fueron 16,02 %, 9,38 % y 2,28 %, respectivamente.

En cuanto al diagnóstico nutricional al momento del ingreso al hospital, el estudio de Pinzón et al. menciona que el mayor porcentaje de su población presentó un diagnóstico nutricional normal⁽⁸⁾. Estos resultados son similares al estudio de Botina et al.⁽²¹⁾, donde el 75,5 % de su población presentó diagnóstico nutricional normal y solo el 2,8 %, obesidad. Nuestros resultados concuerdan con ambos autores, puesto que la mayor prevalencia del diagnóstico nutricional fue normal (37,33 %) y la menor prevalencia fue obesidad (16,54 %).

En nuestro estudio, los pacientes con enfermedad oncológica presentaron mayores porcentajes de riesgo nutricional (50,93 %), seguidos de los pacientes con enfermedad respiratoria (33,72 %). Este último dato es menor a lo encontrado en el estudio realizado por Alpizar et al., donde reportaron que el 47,4 % de los pacientes con enfermedades respiratorias presentaron riesgo de desnutrición⁽¹⁷⁾.

Así mismo, se observó una relación estadísticamente significativa entre el grupo etario y el riesgo nutricional, en donde los adultos mayores presentaron el mayor porcentaje de riesgo nutricional (76,21 %). Este es un hallazgo que diversos autores también sostienen^(6,22,23,24).

Por otro lado, no se evidenció asociación entre el sexo de los pacientes con el riesgo nutricional. Este resultado difiere del estudio realizado por Barbosa et al.⁽²³⁾ en Brasil, donde encontraron una mayor prevalencia de riesgo nutricional en hombres, ya que son 2,04 veces más propensos a presentar riesgo nutricional que las mujeres.

Se observó una relación significativa entre el diagnóstico nutricional y el riesgo nutricional. Al respecto, un estudio realizado en Suiza reportó 4,49 veces más riesgo nutricional en los pacientes con delgadez que los pacientes eutróficos⁽²²⁾.

Nuestra investigación indica que los pacientes con riesgo nutricional presentan más días de estancia hospitalaria. Ello concuerda con el estudio de Felder et al., que reportó un aumento gradual de la estancia hospitalaria en pacientes con riesgo nutricional ⁽¹⁶⁾. Otro estudio que respalda nuestros resultados es el realizado por Sánchez et al. en Perú ⁽²⁴⁾ y que se asemeja a lo reportado en otros países ^(25,26).

Por otra parte, el mayor porcentaje de fallecidos estuvo representado por pacientes con riesgo nutricional, hallazgo similar al de otros estudios que indican que la mortalidad fue mayor para los pacientes con riesgo nutricional ⁽²³⁻²⁶⁾. Marín Ramírez et al. mostraron que, de los pacientes fallecidos en la UCI, el 84,4 % presentó riesgo nutricional ⁽²⁷⁾. Esta es una cifra mayor en comparación con el resultado del presente estudio (57,51 %), diferencia que podría estar asociada por tratarse de una unidad especializada en pacientes críticos.

En cuanto a la estancia hospitalaria según diagnóstico médico principal, en nuestro estudio, las enfermedades oncológicas presentaron estancias más prolongadas (22,6 días +/- 5,6), lo cual difiere de lo reportado en Colombia por Zapata y Restrepo, quienes indicaron que el diagnóstico médico con mayor porcentaje de casos con estancia prolongada fueron las enfermedades respiratorias ⁽²⁸⁾.

De acuerdo con el diagnóstico médico principal y su asociación con el número de fallecidos, nuestro estudio revela que las enfermedades respiratorias presentaron el mayor porcentaje de defunciones. Por el contrario, un informe emitido por el Minsa en el 2019 señaló que las enfermedades neoplásicas son el grupo de enfermedades con mayor tasa de mortalidad, seguidas por las enfermedades del aparato circulatorio; las enfermedades del sistema respiratorio ocuparon el séptimo lugar en la lista ⁽²⁹⁾. Esta diferencia puede estar asociada a la pandemia por COVID-19, en donde el Perú tuvo una de las mayores tasas de prevalencia y mortalidad a nivel mundial ⁽³⁰⁾.

Finalmente, podemos decir que, en nuestro estudio, el riesgo nutricional se asoció a mayor estancia hospitalaria, un promedio de 5 días más en comparación con los pacientes sin riesgo nutricional. De acuerdo con el diagnóstico médico de ingreso hospitalario, se observó que 1 de cada 2 pacientes con enfermedades oncológicas presentaron riesgo nutricional. Por otro lado, existe relación estadísticamente significativa entre el grupo etario y el diagnóstico nutricional con el riesgo nutricional, donde 8 de cada 10 pacientes adultos mayores y aproximadamente la mitad de los pacientes adultos mayores presentaron riesgo nutricional, respectivamente.

En conclusión, es importante realizar el tamizaje nutricional al ingreso hospitalario, ya que ello permite identificar de

manera temprana a aquellos con riesgo nutricional, para que posteriormente reciban una evaluación profesional individualizada en el manejo de la desnutrición, a través de intervenciones nutricionales adecuadas, a fin de lograr mejores resultados clínicos, menor estancia hospitalaria, reducción en las tasas de mortalidad y, por ende, disminución de los costos intrahospitalarios.

Contribuciones de los autores: Los autores participaron en la recolección, análisis de datos, revisión crítica 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. Moreira Jr JC, Waitzberg DL. Consequencias funcionais da desnutrição. In: Waitzberg DL. Nutrición Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica. 3a ed. Atheneu: São Paulo; 2000, pp. 399-409.
2. Comité de nutricionistas de la Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional y Nutrición Clínica y Metabolismo. Documento de consenso: Funciones y competencias del nutricionista clínico [Internet]. FELANPE. 2012. 34 p. Disponible en: <https://felanpeweb.org/wp-content/uploads/2015/11/Consenso-15-de-Noviembre-2012.pdf>
3. Zeña-Huancas PA, Pajuelo-García D, Díaz-Vélez C. Factores asociados a desnutrición en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de emergencia de un hospital del seguro social peruano. Acta Med Peru. 2020; 37(3):278-84.
4. García-Espinosa LG, Santana Porbén S. La desnutrición hospitalaria: la pieza perdida dentro del rompecabezas de la seguridad hospitalaria. Rev Cubana Aliment Nutr. 2019; 29(2):410-23.
5. Gómez Candela C, Iglesias Rosado C, de Cos Blanco AL. Manual de Nutrición Clínica [Internet]. Madrid. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética, Hospital Universitario La Paz. 50 p. Disponible en: <https://cursa.ihmc.us/rid=1NVSDBG7K-1J9PJMR-24KH/manual%20de%20nutricion.pdf>
6. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr. 2003;22(3):321-36.
7. Chen Z, Jiang H, He W, Li D, Lin M, Wang M, et al. The association of nutritional Risk Screening 2002 with 1-year re-hospitalization and the length of initial hospital stay in patients with heart failure. Front Nutr. 2022;9:849034.
8. Pinzón-Espitia OL, Pardo Oviedo JM, Murcia Soriano LF. Riesgo nutricional y desenlaces clínicos en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en una red hospitalaria de alta complejidad. Nutr Hosp. 2022;39(1):93-100.
9. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr. 2003; 22(4):415-21.
10. Ocón Bretón MJ, Altemir Trallero J, Mañas Martínez AB, Sallán Díaz L, Aguillo Gutiérrez E, Gimeno Orna JA. Comparación de dos herramientas de cribado nutricional para predecir la aparición

- de complicaciones en pacientes hospitalizados. *Nutr Hosp.* 2012;27(3):701-6.
11. Muñoz YM. Determinación de riesgo de desnutrición en pacientes hospitalizados, Parte I: Enfoque teórico. *Invenio.* 2009;12(22):121-43.
 12. Ceballos-Acevedo TM, Velásquez-Restrepo PA, Jaén-Posada JS. Duración de la estancia hospitalaria. Metodologías para su intervención. *Rev Gerenc Polit Salud.* 2014;13(27):274-95.
 13. Curioso Vilchez WH, Pardo Ruiz K, Mendoza Lara L, Anchiraico Agudo W, Cuadros Oria J, Oviedo Rodríguez C, et al. Indicadores de gestión y evaluación hospitalaria, para Hospitales, Institutos y Diresa. Área de Investigación y Análisis del Ministerio de Salud de la República del Perú. 2013;1(2):1-67.
 14. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2008;27(1):5-15.
 15. Correia MITD, Perman MI, Waitzberg DL. Hospital malnutrition in Latin America: A systematic review. *Clin Nutr.* 2017;36(4):958-67.
 16. Felder S, Lechtenboehmer C, Bally M, Fehr R, Deiss M, Faessler L, et al. Association of nutritional risk and adverse medical outcomes across different medical inpatient populations. *Nutrition.* 2015;31(11-12):1385-93.
 17. Jaimes Alpizar E, Zuñiga Torres MG, Medina García A, Reyes Barretero DY, Cruz Castillo AB. Prevalencia de riesgo nutricional en un hospital de segundo nivel en el Estado de México. *Nutr clín diet hosp.* 2016;36(4):111-6.
 18. Cereceda Fernández C, González González I, Antolín Juárez FM, García Figueiras P, Tarrazo Espiñeira R, Suárez Cuesta B, et al. Detección de malnutrición al ingreso en el hospital. *Nutr Hosp.* 2003;18(2):95-100.
 19. Rentero Redondo L, Iniesta Navalón C, Gascón Cánovas JJ, Tomás Jiménez C, Sánchez Álvarez C. Desnutrición en el paciente anciano al ingreso hospitalario, un viejo problema sin solucionar. *Nutr Hosp.* 2015;32(5):2169-77.
 20. Maza Moscoso CP, Lau de la Vega AM, Sotoj Castro CM. Detección de riesgo y evaluación nutricional en hospitales de Guatemala: resultados del nutritionDay 2020. *Rev Nutr Clínica Metab.* 2022;5(2):27-33.
 21. Botina Narváez DC, Ayala Chacón VA, Paz Zambrano IC, Limas Cundar LA, Mafla AC. Estado nutricional y riesgo de malnutrición en pacientes hospitalizados del Hospital Universitario Departamental de Nariño. *Rev Univ Ind Santander Salud.* 2013;45(3):5-17.
 22. Leibovitz E, Giryas S, Makhline R, Zikri Ditch M, Berlovitz Y, Boaz M. Malnutrition risk in newly hospitalized overweight and obese individuals: Mr NOI. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(6):620-4.
 23. Barbosa AAO, Vicentini AP, Langa FR. Comparison of NRS-2002 criteria with nutritional risk in hospitalized patients. *Cien Saude Colet.* 2019;24(9):3325-34.
 24. Arroyo Sánchez AS, Aguilar León P, Obando Bardales R, Sifuentes Landauro C, Vrhunc Z, Avila Lara MJM. Cribado nutricional y su asociación con los resultados al alta hospitalaria. *Rev Soc Peruana Med Interna.* 2015;28(4):158-65.
 25. Dos Santos Simões SK, de Lima e Silva RR, da Silva França AK, Pessoa de Araújo Burgos MG, Coelho Cabral P. Associations between nutritional risk at hospital admission and incidence of complications, hospitalization time and mortality. *Rev Chil Nutr.* 2020;47(6):898-905.
 26. Hersberger L, Bargetzi A, Bargetzi A, Tribolet P, Fehr R, Baechli V, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002) is a strong and modifiable predictor risk score for short-term and long-term clinical outcomes: secondary analysis of a prospective randomised trial. *Clin Nutr.* 2020;39(9):2720-9.
 27. Marin Ramirez AM, Rendon C, Valencia E. Puntaje de detección de riesgo nutricional para mortalidad en pacientes críticamente enfermos (NSRR: Nutritional Score Risk Research). *Nutr. Hosp.* 2008;23(5):505-12.
 28. Zapata Goez LJ, Restrepo Hernández Y. Factores asociados a las estancias hospitalarias prolongadas no justificadas de pacientes mayores de 18 años en una institución de III nivel de complejidad en el Municipio de Rionegro [Tesis de Grado]. Medellín: Universidad CES; 2019. Recuperado a partir de: <https://repository.ces.edu.co/bitstream/handle/10946/4692/Tesis%20de%20grado?sequence=2&isAllowed=y>
 29. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC). Análisis de la situación de salud del Perú 2019 [Internet]. Lima: MINSA; 2019. 116 p. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_peru19.pdf
 30. Valenzuela Casquino K, Espinoza Venero A, Quispe Galvez JC. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intermedios de un hospital público de Lima, Perú. 2021;21(1):e1370.

Correspondencia:

Jean Carlos Quispe Galvez
Dirección: Av. Las Palmas Mz T Lote 27 - Pachacamac. Lima, Perú.
Teléfono: +51 902589816
Correo electrónico: quispegalvezjk@gmail.com

Recibido: 14 de noviembre de 2022
Evaluado: 28 de noviembre de 2022
Aprobado: 13 de diciembre de 2022

© La revista. Publicado por la 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

Erika Jauregui-Romero	 https://orcid.org/0000-0003-0882-6096
Esther P. García-Herbozo	 https://orcid.org/0000-0002-8659-2961
Jean Carlos Quispe-Galvez	 https://orcid.org/0000-0003-1769-2288
Carmen Fiorella Martinelli-Mejía	 https://orcid.org/0000-0003-1840-8461
Jose A.J. Gómez-La Rosa	 https://orcid.org/0000-0002-9371-9609

Características y frecuencia de tuberculosis antes y durante la pandemia por COVID-19 en adultos atendidos en un centro de atención primaria, Lima-Perú, 2019-2020

Franco Calixto E.*^{1,a}; Lilian R. Pantoja S.^{1,b}

RESUMEN

Objetivo: Determinar las características y la frecuencia de pacientes con tuberculosis (TBC), mayores de 18 años, en prepandemia (2019) y durante la pandemia por COVID-19 (2020), en un centro de salud (CS) de Lima-Perú.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, que incluyó historias clínicas de 100 pacientes >18 años adscritos al programa de TBC en el CS Los Libertadores (SMP-Lima, Perú), durante el período 2019-2020. Se analizaron variables sociodemográficas (sexo, lugar de procedencia, edad), clínicas (condición de ingreso/egreso, índice de masa corporal, comorbilidades, localización de tuberculosis, tipo de resistencia, esquema de tratamiento) y laboratoriales (baciloscopia, cultivo, métodos de prueba de sensibilidad). Se excluyó a pacientes que no contaban con todas las variables. Se elaboró una base de datos en Excel y se realizó un análisis estadístico descriptivo en SPSS de las variables cualitativas, expresadas en frecuencias, y de las variables cuantitativas, en medidas de tendencia central (media) y desviación estándar. Se determinó la prevalencia de TBC por año, de acuerdo con la población adscrita al centro de salud; dicha información fue obtenida por medio del Sistema de Información Gerencial de Tuberculosis (SIGTB).

Resultados: En 2019, la prevalencia de tuberculosis fue de 0,0015 % (49 pacientes); en el 2020, 0,075 % (51 pacientes). En ambos años, predominó el sexo masculino y el grupo etario de 18 a 29 años; la localización predominante fue pulmonar. El 2020 se observó un aumento de la comorbilidad asociada a VIH y de la tasa de mortalidad (0,074), así como más casos positivos en la baciloscopia.

Conclusiones: La prevalencia de TBC fue mayor en el 2020, primer año de la pandemia del COVID-19, debido a un menor abordaje de los programas de TBC por la situación que impuso la pandemia. Además del aumento de las tasas de mortalidad de TBC en ese mismo año, probablemente, por la tasa de abandono del tratamiento o una mayor comorbilidad con VIH y la diabetes.

Palabras clave: Tuberculosis; Pandemias; COVID-19; VIH (Fuente: DeCS BIREME).

Characteristics and frequency of tuberculosis before and during the COVID-19 pandemic among adults treated in a primary healthcare center in Lima, Peru, 2019-2020

ABSTRACT

Objective: To determine the characteristics and frequency of patients aged over 18 years with tuberculosis (TB) before (2019) and during (2020) the COVID-19 pandemic in a healthcare center (CS) in Lima, Peru.

Materials and methods: A descriptive retrospective study that included medical records of 100 patients aged > 18 years enrolled in the TB program at CS Los Libertadores (SMP-Lima, Peru) from 2019 to 2020. Sociodemographic (sex, origin, age), clinical (admission/discharge status, body mass index, comorbidities, TB infection site, type of resistance, treatment regimen) and laboratory (smear microscopy, culture, drug susceptibility testing) variables were analyzed. Patients who did not have all the variables were excluded. An Excel database was prepared and a descriptive statistical analysis of the qualitative variables, expressed in frequencies, and quantitative variables, expressed in measures of central tendency (mean) and standard deviation, was performed using IBM SPSS Statistics. TB prevalence per year was determined, according to the population assigned to the healthcare center. Said information was obtained through the Tuberculosis Management Information System (SIGTB).

Results: TB prevalence was 0.0015 % (49 patients) in 2019 and 0.075 % (51 patients) in 2020. In both years, the male sex and the age group between 18 and 29 years prevailed, and the most common site of infection were the lungs. In 2020, an increase in HIV comorbidity and mortality rate (0.074) was observed, as well as more positive smear microscopy cases.

¹ Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú.

^a Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de San Martín de Porres. Lima, Perú.

^b Médico especialista en pediatría, Magister en Gerencia de Servicios de Salud, docente de la USMP.

*Autor correspondiente.

Conclusions: TB prevalence was higher in 2020, the first year of the COVID-19 pandemic, due to a reduced approach to TB programs as a result of the situation imposed by the pandemic. In addition, TB mortality rates raised in the same year, probably due to an increase in treatment dropouts or HIV and diabetes comorbidity rates.

Keywords: Tuberculosis; Pandemics; COVID-19; HIV (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La TBC es una enfermedad bacteriana, causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, cuya incidencia anual ha decrecido lentamente en los últimos años ⁽¹⁾. Por lo general afecta a los pulmones, pero también pueden afectar otros sitios del organismo. Su transmisión se da de persona a persona, principalmente a través de la vía aérea. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es una de las principales causas infecciosas de muerte en adultos en todo el mundo ^(2,3). Este microorganismo es un agente intracelular, con aspecto bacilar, que pertenece al orden Actinomycetales y a la familia Mycobacteriaceae; es un agente aerobio preferencial y se multiplica lentamente. Se le conoce también como bacilo ácido alcohol resistente (BARR) por su propiedad de resistir al ácido y al alcohol por medio de los lípidos presentes en su pared celular ^(4,5).

El COVID-19 es una enfermedad causada por el nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2, detectada inicialmente en diciembre de 2019 en Wuhan-China como brote de neumonía de causa desconocida. El cuadro clínico que presentaron los primeros casos incluyó fiebre, disnea, así como lesiones infiltrativas en ambos pulmones. El número de casos aumentó progresivamente en ese país; posteriormente, se diseminó por todo el mundo, lo que llevó a su declaración como pandemia por la OMS el 2020 ^(6,7). El COVID-19 como la TBC son enfermedades sistémicas que afectan el sistema respiratorio predominantemente. Ambas enfermedades tienen agentes causales con afinidad por el pulmón, y muestran algunos síntomas similares, tales como tos, disnea, fiebre, lesiones pulmonares. La TBC tiene aparejada altas tasas de mortalidad; sin embargo, el COVID-19 la ha superado como la enfermedad infecciosa con mayor tasa de mortalidad por día ^(8,9).

Durante los años previos a la pandemia, a nivel mundial, la TBC tuvo una incidencia global de 10 millones de personas, el año 2018 y el 2019 ⁽¹⁰⁾. El 2020, primer año de la pandemia por COVID-19, según la OMS, hubo 1,5 millones de personas que murieron por TBC, lo cual se evidenció en países que estadísticamente tenían mayor carga de la enfermedad ⁽¹¹⁾. Esta tasa de mortalidad, según el "Reporte Global de TBC del 2021", se debió a varios factores, como el aumento de la pobreza y la tasa de desempleo; sin embargo, la principal causa fue la pandemia por el COVID-19, asociada con la desatención de esta enfermedad por parte de los sistemas de salud ⁽¹²⁾.

En la región de las Américas, se estima que el número de casos nuevos y recaídas por TBC en el 2019 fue de 290 000 personas, cifra que ha aumentado con los años ⁽¹³⁾. Al comparar los casos notificados con los datos preliminares del 2020, se constató una disminución en la notificación de casos debido a la COVID-19. Sin embargo, las medidas instaladas en el último trimestre del 2020 lograron reactivar las intervenciones para buscar nuevos casos, y se recuperó las notificaciones ⁽¹⁴⁾. En nuestro país, los reportes del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) indican que el número de casos del 2020 (23 755 notificados) fue menor en comparación con los años anteriores ⁽¹⁵⁾.

En 2018, Brito-Veliz et al., en una investigación basada en la recolección de varios estudios enfocados en prevalencia y factores de riesgo asociados con la TBC, concluyeron que la prevalencia de TBC es muy variada en el mundo. Las condiciones socioeconómicas constituyen uno de los principales factores de riesgo; además de las condiciones ambientales, la mala nutrición, las comorbilidades como VIH/sida y el estilo de vida de la persona ⁽¹⁶⁾. Aguilar-León et al. realizaron un análisis situacional de la infección por SARS-CoV-2 y la TBC en el Perú, e hicieron referencia a la vulnerabilidad, a través del daño pulmonar crónico, de los pacientes con TBC frente al nuevo coronavirus. Sin embargo, la alta prevalencia de TBC y la carga cada vez mayor de COVID-19 denota más probabilidad de que la coinfección sea una ocurrencia coincidente más que una asociación causal ⁽¹⁷⁾.

La lucha nacional y mundial contra el COVID-19 ha llevado a la desatención a múltiples enfermedades, entre ellas la TBC ⁽¹⁸⁾. Ello ha provocado una disminución de la percepción del riesgo, demoras tanto para el diagnóstico como tratamiento, fallas en el control o seguimiento de los pacientes, lo cual afecta los programas de TBC que hay en el mundo. Esta investigación aporta información sobre la TBC en el primer nivel de atención de salud, especialmente en el contexto de la pandemia por COVID-19, para lo cual se analiza los casos de TBC del año 2019 y 2020, y se describe el comportamiento de esta enfermedad en los pacientes adultos mayores de 18 años en un CS del primer nivel de atención en Lima-Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio, población y muestra

Estudio descriptivo, retrospectivo, que utilizó los datos del área de estadística del CS Los Libertadores (SMP-Lima, Perú).

La población de estudio fue de 134 pacientes diagnosticados con TBC, atendidos los años 2019 y 2020. La muestra estuvo conformada por 100 pacientes, cuyas historias clínicas (HC) cumplieron los criterios de inclusión, es decir, ser pacientes mayores de 18 años cuyo diagnóstico clínico y/o de laboratorio fue TBC, desde enero del 2019 a diciembre del 2020. Se excluyeron las HC que no tenían todas las variables propuestas.

Variables y mediciones

El CS brindó el registro informático de las HC correspondientes a la muestra. Este consistió en archivos Excel descargados del Sistema de Información Gerencial de Tuberculosis (SIGTB), donde se detallan datos como número de HC, año de atención, edad y sexo. Del archivo central de HC del CS, se recolectaron datos de las variables del estudio, los cuales se registraron en la ficha de recolección de datos, elaborada por los investigadores y validada por expertos, con un grado de concordancia de 84,61 %.

Las variables fueron agrupadas en aspectos sociodemográficos, clínicos y de laboratorio, por cada año. Se consideraron las variables sociodemográficas sexo, lugar de procedencia y edad (joven, 18 a 29 años; adulto mayor joven, 30 a 59 años, y adulto mayor, más de 60 años). Las variables clínicas fueron condición de ingreso y egreso, IMC, comorbilidades, localización de la tuberculosis, tipo de resistencia y esquema de tratamiento; las variables de laboratorio, BK, cultivo y métodos de prueba de sensibilidad.

Análisis estadístico

Se usó el programa Excel para registrar y crear una base de datos. El análisis estadístico fue realizado con SPSS v. 26

con estadística descriptiva; las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas, en medidas de tendencia central (media) y desviación estándar, comparando los casos de TBC del año 2019 con el 2020. Para la determinación de la prevalencia de TBC, se consideró la población total adscrita del CS Los Libertadores, según el SIGTB, el cual detalla la población según el año. La población total adscrita al CS fue de 66 399 personas el 2019 y de 67 457 personas el 2020.

Consideraciones éticas

Se recolectaron los datos consignados en las HC que el CS Los Libertadores proporcionó, motivo por el cual no existió interacción directa con los pacientes. Sin embargo, los datos fueron codificados y registrados en la base de datos, con lo cual se aseguró su confidencialidad. No fue necesario el uso de un consentimiento informado, ya que los datos fueron obtenidos de los registros de las HC. Previo a su ejecución, el estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres y por la dirección del CS Los Libertadores-SMP.

RESULTADOS

Se estudió 100 pacientes diagnosticados con TBC, cuya edad media fue ligeramente mayor en el 2019. El sexo que predominó en ambos años fue el masculino y el grupo etario, de 18 a 29 años. El 100 % de los pacientes con TBC del 2019 procedían de Lima Metropolitana, a diferencia del 2020 (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes con TBC del CS Los Libertadores-SMP, Lima-Perú, 2019-2020

Características N = 100	2019 (n = 49)				2020 (n = 51)			
	n	(%)	$\bar{X}$	DS	n	(%)	$\bar{X}$	DS
Edad (media $\pm$DS)			39,78	17,89			39,12	19,45
Grupos etarios								
18 a 29 años	21	42,85			25	49,02		
30 a 59 años	19	38,78			17	33,33		
60 a más años	9	18,37			9	17,65		
Sexo								
Femenino	16	32,65			21	41,18		
Masculino	33	67,35			30	58,82		
Lugar de procedencia								
Lima Metropolitana	49	100,00			45	88,24		
Callao	0	0,00			2	3,92		
Lima región	0	0,00			1	1,96		
Otras regiones	0	0,00			3	5,88		

La localización predominante de la infección, en ambos años, fue pulmonar. Se evidenció aumento de la comorbilidad VIH el 2020. Ese mismo año se diagnosticaron más casos de TBC sensible respecto al 2019, con un mayor porcentaje de mortalidad (9,80 %). El esquema de tratamiento que predominó en ambos años fue el de primera línea (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con TBC del CS Los Libertadores-SMP, Lima-Perú, 2019-2020

Características	2019 (n = 49)		2020 (n = 51)	
	n	%	n	%
Condición de ingreso				
Nuevo	41	83,67	48	94,12
Recaída	8	16,33	3	5,88
IMC categorías				
Bajo peso	3	6,12	3	5,88
Normal	30	61,23	13	25,49
Sobrepeso	10	20,41	7	13,73
Obesidad	3	6,12	1	1,96
Sin datos	3	6,12	27	52,94
Comorbilidades				
Diabetes	4	8,16	6	11,76
VIH	1	2,04	9	17,65
Localización TB				
Pulmonar	35	71,43	39	76,47
Extrapulmonar	14	28,57	12	23,53
Tipo de tuberculosis resistente				
Monoresistente	8	16,33	1	1,96
MDR TB	4	8,16	3	5,88
XDR TB	0	0,00	1	1,96
Sensible	17	34,69	30	58,83
Sin datos	20	40,82	16	31,37
Esquema de tratamiento				
1.ª línea	37	75,51	46	90,20
2.ª línea	12	24,49	5	9,80
Condición de egreso				
Curado	23	46,94	26	50,98
Tratamiento completo	15	30,61	13	25,50
Fracaso	1	2,04	2	3,92
Fallecido	3	6,12	5	9,80
Abandono	1	2,04	3	5,88
No evaluado	6	12,25	2	3,92

Nota. IMC: índice de masa corporal, VIH: virus de inmunodeficiencia humana, MDR TB: tuberculosis multirresistente, XDR TB: tuberculosis extremadamente resistente.

Se evidenció mayor número de casos BK positivo el 2020. En el año 2019, la prueba BK resultó negativa en más del 50 % de los pacientes a los que se les realizó. En cultivos, se observó menores casos con resultado negativo, específicamente 14 casos menos el 2020. A más del 60 % de los pacientes no se les realizó o no se obtuvieron datos del cultivo durante el 2020. La prueba de sensibilidad que más ha detectado casos ha sido Genotype con 46 en total (Tabla 3).

Tabla 3. Características de laboratorio de los pacientes con TBC del CS Los Libertadores-SMP, Lima-Perú, 2019-2020

Características	2019 (n = 49)		2020 (n = 51)	
	n (49)	%	n (51)	%
Baciloscopia				
Paucibacilar	1	2,04	2	3,92
-	26	53,06	19	37,25
+	8	16,33	11	21,57
++	9	18,37	10	19,61
+++	5	10,20	9	17,65
Cultivo				
Menor de 10 colonias	1	2,04	3	5,89
Negativo	21	42,86	7	13,73
+	1	2,04	2	3,92
++	3	6,12	2	3,92
+++	8	16,33	6	11,76
Sin datos/no se les realizó	15	30,61	31	60,78
Método de PS				
Convencional	20	40,82	2	3,92
Genotype MTBDR PLUS	26	53,06	20	39,22
MODS	1	2,04	3	5,88
Gene Xpert	0	0,00	10	19,61
Sin datos/no se les realizó	2	4,08	16	31,37

El 2019 hubo mayor número de casos de TBC extrapulmonar y mayor rango de diferencia entre sexos. El número de casos de TBC extrapulmonar en el grupo etario de 18 a 29 años se redujo a la mitad el 2020. En la TBC pulmonar, el grupo etario con más casos fue de 30 a 59 años (45,71 %) en el 2019, a diferencia del 2020 que fue el grupo de 18 a 29 años (53,85 %). Estos dos años, solo se registró un caso de TBC extrapulmonar fuera de Lima (Tabla 4).

Tabla 4. Características sociodemográficas según tipo de TBC, CS Los Libertadores-SMP, Lima-Perú, 2019-2020

Características (N = 100)	Tipo de tuberculosis			
	2019		2020	
	Extrapulmonar n = 14 (%)	Pulmonar n = 35 (%)	Extrapulmonar n = 12 (%)	Pulmonar n = 39 (%)
Sexo				
Femenino	4 (28,57)	12 (34,28)	4 (33,33)	17(43,59)
Masculino	10 (71,43)	23 (65,72)	8(66,77)	22(56,41)

Características (N = 100)	Tipo de tuberculosis			
	2019		2020	
	Extrapulmonar n = 14 (%)	Pulmonar n = 35 (%)	Extrapulmonar n = 12 (%)	Pulmonar n = 39 (%)
Grupo etario				
18 a 29 años	8 (57,14)	13 (37,15)	4 (33,33)	21 (53,85)
30 a 59 años	3 (21,43)	16 (45,71)	7 (58,34)	10 (25,64)
60 a más años	3 (21,43)	6 (17,14)	1 (8,33)	8 (20,51)
Lugar de procedencia				
Lima Metropolitana	14 (100,00)	35 (100,00)	11 (91,67)	34 (87,18) 2
Callao	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	(5,13)
Lima región	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (2,56)
Otras regiones	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (8,33)	2 (5,13)

Si bien es cierto que en el 2019 el número total de pacientes que recibieron el esquema de segunda línea es mayor que del 2020, esta diferencia no se presentó en los pacientes mayores de 60. Todos los pacientes que recibieron esquema de segunda línea el 2020 procedían de Lima Metropolitana (Tabla 5).

Tabla 5. Características sociodemográficas según esquema de tratamiento de TBC, CS Los Libertadores-SMP, Lima-Perú, 2019-2020

Características (N = 100)	Tipo de tuberculosis			
	2019		2020	
	1.ª línea n = 37 (%)	2.ª línea n = 12 (%)	1.ª línea n = 46 (%)	2.ª línea n = 46 (%)
Sexo				
Femenino	11 (29,73)	5 (41,67)	19 (41,30)	2 (40,00)
Masculino	26 (70,27)	7 (58,33)	27 (58,70)	3 (60,00)
Grupo etario				
18 a 29 años	16 (43,24)	5 (41,67)	24 (52,17)	1 (20,00)
30 a 59 años	14 (37,84)	5 (41,67)	15 (32,61)	2 (40,00)
60 a más años	7 (18,92)	2 (16,66)	7 (15,22)	2 (40,00)
Lugar de procedencia				
Lima Metropolitana	37 (100,00)	12 (100,00)	40 (86,96)	5 (100,00)
Callao	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (4,35)	0 (0,00)
Lima región	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (2,17)	0 (0,00)
Otras regiones	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (6,52)	0 (0,00)

La prevalencia de tuberculosis en el CS Los Libertadores fue de 0,0015 % el 2019. Según el dato de la población total adscrita, obtenida por el SIGTB (66 399 personas), se reportaron 49 casos de TBC. En el 2020 la prevalencia fue de 0,075 % (67 457 personas y 51 casos reportados de TBC). Lo anterior evidencia un aumento del 0,073 % en la prevalencia de TBC el 2020 con respecto al 2019.

Respecto a la tasa de mortalidad, en el 2019 se registró una tasa de 0,045, teniendo en cuenta que la población total adscrita al CS fue de 66 399 personas, y que el número de fallecidos fue de 3. En el 2020, la tasa de mortalidad fue de 0,074, teniendo en cuenta que la población total fue de 67 457 personas y hubo 5 fallecidos.

DISCUSIÓN

El presente estudio evidencia una mayor prevalencia de TBC en el 2020 respecto al 2019. Esta diferencia de 2 casos en el 2020 se presenta en el primer año de la pandemia por el coronavirus, y podría deberse a un menor abordaje del programa de TBC en el CS estudiado. Según el informe 2016-2020, la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (DPCTB) del Ministerio de Salud (Minsa) reportó menores casos de tuberculosis el 2020, lo cual podría ser contradictorio a lo manifestado líneas arriba. Sin embargo, esto se debió a un menor número de notificaciones recibidas por parte de los distintos establecimientos de salud, problema presentado a razón del COVID-19. Esto se corrigió con las distintas intervenciones con el objetivo de disminuir la brecha de detección de casos afectados por la pandemia, y se obtuvo como resultado final un aumento en el número de casos encontrados en el último trimestre del 2020, resultados que son similares a nuestro estudio ⁽¹⁹⁾.

En esta investigación, los resultados muestran que los pacientes del sexo masculino y del grupo etario de 18 a 29 años presentaron mayor número de casos, lo cual coincide con los resultados de los estudios de Calderón Vera y Salazar Capcha de los años 2018 y 2019 ^(20,21). Según los datos obtenidos del presente estudio, durante el 2020 hubo un aumento del 10 % en el número de casos nuevos de TBC con respecto al 2019. Esto último contradice de alguna manera los informes encontrados en el programa mundial de tuberculosis de la OMS, por cuanto nos indica que hubo una caída del 25-30 % en las notificaciones de casos infectados. Consecuentemente, los informes ofrecidos se contraponen, lo cual puede deberse a los distintos niveles de información, uno a nivel macro y otro a nivel local, aunado a que la OMS se refiere a notificaciones. Entonces, esta reducción indicaría que hay más casos no detectados y sin tratar, lo cual originaría un incremento de las defunciones y de la transmisión de la infección y, con el tiempo, del número de enfermos ^(22,23).

Respecto a las comorbilidades se pudo evidenciar que en el 2020 hubo mayores casos de VIH y de diabetes. Dichas enfermedades debilitan el estado inmunitario, por lo tanto, esto podría explicar el porqué hay un mayor número de casos de TBC en el año de la pandemia. Adepoju P. refiere que los pacientes con VIH tienen mayor riesgo de padecer TBC y son más susceptibles a la infección por coronavirus, lo cual incrementa las tasas de mortalidad. Esta valoración se ajusta a los reportes de la OMS, donde se estima que el 21 % de las personas con TBC a nivel mundial no fueron diagnosticadas en el 2020, lo cual ocasionaría un exceso

de la mortalidad, como también un aumento en el número de casos que no fueron reportados o diagnosticados por la pandemia ^(24,25).

En el primer año de la pandemia, se evidenciaron mayores tasas de mortalidad (0,074) con respecto al 2019 (0,045). Bernal-Duran reveló un aumento del 60 % en el número de fallecidos por TBC en el contexto de la pandemia por COVID-19 ⁽²⁶⁾. Respecto al grado de resistencia al tratamiento, si bien los porcentajes obtenidos en ambos años no son elevados, es importante tener en cuenta que a un gran porcentaje de nuestra población de estudio no se le realizó o no se detalló si presentaba resistencia a la tuberculosis. Este dato es importante porque la resistencia a fármacos antituberculosos complicaría aún más el panorama del control de esta enfermedad, lo que valida la importancia de conocer las causas y las estrategias para prevenir la resistencia ^(27,28).

En la baciloscopia se observó un mayor grado de positividad en el 2020, lo cual coincide con los resultados del estudio de Salazar-Capcha et al. en el 2019, donde demostraron que el BK positivo era predominante ⁽²¹⁾. Esto último sugiere que la detección de bacilos en estos pacientes fue más sensible en el 2020, lo que podría deberse a las condiciones de aislamiento social durante la pandemia, que originaron un mayor riesgo de transmisión. Además, no debemos desestimar que esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a la población de bajos recursos. Frente a esto, ya tendríamos que abordar los distintos determinantes de la salud implicados en este tema. Según el Análisis de la Situación de Salud (ASIS) del distrito de San Martín de Porres (2019), no hubo variación en los niveles de pobreza extrema; sin embargo, aumentó el hacinamiento, se duplicó el número de viviendas y disminuyó la población económicamente activa. Esto último, junto con la cuarentena obligatoria, generaron un entorno con mayor riesgo de contagio. Todo esto aumentado con la interrupción de la prestación de servicios de salud y la reducción del control de las comorbilidades, puede haber contribuido de alguna manera al incremento de casos de TBC ^(29,30).

El tamaño de la muestra, la validez de los resultados limitada a la población estudiada y el no contar con todos los resultados de las diferentes pruebas de laboratorio (cultivo y prueba de sensibilidad), constituyen limitaciones de este estudio. La situación inicial de la pandemia en nuestro país implicó que para el diagnóstico de los pacientes con TBC predominara el criterio clínico sobre el de laboratorio. Es decir, no se realizaron las pruebas de

cultivo y de sensibilidad de los pacientes que acudían al programa de TBC, lo cual afectó la actualización de la base de datos (SIGTB) del CS Los Libertadores.

Concluimos que la prevalencia de TBC en el CS Los Libertadores fue mayor en el 2020 debido a un menor abordaje de los programas de TBC por la situación inicial de la pandemia por coronavirus. Además, las tasas de mortalidad por TBC aumentaron durante la pandemia, probablemente, por la tasa de abandono del tratamiento o una mayor comorbilidad con VIH y la diabetes. Consideramos importante actualizar la base de datos del SIGTB en relación con las historias en físico. Según nuestros resultados y lo reportado por la DPCTB, la pandemia del coronavirus comprometió el SIGTB al retrasar el ingreso de la información de los establecimientos de salud notificantes de la TBC, como el caso del CS en el cual se realizó el presente estudio ⁽¹⁹⁾. Deben realizarse investigaciones *a posteriori* con otros diseños metodológicos que permitan estudiar la asociación entre TBC y COVID-19, así como identificar las consecuencias de la pandemia en los establecimientos del primer nivel de atención.

Agradecimientos: A la Dra. María Puell Barrientos, directora del Centro de Salud Los Libertadores-SMP, por la autorización brindada para el acceso a la realización de este estudio. Se agradece también al Dr. Carlos Figueroa, Médico del Programa de TBC del CS Los Libertadores, por las facilidades brindadas para la disposición de la información del programa de TBC.

Contribuciones de los autores: FCE diseñó el estudio, gestionó los permisos, realizó la recolección de datos y su respectivo análisis, redactó el manuscrito y su versión final. LRPS participó en el diseño del estudio, análisis de los datos, redacción del artículo y redacción final del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final y asumen responsabilidad por los contenidos del artículo.

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. Organización Mundial de la Salud. En riesgo los progresos mundiales contra la tuberculosis [Internet]. Ginebra:OMS; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/14-10-2020-who-global-tb-progress-at-risk>.
2. Paneque E, Rojas LY, Pérez M. La tuberculosis a través de la historia: un enemigo de la humanidad. Rev Haban Cienc Méd. 2018;17(3):353-63.
3. Fordham von Reyn, C. Tuberculosis: Natural history, microbiology and pathogenesis [Internet]. UpToDate; 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-natural-history-microbiology-and-pathogenesis>
4. Ramírez NA, Cocotle BE, Méndez A, Arenas J. Mycobacterium tuberculosis: Su pared celular y la utilidad diagnóstica de las proteínas 16 y 38 kDa. Rev Med UV. 2002;2(2):39-43.
5. Dorronsoro I, Torroba L. Microbiología de la tuberculosis. An Sist Sanit Navar. 2007;30(Supl. 2):67-84.
6. Clínic Barcelona. SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19? [Internet]. Barcelona; 2020. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/covid-19>.
7. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). Ars Pharm. 2020;61(2):63-79.
8. Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, Vesga JF, Watson OJ, Whittaker C, et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. Lancet Glob Health. 2020;8(9):e1132-41.
9. Suárez CM, Silva CM. COVID-19 y tuberculosis: El encuentro entre nuevas amenazas y viejas enfermedades. Rev Fac Med Hum. 2021;21(1):251-2.
10. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la tuberculosis en el mundo 2019 [Internet]. Ginebra:OMS; 2019. Disponible en: <https://vacunasaeop.org/profesionales/noticias/tbc-informe-OMS-2019>.
11. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis [Internet]. Ginebra:OMS; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
12. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. Geneva: WHO. 2021 [citado el 14 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240037021>.
13. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2020 [Internet]. Washington DC:OMS; 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55047>.
14. Organización Panamericana de la Salud. El diagnóstico de nuevos casos de tuberculosis se redujo entre un 15 y 20% durante 2020 en las Américas debido a la pandemia [Internet]. Washington DC:OMS; 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/24-3-2021-diagnostico-nuevos-casos-tuberculosis-se-redujo-entre-15-20-durante-2020#:~:text=a%20la%20pandemia,El%20diagn%C3%B3stico%20de%20nuevos%20casos%20de%20tuberculosis%20se%20redujo%20entre,Am%C3%A9ricas%20debido%20>.
15. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Población con tuberculosis, según departamento, 2010-2021 [Internet]. INEI: Lima; 2020. https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/indices_tematicos/16-tuberculosis_1.xlsx.
16. Brito JA, Castillo AL, León G. Pregrado. [Milagro] Universidad Estatal de Milagro; 2018.
17. Aguilar-León P, Cotrina-Castañeda J, Zavala-Flores E. SARS-CoV-2 infection and pulmonary tuberculosis: an analysis of the situation in Peru. Cad Saude Publica. 2020;36(11):e00094520.
18. Barba JR. Tuberculosis. ¿Es la pandemia ignorada? Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2020;67(2):93-112.
19. Ministerio de Salud. Memoria 2016 - 2020: Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis - DPCTB. [Internet]. Lima:MINSa; 2021. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/5626.pdf>.
20. Carranza JA, Vera BE, Jaramillo E. Prevalencia de tuberculosis multidrogaresistente en pacientes diagnosticados de tuberculosis pulmonar por baciloscopia [Tesis de Título]. [Guayaquil]: Universidad de Guayaquil; 2018.
21. Salazar-Capcha NE. Prevalencia de la tuberculosis en la Provincia de Alto Amazonas, Loreto, Perú. Enero 2014 - Junio 2017 [Tesis de posgrado]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo. Facultad de Ciencias Biológicas; 2020.
22. Cardenas-Escalante J, Fernandez-Saucedo J, Cubas WS. Impacto de la pandemia por COVID-19 en la tuberculosis en el Perú: ¿nos estamos

- olvidando de alguien? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2022;40(1):46-7.
23. Organización Panamericana de la Salud. Aumenta la morbilidad por tuberculosis durante la pandemia de COVID-19 [Internet]. Washington DC:OMS; 2022. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/27-10-2022-aumenta-morbimortalidad-por-tuberculosis-durante-pandemia-covid-19>.
24. Adepoju P. Tuberculosis and HIV responses threatened by COVID-19. *Lancet HIV.* 2020;7(5):E319-20.
25. Vázquez-Temprano N, Ursúa-Díaz MI, Salgado-Barreira A, Vázquez-Gallardo R, Bastida VT, Anibarro L. Descenso en la incidencia de tuberculosis y pandemia COVID-19, ¿ficción o realidad? *Arch Bronconeumol.* 2022;58(3):272-4.
26. Bernal-Duran X, Cubas-Alcántara A, Narváez K, Navarro-Castro M, Villanueva-Villegas R, Llanos-Tejada F. Impact of the COVID-19 pandemic in a specialized Tuberculosis unit. *Rev Fac Med Hum.* 2022;22(3):650-2.
27. Ministerio de Salud. Minsa: INS continúa fortaleciendo servicios para combatir a la tuberculosis en el Perú [Internet]. Lima:Minsa; 2022. Disponible en: http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/noticias/detalle_noticia.aspx?not=1119.
28. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Tuberculosis resistente a los medicamentos [Internet]. Atlanta: CDC; 2016. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/drtb/default.htm>
29. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico del Perú 2021 [Internet]. Lima:Minsa; 2021. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_20214.pdf.
30. Ministerio de Salud. Análisis de la Situación de Salud del distrito de SMP [Internet]. Lima:Minsa; 2019. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis-lima-2019/CD_MINSA/DOCUMENTOS_ASIS/ASIS_SAN%20MARTIN%20DE%20PORRES%202019.pdf.

Correspondencia:

Franco Calixto Estacio

Dirección: Unidad Vecinal N.º 3 block 4. Lima, Perú.

Celular: +51 991664802

Correo electrónico: franco_calixto@usmp.pe

Recibido: 25 de noviembre de 2022

Evaluado: 05 de diciembre de 2022

Aprobado: 22 de diciembre de 2022

© La revista. Publicado por la 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

Franco Calixto Estacio

 <https://orcid.org/0000-0002-3939-2086>

Lilian Rosana Pantoja Sánchez

 <https://orcid.org/0000-0003-2348-1057>

Calidad de sueño en docentes en una institución educativa durante la emergencia sanitaria COVID-19, Perú, 2021

César Edgardo Sisniegas-Vergara* ^{1,2,3}; Selene Sayuri Díaz Huertas ^{1,4}; Kiara Marysol Ojeda Campos ^{1,4}

El presente estudio forma parte del trabajo de investigación para obtener el Grado Académico de Bachiller en medicina: Selene Sayuri Díaz Huertas, Kiara Marysol Ojeda Campos, "Alteración de la calidad de sueño en docentes de un colegio nacional del distrito de Máncora durante la emergencia sanitaria por COVID-19", marzo a setiembre 2020. Chiclayo: Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres; 2021.

RESUMEN

Objetivo: La pandemia del COVID-19 afectó la calidad de vida de la población a nivel mundial. Los países tomaron varias medidas de protección para evitar el contagio como el aislamiento social, el teletrabajo y la educación a distancia. A medida que las escuelas cerraron, los maestros se encargaron principalmente de la enseñanza en línea. El objetivo principal fue determinar la calidad de sueño en los docentes de una institución educativa pública en el distrito de Máncora, Perú, durante el aislamiento social en pandemia por COVID-19.

Materiales y métodos: Estudio observacional, transversal y prospectivo. Se usó el cuestionario de Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh en 59 docentes de los niveles educativos inicial, primario y secundario que utilizaron la modalidad de educación a distancia de marzo a diciembre del 2021.

Resultados: La edad promedio fue $44,3 \pm 8,89$ años. Las mujeres fueron 64,4 %; los docentes con especialidad, es decir, el área que enseñaba el docente, 55,9 %. Los de nivel secundario fueron el 55,9 %; el nivel primario, 30,5 %, y el nivel inicial, 13,6 %. Los parámetros de calidad de sueño afectados fueron los siguientes: 69,5 % presentaron mala calidad de sueño; 67,8 %, inadecuada latencia de sueño, y 61,00 %, duración de sueño menor de 5 horas. El 27,1 % presentó eficiencia habitual del sueño menor al 65 % y 49,2 % reportó perturbaciones del sueño. Asimismo, 50,8 % usaron medicación hipnótica más de una vez a la semana. Por último, el 39 % presentó severa disfunción diurna.

Se encontró asociación entre la calidad de sueño con los componentes calidad subjetiva del sueño, latencia de sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño y disfunción diurna. No hubo asociación con el sexo, nivel educativo y especialidad docente.

Conclusiones: Los docentes de una institución educativa en Máncora presentaron alta prevalencia de mala calidad de sueño y los componentes más afectados fueron latencia de sueño, disfunción diurna y perturbaciones del sueño.

Palabras clave: Sueño, Trastornos del Inicio y del Mantenimiento del Sueño, Aislamiento Social, Educación a Distancia, Maestros, Infecciones por Coronavirus (Fuente: DeCS BIREME).

Sleep quality among teachers of an educational institution during the COVID-19 health emergency, Peru, 2021

ABSTRACT

Objective: The COVID-19 pandemic affected the quality of life of the population worldwide. The countries took several protective measures to avoid contagion, including social isolation, teleworking and distance education. As schools closed, teachers took over primarily online teaching. The study main objective was to determine the sleep quality among teachers of a public educational institution in the district of Máncora, Peru, during the COVID-19 pandemic social isolation.

Materials and methods: An observational, cross-sectional and prospective study. The Pittsburgh Sleep Quality Index was used to assess 59 preschool, primary and secondary school teachers who taught through distance education from March to December 2021.

Results: The average age was 44.3 ± 8.89 years. Women accounted for 64.4 %, specialist teachers—i.e., those who have

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina. Chiclayo, Perú.

2 Hospital Luis Heysen Inchaústegui, EsSalud. Pimentel, Perú.

3 Médico especialista en Medicina Interna, Doctor en Ciencias de la Salud.

4 Estudiante de Medicina Humana.

*Autor corresponsal.

expertise in a particular field—55.9 %, secondary school teachers 55.9 %, primary school teachers 30.5 % and preschool teachers 13.6 %. The affected sleep quality parameters were the following: 69.5 % had poor sleep quality, 67.8 % inadequate sleep latency, 61 % sleep duration of less than five hours, 27.1 % habitual sleep efficiency of less than 65 % and 49.2 % sleep disturbances. Moreover, 50.8 % reported using a sleeping medication more than once a week and 39 % severe daytime dysfunction. There was an association between sleep quality and the components subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency and daytime dysfunction. Nonetheless, there was no association with sex, educational level and teaching specialty.

Conclusions: Teachers of an educational institution in Máncora had a high prevalence of poor sleep quality and the most affected components were sleep latency, daytime dysfunction and sleep disturbances.

Keywords: Sleep; Sleep Initiation and Maintenance Disorders; Social Isolation; Education, Distance; School Teachers; Coronavirus Infections (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El sueño es una necesidad fisiológica del ser humano, y su alteración es un problema significativo para la salud pública e integral ^(1,2). La interrupción del sueño es un problema reportado durante la pandemia del COVID-19 ⁽³⁾.

La pandemia del COVID-19 afectó la calidad de vida de la población. Una de las medidas de protección fue el aislamiento social, el teletrabajo y la educación a distancia ⁽³⁾. A medida que las escuelas cerraron, los maestros se encargaron principalmente de la enseñanza en línea ⁽⁴⁾.

La docencia es una profesión exigente y estresante. Los maestros están sobrecargados con los deberes administrativos, la enseñanza y las crecientes demandas académicas de los estudiantes y padres. Los docentes enfrentan desafíos constantes al actualizar sus metodologías de enseñanza y mejorar su competencia con cursos de especialización. Algunos maestros generaron ingresos adicionales al dictar clases particulares ⁽⁵⁾. Los maestros acumularon múltiples funciones, por ejemplo, enseñar a sus alumnos mientras apoyaban el aprendizaje de sus propios hijos ⁽³⁾.

Estos nuevos desafíos están asociados con la calidad y cantidad del sueño, lo que ocasiona fatiga, inestabilidad emocional, dificultad de concentración o disminución en el rendimiento cotidiano ⁽⁶⁾.

Casi la tercera parte de las personas sometidas al aislamiento social presentaron alteraciones del sueño y se recomendó dar tratamiento temprano para evitar trastornos mentales como depresión, ansiedad y estrés ⁽⁷⁾.

La limitación de sueño produce efectos adversos en las funciones endocrinas, metabólicas e inflamatorias, los cuales son perjudiciales para la salud ⁽⁸⁾.

El objetivo fue evaluar la calidad de sueño y componentes en los docentes en una institución educativa pública del distrito de Máncora durante el aislamiento social por COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio observacional, transversal y prospectivo. Se entrevistó a 59 docentes, quienes trabajaron en aislamiento social durante el año académico 2021 en la institución educativa pública “Alberto Pallete” del distrito de Máncora, ubicado a 1 000 km al norte de Lima.

Variables y mediciones

Las variables fueron sexo, edad, especialidad docente (área que enseña el docente), nivel educativo que enseñaba el docente y calidad de sueño medido por el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (ICSP) usando la plataforma Google Forms.

El ICSP fue creado y validado por Buysse en 1989. Consta de 24 preguntas, 19 de autoevaluación y 5 preguntas dirigidas al compañero(a) de habitación o de cama. Las primeras 19 preguntas proporcionan la calificación global de la calidad del sueño a través de 7 componentes: calidad subjetiva del sueño, latencia de sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño, perturbaciones del sueño, uso de medicación hipnótica y disfunción diurna ^(9,10,11).

Una puntuación 0 indica que no existen problemas y 3 señala graves problemas ⁽¹⁰⁾. La suma total de los componentes varía entre 0 y 21. Una puntuación menor de 5 se considera “sin problemas de sueño”; entre 5 a 7, “merece atención médica”; entre 8 y 14, “merece atención y tratamiento médico”, y mayor o igual a 15, “grave problema de sueño” ⁽⁹⁾.

El ICSP obtuvo un alfa de Cronbach de 0,83 y la puntuación mayor de 5 distingue a los sujetos con mal dormir de aquellos que duermen bien. Tiene sensibilidad de 89,6 % y especificidad de 86,5 % para indicar graves problemas de sueño ^(12,13). En este trabajo utilizamos la versión española, adaptada y validada en una población general por Royuela y Macías ⁽¹¹⁾.

Análisis estadístico

Análisis univariado: las variables categóricas se expresaron en

frecuencias y porcentajes. La edad se expresó con el promedio y desviación estándar. Para confirmar la distribución normal se usó la prueba de Kolmogórov-Smirnov. El puntaje del ICSP se evaluó con la mediana y cuartiles por ser variable cuantitativa discreta.

Análisis bivariado: las variables categóricas con la prueba de chi-cuadrado de Pearson o corrección con la prueba exacta de Fisher. Se consideró un nivel de significancia de $p < 0,05$. Asimismo, se usó SPSS v. 25 para Windows.

Consideraciones éticas

Se contó con la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres (Of. No. 774-2021-CIEI-FMH-USMP). Las autoridades de la institución educativa

“Alberto Pallete” autorizaron la aplicación del cuestionario a los docentes. Todos ellos dieron su consentimiento en la parte inicial del cuestionario.

Asimismo, se garantizó la privacidad de los datos de los participantes, y no se recopiló información de índole personal como correos institucionales, teléfonos o nombres de los docentes.

RESULTADOS

La edad promedio de los docentes fue 44,30 años ($\pm 8,89$); es decir, un rango entre 26 a 64 años.

A continuación en la tabla 1 se describen algunas características de los docentes participantes.

Tabla 1. Características de los docentes de la institución educativa “Alberto Pallete” en el distrito de Máncora

Característica	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Masculino	21	35,60
Femenino	38	64,40
Especialidad		
Sin especialidad	26	44,10
Con especialidad	33	55,90
Nivel educativo		
Inicial	8	13,60
Primaria	18	30,50
Secundaria	33	55,90

El 94,90 % de los docentes fueron malos dormidores (puntaje ICSP > 5). La mediana del puntaje del ICSP fue 15, con un rango de 4 a 21.

Con respecto a los componentes de la calidad de sueño (Tabla 2), el 69,50 % presentaron mala calidad subjetiva del sueño; 67,80 %, inadecuada latencia de sueño; 61,00 %, duración del sueño de menos de 5 horas.

El 27,10 % tuvo eficiencia habitual del sueño menor al 65,00 % y el 49,20 % reportó perturbaciones del sueño. Asimismo, el 50,80 % admitió el uso de medicación hipnótica más de una vez a la semana. El 39,00 % presentó disfunción diurna.

El 25,40 % de docentes de Máncora creyeron tener buena calidad de sueño, pero eran malos dormidores según el puntaje del ICSP.

Tabla 2. Parámetros de la calidad de sueño según el cuestionario de Pittsburgh de los docentes de la institución educativa “Alberto Pallete” del distrito de Máncora

Parámetro	Frecuencia	Porcentaje
Calidad subjetiva del sueño		
0	3	5,10
1	15	25,40
2	13	22,00
3	28	47,50

Parámetro	Frecuencia	Porcentaje
Latencia de sueño		
0	1	1,70
1	3	5,10
2	15	25,40
3	40	67,80
Duración del sueño:		
0	2	3,40
1	5	8,50
2	16	27,10
3	36	61,00
Eficiencia habitual del sueño		
0	14	23,70
1	15	25,40
2	14	23,70
3	16	27,10
Perturbaciones del sueño*		
1	12	20,30
2	18	30,50
3	29	49,20
Uso de medicación hipnótica		
0	23	39,00
1	6	10,20
2	20	33,90
3	10	16,90
Disfunción diurna:		
0	7	11,90
1	10	16,90
2	19	32,20
3	23	39,00

* ningún docente presentó valor de 0

El 54,30 % de los docentes tenían problema grave de sueño (Tabla 3).

Tabla 3. Calidad de sueño según puntaje de ICSP en docentes de la institución educativa “Alberto Pallete” del distrito de Máncora

Calidad de sueño	Puntaje ICSP	Frecuencia	Porcentaje
Sin problemas de sueño	<5	2	3,30
Merece atención médica	5-7	6	10,20
Merece atención y tratamiento médico	8-14	19	32,20
Problema de sueño grave	≥15	32	54,30

Se encontró asociación entre la calidad de sueño con los componentes de calidad subjetiva del sueño, latencia de sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño y disfunción diurna. En los resultados del análisis bivariado hallamos que no existió asociación significativa entre la calidad de sueño y sexo, y tampoco por nivel educativo y especialidad que enseñaba el docente (Tabla 4).

Calidad de sueño en docentes en una institución educativa durante la emergencia sanitaria COVID-19, Perú, 2021

Tabla 4. Análisis bivariado entre mala y buena calidad de sueño según puntaje del ICSP y sus componentes

	Calidad de sueño		Valor X ²	p
	Buena calidad de sueño (≤5)	Buena calidad de sueño (≤5)		
Sexo			1,33	0,24*
Masculino	2	19		
Femenino	1	37		
Nivel educativo			2,49	0,28*
Inicial	0	8		
Primaria	0	18		
Secundaria	3	30		
Especialidad docente			2,49	0,11*
Con especialidad	3	30		
Sin especialidad	0	26		
Calidad subjetiva del sueño			9,27	<0,05*
0	0	3		
1	3	12		
2	0	13		
3	0	28		
Latencia de sueño			45,18	<0,05*
0	1	0		
1	2	1		
2	0	15		
3	0	40		
Duración del sueño			23,77	<0,05*
0	1	1		
1	2	3		
2	0	16		
3	0	36		
Eficiencia habitual del sueño			10,15	<0,05*
0	3	11		
1	0	15		
2	0	14		
3	0	16		
Perturbaciones del sueño			4,89	0,08*
1	2	10		
2	1	17		
3	0	29		
Uso de medicación hipnótica			4,94	0,17*
0	3	20		
1	0	6		
2	0	20		
3	0	10		
Disfunción diurna			8,08	<0,05*
0	1	6		
1	2	8		
2	0	19		
3	0	23		
* Chi-cuadrado de Pearson				

DISCUSIÓN

La calidad de sueño es uno de los problemas de la medicina más extendido y menos comprendido ⁽¹⁴⁾.

La prevalencia de mala calidad de sueño en el personal docente (malos dormidores) fue de 94,90 %. Este hallazgo es mayor al de Fontana et al., quienes hallaron mala calidad del sueño en 71,5 % de docentes de escuelas públicas de Estados Unidos ⁽¹⁵⁾. Esto también es similar en un estudio en 58 docentes de varias razas en Nueva York, entre ellas latinos (66,00 % del total), quienes obtuvieron puntajes más altos en la alteración del sueño empleando la PROMIS Disturbed Sleep Scale (mide el estado de alerta, somnolencia, cansancio y deterioros funcionales autoinformados asociados con problemas del sueño) ⁽³⁾. Asimismo, de 11 014 maestros en China en aislamiento social, el 61,19 % de docentes de primaria y el 38,81 % de secundaria tuvieron mala calidad de sueño durante la pandemia por el COVID-19 ⁽¹⁶⁾. Musa ⁽⁵⁾, antes de la pandemia, encontró prevalencia de mala calidad del sueño en el 61,00 % de docentes malayos, cifra menor a los docentes de Máncora.

Recientemente, en un estudio sobre hábitos de vida durante la pandemia por el COVID-19 en población general colombiana, las alteraciones de sueño percibidas eran 86,20 % ⁽¹⁷⁾, valor tan alto como en esta investigación. Estas diferencias podrían obedecer a algunas diferencias culturales y/o regionales ⁽¹⁸⁾.

El sexo de los docentes no se asoció a la calidad de sueño, pero en escuelas públicas de Brasil, con mayoría de mujeres (81,90 %), el 40,00 % de ellas percibió alteración en la calidad del sueño durante la pandemia ⁽¹⁹⁾.

Paiva et al. no encontraron diferencias por edad en la calidad de sueño en adultos de diversas profesiones, entre ellos los docentes, durante la época de la pandemia ⁽¹⁸⁾.

Nuestros resultados muestran que la mala calidad de sueño de los docentes de Máncora se asoció principalmente con los componentes de latencia de sueño, disfunción diurna y eficiencia habitual del sueño.

Los componentes más alterados fueron la latencia de sueño, duración del sueño y perturbaciones del sueño en los docentes de Máncora. Paiva et al. señalan que, en una población de adultos mayores de 18 años en Portugal, en docentes de educación superior, la latencia de sueño, la duración de sueño y las perturbaciones de sueño fueron los más afectados durante la pandemia del COVID-19 ⁽¹⁸⁾.

En los docentes de Máncora la duración del sueño fue menor de cinco horas en el 61,00 %, por tanto, se obtuvo la segunda peor calificación de todos los componentes. Este

resultado es similar en 70,00 % de docentes de educación primaria y secundaria en Irlanda ⁽²⁰⁾. En un estudio en docentes de educación primaria, secundaria y superior en China durante la pandemia por COVID-19, el 16,50 % dormía menos de 6 horas, siendo mayor en los que tenían depresión ⁽²¹⁾. Esta cifra es menor a la de Musa, quien encontró que 11,40 % de los docentes malayos dormían menos de 5 horas antes de la pandemia ⁽⁵⁾.

Las perturbaciones del sueño se presentaron en el 49,20 % de los docentes. En un estudio en etapa prepandémica, Musa ⁽⁵⁾ reporta que 94,00 % de docentes de secundaria, en Malasia, tenían perturbaciones del sueño, cifra mayor a la reportada por nosotros.

Con respecto a la disfunción diurna, el 39,00 % de los docentes de Máncora presentaba agotamiento severo al realizar alguna actividad. Esta cifra fue menor que la reportada por Musa, la cual mencionaba que 70,00 % de los docentes tenían dificultad leve en la disfunción diurna debido a la somnolencia ⁽⁵⁾.

El uso de medicación hipnótica (16,90 %) y la eficiencia habitual del sueño (27,10 %) fueron los componentes que presentaron menor alteración en los docentes de Máncora. De 15 641 docentes en Brasil, durante la pandemia por COVID-19, el 33,40 % tuvo problemas para dormir y el 30,40 % usaba medicamentos para relajarse y dormir ⁽²²⁾. Musa reportó que solo 3,00 % de los docentes usaron medicación hipnótica antes de la pandemia ⁽⁵⁾.

Durante el aislamiento social, el 54,30 % de los docentes de Máncora presentaban problema grave de sueño. Nuestros hallazgos fueron obtenidos a fines del año 2021, lo que podría explicar el mayor porcentaje en los docentes.

Existe un 25,40 % de docentes de Máncora que creyeron tener buena calidad de sueño, sin embargo, fueron malos dormidores según el puntaje del ICSP. Esta percepción de los docentes de Máncora podría deberse a un conocimiento erróneo de la calidad de sueño o por la variación cultural o social ⁽¹⁸⁾.

Es posible que la mala calidad de sueño de los docentes pudiera haberse incrementado. Esto es sustentado por Paiva et al., quienes hallaron antes de la COVID-19 que el 21,90 % de su muestra tenía calidad de sueño deficiente, la cual aumentó al 36,30 % durante la pandemia ⁽¹⁸⁾.

Una de las limitaciones es la aplicación virtual del ICSP, la cual pudo generar un sesgo. Pero el ICSP ha demostrado ser útil, accesible y sencillo de resolver ^(12,13).

Otra limitación es no haber considerado la presencia de comorbilidades, depresión, ansiedad, problemas económicos, entre otros, que pudieron afectar la calidad del sueño.

En conclusión, los resultados muestran alta prevalencia de alteraciones de sueño durante la emergencia sanitaria por COVID-19 en docentes en una institución educativa pública del norte peruano.

Contribuciones de los autores: CESV contribuyó a la concepción, diseño, análisis estadístico e interpretación de los datos, planeación del artículo, revisión y aprobación final del texto. SSDH participó en la concepción, adquisición de los datos e información, planeación del artículo, revisión y aprobación final del texto. KMOC contribuyó a la concepción, diseño, adquisición de los datos e información, planeación del artículo, revisión y aprobación final del texto.

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. Lira D, Custodio N. Los trastornos del sueño y su compleja relación con las funciones cognitivas. *Rev Neuropsiquiatr*. 2018;81(1):20-8.
2. Talero-Gutiérrez C, Durán-Torres F, Pérez I. Sueño: características generales. *Patrones fisiológicos y fisiopatológicos en la adolescencia*. *Rev Cienc Salud*. 2013;11(3): 333-48.
3. Souto-Manning M, Melvin S. Early Childhood Teachers of Color in New York City: heightened stress, lower quality of life, declining health, and compromised sleep amidst COVID-19. *Early Child Res Q*. 2022;60:34-48.
4. Barreto-Osma DA, Rojas-Castro SX, Uribe-Barrera DA. Fatiga laboral en personas que realizaron trabajo en casa en tiempos de confinamiento por COVID-19. *Univ Salud*. 2021; 23(3):309-19.
5. Musa NA, Moy FM, Wong LP. Prevalence and factors associated with poor sleep quality among secondary school teachers in a developing country. *Ind Health*. 2018;56(5):407-18.
6. Morales Soto NR. El sueño, trastornos y consecuencias. *Acta méd. peruana*. 2009;26(1):4-5.
7. Ramírez-Ortiz J, Castro-Quintero D, Lerma-Córdoba C, Yela-Ceballos F, Escobar-Córdoba F. Mental health consequences of the COVID-19 pandemic associated with social isolation. *Colomb J Anesthesiol*. 2020;48(4):e930.
8. Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(5):519-28.
9. Huamán Olarte RJ, Mujica Alban EC. Factores asociados a calidad de sueño en conductores informales de buses interprovinciales a gran altitud geográfica en Perú. *An Fac med*. 2020;81(2):174-9.
10. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
11. Royuela Rico A, Macías Fernández JA. Propiedades clínicas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburgh. *Vigilia-Sueño*. 1997;9(2):81-94.
12. Jiménez-Genchi A, Monteverde-Maldonado E, Nenclares-Portocarrero A, Esquivel-Adame G, Vega-Pacheco A. Confiabilidad y análisis factorial de la versión en español del índice de calidad de sueño de Pittsburgh en pacientes psiquiátricos. *Gac Méd Méx*. 2008;144(6):491-496.
13. Luna-Solis Y, Robles-Arana Y, Agüero-Palacios Y. Validación del índice de calidad de sueño de Pittsburgh en una muestra peruana. *An salud ment*. 2015;XXI(2):23-30.
14. Sierra JC, Jiménez-Navarro C, Martín-Ortiz JD. Calidad del sueño en estudiantes universitarios: importancia de la higiene del sueño. *Salud Ment*. 2002; 25(6):35-43.
15. Fontana F, Bourbeau K, Moriarty T, Pereira da Silva M. The Relationship between Physical Activity, Sleep Quality, and Stress: A Study of Teachers during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):15465.
16. Lee ZH, Chen IH. The association between problematic internet use, psychological distress, and sleep problems during COVID-19. *Sleep Epidemiol*. 2021;1(100005):100005.
17. Zea-Robles AC, León-Ariza HH. Hábitos de vida durante la cuarentena por COVID-19 en una muestra de la población colombiana. *Rev Cienc Salud*. 2021;20(2):1-16.
18. Paiva T, Reis C, Feliciano A, Cañas-Simiao H, Machado MA, Gaspar T, et al. Sleep and Awakening Quality during COVID-19 Confinement: Complexity and Relevance for Health and Behavior. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3506.
19. Alves Duraes S, das Graças Pena G, Neri Nobre L, Handiyara Bicalho A, Ramos Veloso Silva R, Sant'Ana Haikal D, et al. Food consumption changes among teachers during the COVID-19 pandemic. *Obes Med*. 2021;26(100366):100366.
20. Minihan E, Adamis D, Dunleavy M, Martin A, Gavin B, McNicholas F. COVID-19 related occupational stress in teachers in Ireland. *Int J Educ Res Open*. 2022;3(100114):100114.
21. Zhou J, Yuan X, Huang H, Li Y, Yu H, Chen X, et al. The Prevalence and Correlative Factors of Depression Among Chinese Teachers During the COVID-19 Outbreak. *Front Psychiatry*. 2021;12:644276.
22. Souza N, Cabral Barbosa RE, Lemos Leao L, das Graças Pena G, de Pinho L, Almeida de Magalhães T, et al. Working conditions, lifestyle and mental health of Brazilian public-school teachers during the COVID-19 pandemic. *Psychiatriki*. 2021;32(4):282-9.

Correspondencia:

César Edgardo Sisniegas Vergara

Dirección: Urb. Miraflores 2da. etapa, Calle Sinaí Mz. E- Lote 14. Chiclayo, Perú.

Teléfono: +51 979638699

Correo electrónico: cesver999@gmail.com

Recibido: 25 de noviembre de 2022

Evaluado: 12 de diciembre de 2022

Aprobado: 22 de diciembre de 2022

© La revista. Publicado por la 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

César Edgardo Sisniegas-Vergara  <https://orcid.org/0000-0001-7243-9619>

Selene Sayuri Diaz Huertas  <https://orcid.org/0000-0002-0197-2923>

Kiara Marysol Ojeda Campos  <https://orcid.org/0000-0002-9914-7453>

Peroxidación lipídica y estrés laboral en trabajadores de una universidad privada del norte de Perú

Zhandra Arce Gil* ^{1,a}; Elmer López-López ^{2,a}; Rubén Asalde-Ramos ^{1,a}; Marilia Cortez-Vidal ^{1,b}; Sandra Loaiza-Chumacero ^{1,c}

RESUMEN

Objetivo: Establecer la relación entre los niveles de estrés laboral y la producción de malondialdehído (MDA), como producto de la peroxidación lipídica, en los trabajadores de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo en Chiclayo.

Materiales y métodos: Investigación descriptiva, de tipo correlacional. La muestra estuvo conformada por 72 trabajadores, de los cuales 37 eran docentes y 35, administrativos. Se midió espectrofotométricamente el MDA presente en el plasma mediante la reacción con ácido tiobarbitúrico (TBA). Para determinar el estrés se utilizó la Escala de Estrés Laboral, elaborada por Ivancevich y Matteson en 1989, y adaptada por Suárez en 2013. El instrumento consta de 25 ítems y está compuesto por siete dimensiones: clima organizacional, estructura organizacional, territorio organizacional, tecnología, influencia del líder, falta de cohesión y respaldo del grupo.

Resultados: En la investigación participaron 23 hombres y 49 mujeres. La edad media fue de 45,1 años y la desviación estándar de 11,33, con un mínimo de 25 y máximo de 68 años.

El estrés laboral elevado se observó en mayor porcentaje en las dimensiones influencia del líder (19,40 %), estructura organizacional (16,70 %) y territorio organizacional (16,70 %). El 54 % (39) de los trabajadores presentaron niveles altos del MDA, es decir, valores superiores en plasma a 3,94 μ M. De ellos, 17 fueron hombres y 22, mujeres.

Al evaluar, con Rho de Spearman al 95 % de significancia, la correlación entre los valores de MDA con el sexo, trabajar en otro centro laboral y la atención de hijos en el hogar, resultaron valores de $p = 0,08$, $p = 0,61$ y $p = 0,33$, respectivamente; por lo tanto, no hubo significancia estadística.

Conclusiones: Del total de trabajadores evaluados, el 54 % presentó alta concentración de malondialdehído plasmático. Aunque no hubo correlación estadísticamente significativa, las dimensiones con alto nivel de estrés, según la prueba aplicada, influencia del líder, estructura organizacional y territorio organizacional mostraron niveles de estrés en el orden de 19,40 %, 16,70 % y 16,70 %, respectivamente.

Palabras clave: Peroxidación de Lípido; Estrés Laboral; Malondialdehído (Fuente: DeCS BIREME).

Lipid peroxidation and occupational stress among workers of a private university in northern Peru

ABSTRACT

Objective: To establish the relationship between occupational stress levels and the production of malondialdehyde (MDA), as a product of lipid peroxidation, among workers of Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo in Chiclayo.

Materials and methods: A descriptive, correlational research. The sample consisted of 72 workers, 37 of whom were professors and 35 administrative staff members. Plasma MDA was measured spectrophotometrically by thiobarbituric acid (TBA) reaction. To determine stress, the Occupational Stress Scale, developed by Ivancevich and Matteson in 1989 and adapted by Suárez in 2013, was used. The instrument had 25 items and seven dimensions: organizational climate, organizational structure, organizational territory, technology, leadership influence, lack of cohesion and group support.

Results: Twenty-three men and 49 women participated in the research. The mean age was 45.1 years and the standard deviation was 11.33, with a minimum of 25 and a maximum of 68 years. The highest percentage of high occupational stress was observed in the dimensions leadership influence (19.40 %), organizational structure (16.70 %) and organizational territory (16.70 %). A total of 39 workers (54 %), 17 of whom were men and 22 were women, had high levels of MDA—i.e., plasma values higher than 3.94 μ M. Spearman's Rho at 95 % confidence interval showed that the correlation between MDA values and sex, working in another workplace and childcare at home were $p = 0.08$, $p = 0.61$ and $p = 0.33$, respectively;

1 Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, Facultad de Medicina Humana. Chiclayo, Lambayeque, Perú.

2 Universidad Señor de Sipán, Facultad de Medicina Humana. Chiclayo, Lambayeque, Perú.

a Biólogo.

b Psicóloga.

c Docente de Estadística.

*Autor corresponsal.

therefore, there was no statistical significance.

Conclusions: Out of all workers, 54 % had high plasma levels of MDA. Although no statistically significant correlation was found, the dimensions leadership influence, organizational structure and organizational territory showed high stress levels on the order of 19.40 %, 16.70 % and 16.70 %, respectively.

Keywords: Lipid Peroxidation; Occupational Stress; Malondialdehyde (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La peroxidación lipídica es un proceso en el que tanto los oxidantes como los radicales libres atacan los lípidos que contienen doble enlace carbono-carbono, especialmente en ácidos grasos poliinsaturados ⁽¹⁾, condición que puede afectar las funciones celulares, ya sea directamente —al reaccionar con proteínas, ácidos nucleicos— o indirectamente —a través de receptores de las vías de señalización— ⁽¹⁾, y que induce a la célula a realizar procesos inflamatorios, de apoptosis y, en algunos casos, eventos mutagénicos ⁽²⁾. El daño oxidativo producido por los radicales libres, generados como consecuencia de una intensa actividad celular para responder a las necesidades energéticas, forman metabolitos como propanal, hexanal, 4-hidroxinonenal (4-HNE) y malondialdehído (MDA) ^(1,3), que pueden ser detectados en sangre u orina ⁽⁴⁾ por la reacción con el ácido tiobarbitúrico ⁽⁵⁾ en condiciones ácidas, que lleva a la formación de un producto coloreado que se puede medir por espectrofotometría o cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC, por sus siglas en inglés) ⁽⁶⁻⁸⁾. La medición de estas sustancias y su relación con el estrés celular sigue siendo un desafío si se tiene especial cuidado en las cuestiones preanalíticas y analíticas ⁽⁹⁾.

La exigencia energética en el organismo suele producirse cuando el ser humano realiza diversas actividades o se encuentra en situaciones de estrés laboral, cuando se ve forzado a lidiar con situaciones en las que sus conocimientos y habilidades son inconsistentes con su realidad ⁽¹⁰⁾. Se ha afirmado que existe la posibilidad que esto altere la calidad de vida de las personas, que no solo están sometidas a condiciones laborales exigentes, sino también a enfermedades metabólicas o de otro tipo como diabetes, obesidad, problemas de sueño, párkinson, alzhéimer o cáncer ⁽¹¹⁾.

En la universidad, como en muchas instituciones, los trabajadores se ven sometidos a situaciones de estrés laboral, sumado a que algunos de ellos padecen enfermedades crónicas ⁽¹²⁾. El estrés suele medirse con pruebas psicológicas, que identifican el nivel: leve, moderado y severo leve, moderado y severo; es decir, solo cualitativos. Según ello, las terapias orientadas a contrarrestar los estresores se han aplicado sin tomar en cuenta qué tanto daño se ha producido a nivel somático.

Por lo tanto, precisar cuantitativamente el nivel de MDA permitiría proponer un tratamiento efectivo ante los daños ocasionados por el estrés ⁽¹³⁾.

Sobre esta hipótesis, se podría definir una relación directa o indirecta de diversos indicadores de estrés con los valores sanguíneos de MDA. Esto facilitará implementar medidas correctivas al personal para promover su bienestar físico y psicológico, lo que permitirá buscar un mejor desenvolvimiento en su actuar frente a eventos estresantes. El objetivo de esta investigación fue establecer la relación entre los niveles de estrés laboral y la peroxidación lipídica, expresada en valores plasmáticos de MDA, en trabajadores de una universidad privada durante el segundo semestre académico 2019.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio descriptivo de corte transversal. La población estuvo conformada por docentes y personal administrativo de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo (USAT) en el semestre 2019-II. Se incluyó a trabajadores con jornada laboral semanal mayor a 35 horas, de ambos sexos. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia con 72 participantes.

Variables y mediciones

Para determinar el estrés se utilizó la Escala de Estrés Laboral, elaborada por Ivancevich y Matteson en 1989, y adaptada por Suárez en 2013 ⁽¹⁴⁾. El instrumento consta de 25 ítems y está compuesto por siete dimensiones: clima organizacional, estructura organizacional, territorio organizacional, tecnología, influencia del líder, falta de cohesión y respaldo del grupo. Se realizó una prueba piloto a 20 docentes de una universidad estatal, con valor de alfa de Cronbach 0,950, y se reportó alta confiabilidad para su aplicación. Se consideraron también las variables hijos en el hogar y trabajo en otro centro laboral.

Para determinar la peroxidación lipídica se procedió a medir el MDA utilizando el NWLSS™ Malondialdehyde Assay ⁽¹⁵⁾, a partir de muestras de sangre.

Análisis estadísticos

Los datos obtenidos fueron digitados en el programa Excel y se presentaron mediante las estadísticas descriptivas.

Para determinar niveles de asociación se aplicó la prueba de chi-cuadrado.

Consideraciones éticas

El trabajo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la USAT, así mismo a cada participante se le solicitó el consentimiento informado.

RESULTADOS

En la investigación participaron 23 hombres y 49 mujeres. La edad media fue de 45,1 años y la desviación estándar de 11,33, con un mínimo de 25 y un máximo de 68 años.

El estrés laboral elevado se observó en mayor porcentaje en las dimensiones influencia del líder (19,4 %), estructura organizacional (16,7 %) y territorio organizacional (16,7 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de los niveles de estrés laboral en trabajadores de la USAT 2019-II

Dimensiones	Niveles de estrés laboral		
	Alto (%)	Medio (%)	Bajo (%)
Influencia del líder	19,44	33,33	47,22
Estructura organizacional	16,67	37,50	45,83
Territorio organizacional	16,67	40,28	43,06
Respaldo del grupo	9,72	54,17	36,11
Clima organizacional	6,94	44,44	48,61
Tecnología	6,94	50,00	43,06
Falta de cohesión	6,94	48,61	44,44

El 54 % (39) de trabajadores presentaron niveles altos de MDA, es decir, valores superiores en plasma a 3,94 μM . De ellos, 17 fueron hombres y 22, mujeres.

Al evaluar, con Rho de Spearman al 95 % de significancia, la correlación entre los valores de MDA con el sexo, trabajar en otro centro laboral y la atención de hijos en el hogar, resultaron valores de $p = 0,08$, $p = 0,61$ y $p = 0,33$, respectivamente; por lo tanto, no hubo significancia estadística (Tabla 2).

Tabla 2. Valores p de Rho de Spearman al correlacionar concentraciones de MDA con el sexo de los trabajadores de la USAT, hijos en el hogar y trabajo en otro centro laboral

MDA μM	Femenino	Masculino	Total	p valor
Alto	22	17	39	0,08
Normal	25	8	33	
Total	47	25	72	
MDA μM	Hijo (No)	Hijo (Sí)	Total	p valor
Alto	14	25	39	0,61
Normal	10	23	33	
Total	24	48	72	
MDA μM	Otro centro laboral (No)	Otro centro laboral (Sí)	Total	p valor
				0,33
Alto	30	9	39	
Normal	22	11	33	
Total	52	20	72	

DISCUSIÓN

Actualmente, la palabra estrés se utiliza para definir la sensación de incomodidad o incomodidad de un individuo; sin embargo, este es un término que la psicología viene utilizando desde 1930 en una investigación publicada por H. Selye, quien definió el estrés en términos biológicos como respuestas neutrales del sujeto ante cualquier solicitud de cambio ⁽¹⁶⁾. La definición de estrés y los términos que abarcan peligros psicosociales, han cambiado a lo largo de los años. El estrés influye de gran manera en el bienestar físico y mental del trabajador así como en su rendimiento laboral. Se ha encontrado mayor incidencia en personas que sufrieron accidentes de trabajo, con riesgo de arritmias y, en casos extremos, de suicidio. En Perú se ha encontrado que los factores externos repercuten en gran medida en el estrés laboral, como lo demostró un estudio con 168 colaboradores de una empresa privada de Lima, donde se evidenció una relación significativa entre las variables de estrés y clima laboral. El clima favorable destacó con menores valores de estrés ⁽¹⁷⁾.

La escala propuesta por la OIT es poco utilizada a pesar de ser un instrumento válido y fiable para medir el estrés organizacional; un estudio realizado con 254 trabajadores mexicanos utilizando este instrumento determinó que un 8,3 % de los participantes se ubicaba en el nivel alto de estrés en la parte organizacional, mientras que en los demás aspectos, relativamente bajo —resultados que coinciden con nuestro estudio. Así mismo, se encontraron diferencias significativas en los niveles de estrés reportados por sexo; el sexo femenino reportó mayor nivel ⁽¹⁸⁾.

Para la Organización Internacional del Trabajo (OIT), el estrés es la respuesta física y emocional de un individuo a una lesión causada por un desequilibrio entre las necesidades percibidas y los recursos, así como su capacidad percibida para satisfacer esas necesidades ⁽¹⁹⁾. El estrés mostrado, relacionado con el trabajo, está determinado por la OIT como el diseño del trabajo y las relaciones industriales, y se define cuando los requisitos del trabajo no coinciden o superan las capacidades, los recursos o las necesidades de un trabajador; o cuando el conocimiento y las habilidades de un trabajador o los equipos que satisfacen esas necesidades no coinciden. Se deben cumplir con las expectativas de la cultura organizacional de la OIT.

La docencia, entre otras actividades demandantes del intelecto, es una de las ocupaciones más estresantes debido a que constantemente se debe estudiar nuevas publicaciones de la especialidad y, sobre todo, se acentúa cuando el docente tiene pocos años de haber iniciado labores lectivas ⁽²⁰⁾. Esto no deja de lado al personal administrativo, que trabaja como soporte de la parte académica en una institución educativa. En la población estudiada, tanto el personal docente como

administrativo mostró niveles altos de estrés en cuanto a la percepción que se tiene de la influencia del líder y de la estructura organizacional, entendida como el ámbito donde el individuo se desenvuelve laboralmente. Según la OIT, existen factores de riesgo psicosocial donde las interacciones entre el ambiente de trabajo, el contenido del trabajo, las condiciones de organización y las capacidades, sumado a ello las consideraciones personales externas al trabajo, pueden tener influencia en la salud, rendimiento del trabajo y satisfacción laboral.

Aspectos como el rol en la empresa, el desarrollo de carrera, los márgenes de decisión y control, la relación entre la vida familiar y laboral y las relaciones interpersonales en el lugar de trabajo son particularmente importantes en las organizaciones como entornos para el desarrollo y la solución de problemas ⁽²¹⁾. Los resultados obtenidos demuestran que existen niveles bajos de estrés en las dimensiones clima y estructura organizacional, donde la base de la institución es fuerte y adecuadamente estructurada; por lo tanto, el trabajador tendrá orden y capacidad para dar solución a los problemas. También se encontró niveles bajos en la dimensión referida a la influencia del líder. Aunque pareciera contradictorio, por los resultados obtenidos (mayor porcentaje en nivel alto de estrés laboral), un buen porcentaje de trabajadores (47,2 %) percibe al líder como aquella persona capaz de dirigir y generar un ambiente armonioso.

Algunos biomarcadores determinan la extensión del daño celular y de la peroxidación lipídica intracelular, los que sirven como indicadores de degradación por estrés o enfermedad ⁽²²⁾, como el malonildialdehído. Su determinación en tejidos, plasma u orina, es uno de los métodos principales para evaluar el estrés oxidativo ⁽²³⁻²⁵⁾, considerada una condición importante en varias enfermedades como diabetes, hipertensión, cáncer ⁽²⁶⁻²⁸⁾. Se han observado altas concentraciones plasmáticas de MDA durante la infección viral ⁽²⁹⁾, aumentando en las primeras etapas de la infección y sus niveles gradualmente suben con la progresión de la enfermedad. Se han obtenido correlaciones entre las concentraciones plasmáticas de MDA y el curso de la enfermedad viral en diferentes estudios ^(30,31). Los trabajadores expuestos a radiación tenían niveles significativamente más altos de MDA y marcadores inflamatorios ⁽³¹⁾. Los internos somnolientos tienen casi el doble de peroxidación lipídica, en comparación con el control ⁽¹⁰⁾. En investigaciones con animales, las ratas estresadas exhibieron niveles más altos de MDA ⁽²⁸⁾, lo cual se relaciona con los resultados de este estudio, sin embargo, no se pudieron correlacionar.

Es importante mencionar que la influencia del grupo mostrada en los participantes manifiesta valores que sugieren un fortalecimiento de estrategias de trabajo en equipo. Esta situación enfatiza la percepción que se tiene de las organizaciones con un clima, estructura y territorio organizacional bueno, el cual favorece el desempeño

laboral. Tanto en docentes como en trabajadores administrativos puede percibirse que existe esta situación, aunque con un porcentaje mínimo de estrés influenciado por el líder.

En conclusión, del total de trabajadores evaluados, 54,0 % presentó alta concentración de malondialdehído plasmático. Aunque no hubo correlación estadísticamente significativa, las dimensiones con alto nivel de estrés, según el test aplicado, influencia del líder, estructura organizacional y territorio organizacional mostraron niveles de estrés en el orden de 19,4 %, 16,7 % y 16,7 %, respectivamente.

Debido a que no se encontró relación entre estrés y la concentración plasmática de MDA, y de acuerdo a las investigaciones consultadas, se sugiere seguir realizando trabajos con este metabolito con otras variables, como el síndrome metabólico o estrés.

Agradecimiento: A Sebastian Iglesias-Osores por sus comentarios sobre la redacción del manuscrito.

Contribuciones de los autores: Conceptualización: AGZ, ELL, ARR, CVM y LCS. Conservación de datos: AGZ, ELL, ARR, CVM, LCS. Análisis formal: AGZ, ELL, ARR, CVM y LCS. Redacción-borrador original: AGZ, ELL, ARR, CVM y LCS. Redacción, revisión y edición: AGZ, ELL, ARR, CVM y LCS.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo (N.º 125902).

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:1-31.
2. Muñoz P, Coma MJ, Terán J. Estrés oxidativo y daño vascular en procesos de hipoxia. Malondialdehído (MDA) como biomarcador de daño oxidativo. *Rev Electron Biomed*. 2014;2:46-9.
3. Demirci-Çekiç S, Özkan G, Avan AN, Uzunboylu S, Çapanoğlu E, Apak R. Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *J Pharm Biomed Anal*. 2022;209(114477):1-26.
4. Barrera G, Pizzimenti S, Daga M, Dianzani C, Arcaro A, Cetrangolo G, et al. Lipid Peroxidation-Derived Aldehydes, 4-Hydroxynonenal and Malondialdehyde in Aging-Related Disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(8):102.
5. Eisele HJ, Markart P, Schulz R. Obstructive sleep apnea, oxidative stress, and cardiovascular disease: Evidence from human studies. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:1-9.
6. Meagher EA, FitzGerald GA. Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. *Free Radic Biol Med*. 2000;28(12):1745-50.
7. Villegas RA, Magaña JA. Aplicaciones de la espectrofotometría como herramienta de detección de estrés oxidativo en pacientes con preeclampsia. *Alerta*. 2022;5(1):64-73.
8. Mateos R, Lecumberri E, Ramos S, Goya L, Bravo L. Determination of malondialdehyde (MDA) by high-performance liquid chromatography in serum and liver as a biomarker for oxidative stress. Application to a rat model for hypercholesterolemia and evaluation of the effect of diets rich in phenolic antioxidants from fruits. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2005;827(1):76-82.
9. Melgarejo IG, Balanza E, Torres L, Quisberth S, Suzaño PL. Concentración de malondialdehído en sujetos que residen a gran altitud: estudio exploratorio. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(4):677-81.
10. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal Biochem*. 2017;524:13-30.
11. López-López E, Arce-Gil Z, Iglesias-Osores S, Chimoy-Effio P, Monsalve A. Lipid peroxidation and evaluation of the effect of antioxidant vitamins in medical interns with daytime sleepiness. *Arch Venez Farmacol y Ter*. 2020;39(8):993-7.
12. Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova LI. Free Radical Oxidation and Sleep Disorders in Andro- and Menopause (Literature Review). *Acta Biomed Sci*. 2020;5(1):31-41.
13. Iglesias-Osores S, Acosta-Quiroz J. Estrés postraumático en trabajadores de la salud y COVID-19. *Arch Prev Riesgos Labor*. 2020;23(3):363-5.
14. Epel ES, Crosswell AD, Mayer SE, Prather AA, Slavich GM, Puterman E, et al. More than a feeling: A unified view of stress measurement for population science. *Front Neuroendocrinol*. 2018;49:146-69.
15. Suárez Á. Adaptación de la escala de estrés laboral de la OIT-OMS en trabajadores de 25 a 35 años de edad de un Contact Center de Lima. *PsiqueMag*. 2013;2(1):33-50.
16. Northwest Life Sciences Specialties, LLC. NWLSS™ Malondialdehyde Assay. [Internet] 2022 Octubre 7. Disponible en: https://www.nwlifescience.com/product_insert/nwk-mda01_derivative_spectroscopy_product_insert.pdf
17. Selye H. The Stress Concept. *Can Med Assoc J*. 1976;115(8):718.
18. Mejía CR, Chacón JI, Enamorado-Leiva OM, Garnica LR, Chacón-Pedraza SA, García-Espinosa YA. Factores asociados al estrés laboral en trabajadores de seis países de Latinoamérica. *Rev Asoc Esp Med Trab*. 2019;28(3):204-11.
19. Medina S, Preciado ML, Pando M. Adaptación de la escala de estrés laboral organizacional para trabajadores mexicanos. *Rev Sal Pub Nut*. 2007;8(4).
20. Gross E. Work, organization and stress. Routledge; 2017. 54-110 p.
21. Harmsen R, Helms M, Maulana R, Van Veen K. The relationship between beginning teachers' stress causes, stress responses, teaching behaviour and attrition. *Teachers and Teaching*. 2018;24(6):626-43.
22. Ul Haque A, Aston J, Kozlovski E. The Impact of Stressors on Organizational Commitment of Managerial and Non-Managerial Personnel in Contrasting Economies: Evidences from Canada and Pakistan. *Artic Int J Bus*. 2018;23(2):166-83.
23. Dhama K, Latheef S, Dadar M, Samad H, Munjal A, Khandia R, et al. Biomarkers in Stress Related Diseases/Disorders: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Values. *Front Mol Biosci*. 2019;6:91.
24. Rojas MP, Martínez T. Peroxidación de lípidos y su efecto sobre la salud. *Lípidos y Salud*. 2010;10(3):1-8.
25. Bandegi AR, Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Ghadrdoost B. Protective Effects of Crocus Sativus L. Extract and Crocin against Chronic-Stress Induced Oxidative Damage of Brain, Liver and Kidneys in Rats. *Adv Pharm Bull*. 2014;4(Suppl 2):493-99.
26. Friehoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2015;23(14):1144-70.

27. Kulkarni NB, Ganu MU, Godbole SG, Deo SS. Assessment of potential biomarkers of atherosclerosis in Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res.* 2018;147(2):169-76.
28. Ma X, Chen Z, Wang L, Wang G, Wang Z, Dong X, et al. The pathogenesis of diabetes mellitus by oxidative stress and inflammation: Its inhibition by berberine. *Front Pharmacol.* 2018;9:1-13.
29. Barrera G, Pizzimenti S, Ciamporcerio ES, Daga M, Ullio C, Arcaro A, et al. Role of 4-hydroxynonenal-protein adducts in human diseases. *Antioxid Redox Signal.* 2015;22(18):1681-702.
30. Olaniyan MF, Ojediran TB, Olayinka GS. Evidence of Systemic Responses to Viral Pathogens using Malondialdehyde, Tumor Necrosis Factor Alpha and Superoxide Dismutase. *Int J Clin Exp Physiol.* 2020;7(1):18-21.
31. Khedr M, El-Araby HA, Konsowa HA, Sokar SS, Mahmoud MF, Adawy NM, et al. Glutathione peroxidase and malondialdehyde in children with chronic hepatitis C. *Clin Exp Hepatol.* 2019;5(1):81-7.

Correspondencia:

Zhandra Arce Gil

Dirección: Josemaría Escrivá de Balaguer 855. Chiclayo, Lambayeque, Perú.

Teléfono: 074- 606200

Correo electrónico: zarce@usat.edu.pe

Recibido: 04 de octubre de 2022
Evaluado: 02 de noviembre de 2022
Aprobado: 12 de enero de 2023

© La revista. Publicado por la 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

Arce-Gil Zhandra

 <https://orcid.org/0000-0002-8894-9186>

López-López Elmer

 <https://orcid.org/0000-0002-8414-7805>

Asalde Ramos Rubén

 <https://orcid.org/0000-0002-7822-7876>

Cortez Vidal Marilia

 <https://orcid.org/0000-0002-9360-9282>

Loaiza Chumacero Sandra

 <https://orcid.org/0000-0002-0311-1692>

Factor de crecimiento nervioso en neuropatía óptica traumática

Justiniano Oseas Zea Quispe* ^{1,a}; Roberto Michael Orihuela Echavigurin ^{2,b}; Freddy Cristóbal López Gonzales ^{2,b}

RESUMEN

La neuropatía óptica traumática (TON) es una entidad asociada al trauma facial y craneal, y constituye una causa importante para el desarrollo de la ceguera; es una complicación grave del trauma craneofacial que daña directa (dTON) o indirectamente (iTON) el nervio óptico (ON), cuya incidencia global de TON es de 0,7 a 2,5 %. El objetivo del presente estudio es presentar el caso de un paciente que padecía de TON y a la vez de una afección bilateral asimétrica, y que fue tratado con el factor de crecimiento nervioso mNGF. Este medicamento fue el primero que se descubrió y demostró eficacia en mantener la supervivencia de las neuronas centrales y periféricas y facilitar su crecimiento, diferenciación y regeneración. Se trata de un paciente de 13 años, sexo masculino, quien acude a la emergencia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas y, posteriormente, su seguimiento clínico es por consultorio de Neuroftalmología, con un cuadro de amaurosis traumática, producto de un traumatismo encéfalo craneano con hematoma epidural, que recibió dos ciclos de tratamiento con factor de crecimiento nervioso. Luego del primer ciclo de tratamiento, se evidenció hiporreactividad de ambos ojos; al finalizar el segundo ciclo de tratamiento, se observó un aumento considerable de la agudeza visual. El mNGF está aprobado y comercializado en China desde el año 2015 y es un producto que ha demostrado su eficacia y seguridad en varios ensayos clínicos. Por ello, el presente estudio pretende convertir al factor de crecimiento nervioso como el tratamiento prometedor de iTON; en ese sentido, se necesita de amplias investigaciones clínicas en este caso en particular.

Palabras clave: Factor de Crecimiento Nervioso; Agudeza Visual; Neuropatía Óptica; Trauma (Fuente: DeCS BIREME).

Nerve growth factor in traumatic optic neuropathy

ABSTRACT

Traumatic optic neuropathy (TON) is an entity associated with facial and cranial trauma, and a leading cause of blindness. It is a severe complication of craniofacial trauma that directly (DTON) or indirectly (ITON) damages the optic nerve (ON) and whose global incidence is 0.7 to 2.5 %. The objective of this study is to present the case of a patient who suffered from TON and, at the same time, an asymmetrical bilateral condition, and was treated with nerve growth factor (NGF). This drug was the first to be discovered and demonstrate efficacy in maintaining the survival of central and peripheral neurons and facilitating their growth, differentiation and regeneration. A 13-year-old male patient attended the emergency room of Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas and was later followed up at the Neuro-Ophthalmology Service. He was diagnosed with post-traumatic amaurosis caused by traumatic brain injury and epidural hematoma, and received two treatment cycles of NGF. After the first treatment cycle, hyporeactivity of both eyes occurred. And, at the end of the second treatment cycle, visual acuity improved significantly. NGF has been approved and marketed in China since 2015 and is a product that has demonstrated its efficacy and safety in several clinical trials. Therefore, this study aims to make NGF a promising ITON treatment; in that sense, further clinical research is needed in this particular case.

Keywords: Nerve Growth Factor; Visual Acuity; Optic Nerve Diseases; Wounds and Injuries (Source: MeSH NLM).

1 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

2 Laboratorios Lansier. Lima, Perú.

a Médico neuroftalmólogo.

b Químico Farmacéutico.

*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

La neuropatía óptica traumática (TON), por sus siglas en inglés, es una complicación grave del trauma craneofacial que daña directa (dTON) o indirectamente (iTON) el nervio óptico (ON, por sus siglas en inglés) y puede causar una pérdida severa de la visión ⁽¹⁾. La dTON a menudo ocurre cuando el ON se lacera con fragmentos óseos o cuando la contusión o la conmoción cerebral causan una alteración anatómica. Además, la iTON es producto de un estrés traumático ocular o de cabeza contundente a través de los tejidos blandos oculofaciales y el esqueleto al ON ⁽²⁾.

La incidencia global de TON es de 0,7 a 2,5 %, y ha aumentado paulatinamente en los últimos años. La iTON tiene mayor prevalencia que la dTON ^(1,3). Se ha informado que hasta el 80 % de los pacientes con TON son hombres con una mediana de edad de 31 años, y el 21 % son menores de 18 años ⁽⁴⁾.

El pronóstico es reservado, sin embargo, algunos pacientes con iTON pueden experimentar una recuperación completa sin intervención. Pocos estudios controlados aleatorizados han explorado las terapias para la iTON y las terapias empleadas parecen ser ineficaces ⁽⁵⁾.

La lesión del ON en una iTON se confirma mediante exámenes que expresan reducción de la agudeza visual (AV), la visión del color y/o el campo visual, así como un defecto pupilar relativamente aferente. En particular, este último hallazgo puede no estar presente en casos bilaterales. También se espera que la oftalmoscopia directa del nervio parezca normal, aunque esto pueda desarrollar atrofia óptica o palidez ⁽⁵⁾.

La electrofisiología del ON y las células ganglionares de la retina (RGC, por sus siglas en inglés) ha sido bien establecida a través del potencial evocado visual (VEP, por sus siglas en inglés) y el electrórretinograma de patrones (PERG, por sus siglas en inglés). Estas perspectivas son prometedoras en el fenotipado y caracterización de la enfermedad del ON; no obstante, la visión de los sujetos puede ser demasiado pobre para obtener resultados útiles ⁽⁶⁾.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 13 años, mestizo, acude a la emergencia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas y, posteriormente, realiza su seguimiento clínico por Consultorio de Neurooftalmología, donde se diagnostica amaurosis postraumática. Tuvo como antecedente un traumatismo encéfalo craneano con hematoma epidural de aproximadamente un mes y una semana previo a la consulta médica. Por este motivo, estuvo hospitalizado en UCI cerca de 20 días y se le realizó una craneotomía. Se le aplicó un examen de VEP (Figura 1) en el que se verificó la ausencia de respuesta bilateral.

En el examen clínico se midió la AV y se constató no percepción de luz (NPL, por sus siglas en inglés) en ambos ojos (AO), con pupilas arreactivas, por lo que se diagnosticó TON. Entonces, se le trató con el factor de crecimiento nervioso (mNGF), previo consentimiento de los padres. El paciente inicia el primer ciclo de tratamiento con el mNGF vía IM, el 8 de octubre de 2017; posteriormente, recibe un segundo ciclo de tratamiento, el 12 de diciembre de 2017.

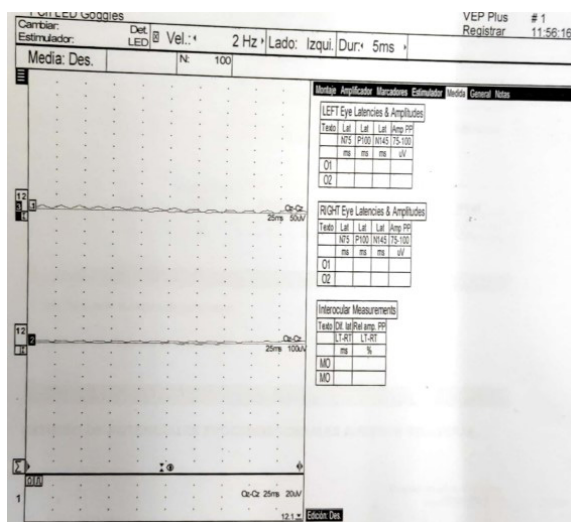


Figura 1. Estudio de potenciales evocados visuales (VEP) para valorar el estado funcional del sistema visual del paciente. Respuesta obtenida (onda 1 y 2) en el ojo derecho e izquierdo al estimular con LED goggles a 2 Hz. Se halló ausencia de potenciales tanto en el ojo derecho como en el izquierdo. Por tanto, el estudio de potenciales evocados visuales registra ausencia bilateral.

Luego de dos semanas de iniciado el primer ciclo de tratamiento, se observó una mejora progresiva de la AV, se ve en el ojo derecho que se encuentra una AV sin corrección (S/C) de cuentadedos (CD) a 2,5 metros y tres meses después del segundo ciclo de tratamiento y, además de haber sido diagnosticado de miopía, se observa una AV de 20/63 sin corrección (S/C) y 20/40 con corrección (C/C). Respecto al ojo izquierdo se observó percepción de luz (PL) y, en general, una mejora en la AV luego de dos semanas de iniciado el primer ciclo del tratamiento. Tres meses después del segundo ciclo de tratamiento, se evidenció una capacidad de cuentadedos a un metro (S/C) y de 20/160 (C/C). Durante el seguimiento, a los seis meses, se advirtió los parámetros de AV similares a los anteriormente descritos (Tabla 1). El paciente no reportó molestias mayores con el tratamiento.

Tabla 1. Comparación de los parámetros visuales antes y después del tratamiento con mNGF

	AGUDEZA VISUAL (AV)				RFM	FONDOSCOPIA
	OD S/C	C/C	OI S/C	C/C		
SEP 2017	NPL	-	NPL	-	AO: arreactivas	AO: fondo de ojo normal
08/08/2017	Primer ciclo: tratamiento (mNGF) 1 amp IM c/24h x 3 semanas					
OCT 2017	CD 2,5 m	-	PL	-	AO: hiporreactivas	AO: palidez leve
NOV 2017	20/63	-	CD 5-8 cm	-	AO: hiporreactivas	AO: palidez moderada-severa
12/12/2017	Segundo ciclo: tratamiento (mNGF) 1 amp IM c/24h x 3 semanas					
MAR 2018	20/63	20/40	CD 1m	20/160	OD: normorreactivo	OD: palidez moderada-severa
					OI: hiporreactivo	OI: palidez severa
SEP 2018	20/200	20/40	CD 30 cm	20/200	-	-

S/C: sin corrección; C/C: con corrección; RFM: reflejo fotomotor; AO: ambos ojos, OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; NPL: no percepción a la luz; CD: cuentadedos

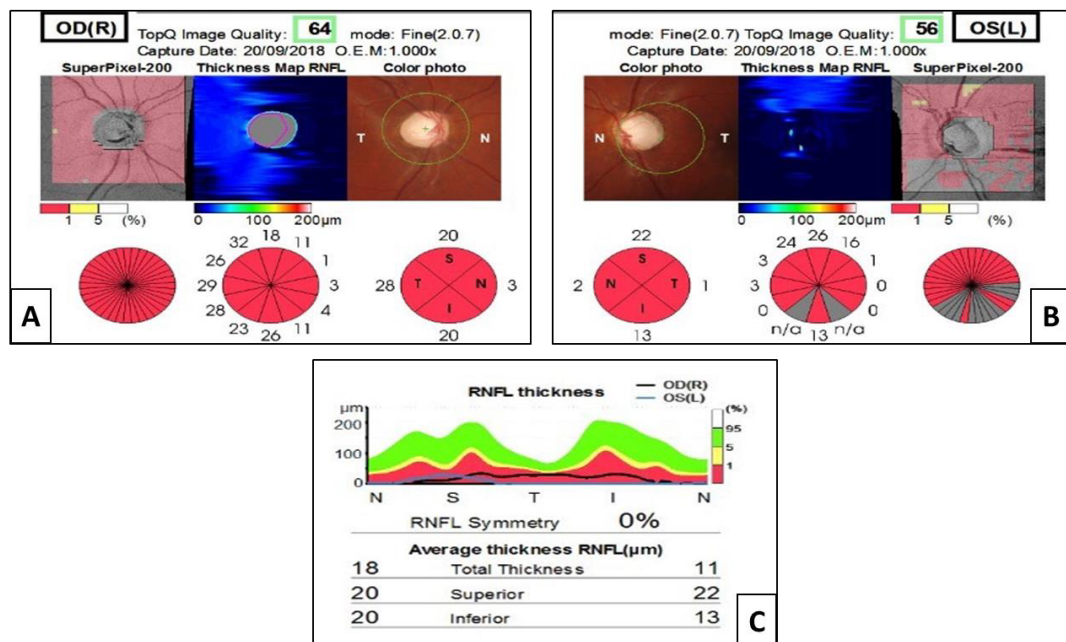


Figura 2. Tomografía óptica: estudio RNLF para valorar el estado funcional de las fibras nerviosas de la retina. Imagen del grosor de RNFL (A y B) muestra el grosor de RNFL alrededor del disco óptico por medio de una imagen de color, con las medidas de RNFL más gruesas en rojo y las medidas de RNFL más finas en azul. Las imágenes de desviación de RNFL (A y B) muestran las desviaciones de espesor de la base de datos normativa superpuestas en una imagen frontal. Las mediciones de espesor límite de RNFL se muestran en amarillo, y

los espesores de RNFL fuera de los límites normales se muestran en rojo. Se señalan las medidas de espesor de RNFL (C) por cuadrante (S, I, N y T) y la hora del reloj. Los valores dentro del rango normal de los controles están en verde; los valores que quedan fuera del rango normal, en amarillo o en rojo. El espesor de RNFL en los cuadrantes S, I, N y T es anormal en OD y en OS. Se observa un adelgazamiento de las fibras nerviosas de la retina tanto en OD y OS.

OD: Ojo derecho; OS: Ojo izquierdo; RNFL: capa de fibras nerviosas de la retina; S: superior; I, inferior; N: nasal; T: temporales.

DISCUSIÓN

Múltiples lesiones pueden afectar el ON, ya sea directa o indirectamente. Por lo tanto, en el contexto de un traumatismo craneal o facial penetrante y no penetrante, debe sospecharse de la presencia de un TON ⁽⁶⁾.

El tratamiento del iTON es controvertido y se han propuesto múltiples enfoques. Además de la descompresión del canal óptico como terapia quirúrgica principal, algunos estudios reportaron los beneficios de la eritropoyetina intravenosa, o también el uso de corticoides ⁽⁷⁾. La levodopa-carbidopa se aplicó a pacientes con iTON ⁽⁸⁾. Sin embargo, no está claro el tratamiento adecuado para un iTON ⁽⁷⁾.

La investigación sobre nuevas terapias médicas neuroprotectoras o factores de crecimiento nervioso para la lesión del ON han ido en aumento. En efecto, China es el primer país en aplicar el NGF como terapia clínica ⁽⁹⁾.

El NGF es el primero que se descubrió y demostró las funciones de mantener la supervivencia de las neuronas centrales y periféricas y facilitar su crecimiento, diferenciación y regeneración. El NGF actúa a través de dos clases de receptores: la quinasa A relacionada con la tropomiosina (TrkA), y el receptor p75 para neurotrofinas (p75 NTR). La unión del NGF a sus receptores respectivos conducen a la expresión de genes tempranos inmediatos, que están involucrados en la proliferación, diferenciación y supervivencia celular ⁽¹⁰⁾.

En vista de su efecto biológico potencial, en 1998 se aplicó el NGF a pacientes con úlceras corneales neurotróficas graves vía tópica. Los resultados informaron una curación rápida de todas las úlceras, una mejor sensibilidad e integridad de la córnea y una mejor AV ⁽¹¹⁾. Similares resultados se reportaron al aplicar gotas oftálmicas con NGF a pacientes con queratitis neurotrófica, ya que hubo una mejora de la sensibilidad corneal y favoreció la curación del epitelio corneal ⁽¹²⁾. Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego de fase II, publicado en el 2016, evaluó los efectos de la administración del NFG en pacientes con discapacidad visual relacionada con el glioma de la vía óptica ⁽¹³⁾.

En un metaanálisis publicado en 2015, donde se revisaron 23 ensayos clínicos del tratamiento de mNGF en neuropatía craneal, incluidos 14 ensayos clínicos donde se estudió la neuropatía óptica (edades entre los 7-80 años), se observó

que la tasa de efectividad total fue significativamente superior en el grupo de mNGF que en el grupo control en los estudios de neuropatía óptica con presencia de efectos adversos leves ⁽¹⁴⁾.

Finalmente, cabe destacar que, además de las aplicaciones oftálmicas aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el NGF, que incluyen la queratitis neurotrófica, la enfermedad de la retina y el glaucoma ⁽¹⁵⁾, el mNGF también se estaría convirtiendo en una terapia prometedora para el tratamiento del iTON. Sin embargo, se necesitan investigaciones clínicas más amplias en este caso particular de pacientes. Por tanto, la aplicabilidad del factor de crecimiento nervioso mNGF sobre el mal pronóstico visual a causa de un TON resultó ser eficaz y seguro.

Contribuciones de los autores: JOZQ participó en la conceptualización del estudio, la recolección de datos y el seguimiento del caso clínico. Asimismo, RMOE colaboró con la conceptualización del estudio y el diseño de investigación. Por otro lado, FCLG participó en la búsqueda de la información y revisión crítica de la versión final. Todos los autores trabajaron en la recolección, análisis y redacción del presente artículo.

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. Chen B, Zhang H, Zhai Q, Li H, Wang C, Wang Y. Traumatic optic neuropathy: a review of current studies. *Neurosurg Rev.* 2022;45(3):1895-913.
2. Karimi S, Arabi A, Ansari I, Shahraki T, Safi S. A systematic literature review on traumatic optic neuropathy. *J Ophthalmol.* 2021;2021:5553885.
3. Pirouzmand F. Epidemiological trends of traumatic optic nerve injuries in the largest Canadian adult trauma center. *J Craniofac Surg.* 2012;23(2):516-20.
4. Lee V, Ford R, Xing W, Bunce C, Foot B. Surveillance of traumatic optic neuropathy in the UK. *Eye (Lond).* 2010;24(2):240-50.
5. Singman EL, Daphalapurkar N, White H, Nguyen TD, Panghat L, Chang J, et al. Indirect traumatic optic neuropathy. *Mil Med Res.* 2016;3:2.

6. Miller NR. Traumatic optic neuropathy. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2021;82(1):107-15.
7. Wladis EJ, Aakalu VK, Sobel RK, McCulley TJ, Foster JA, Tao JP, et al. Ophthalmic technology assessment interventions for indirect traumatic optic neuropathy: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2021;128(6):928-37.
8. Razeghinejad MR, Rahat F, Bagheri M. Levodopa-carbidopa may improve vision loss in indirect traumatic optic neuropathy. *J Neurotrauma*. 2010;27(10):1905-9.
9. Hai-Tang H, Ying-Yong L, Hui-Ping H. Injection site pain of mouse nervous growth factor: A review of randomized, double-blind, parallel placebo-controlled phase to III Clinical Trials. *Chin J Pharmacovigilance*. 2010;7(7):397-9.
10. Wuhanqimuge, Itakura A, Matsuki Y, Tanaka M, Arioka M. Lysophosphatidylcholine enhances NGF-induced MAPK and Akt signals through the extracellular domain of TrkA in PC12 cells. *FEBS Open Bio*. 2013;3(1):243-51.
11. Lambiase A, Rama P, Bonini S, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Engl J Med*. 1998;338(17):1174-80.
12. Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1347-51.
13. Falsini B, Chiaretti A, Rizzo D, Piccardi M, Ruggiero A, Manni L, et al. Nerve growth factor improves visual loss in childhood optic gliomas: a randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Brain*. 2016;139(2):404-14.
14. Zhao M, Li XY, Xu CY, Zou LP. Efficacy and safety of nerve growth factor for the treatment of neurological diseases: a meta-analysis of 64 randomized controlled trials involving 6,297 patients. *Neural Regen Res*. 2015;10(5):819-28.
15. Kanu LN, Ciolino JB. Nerve growth factor as an ocular therapy: Applications, challenges, and future directions. *Semin Ophthalmol*. 2021;36(4):224-31.

Correspondencia:

Justiniano Oseas Zea Quispe

Dirección: Av. Paso de los Andes 1048, Pueblo Libre. Lima, Perú.

Teléfono: +51 995224868

Correo electrónico: justinianozea@gmail.com

Recibido: 08 de mayo de 2022

Evaluado: 31 de mayo de 2022

Aprobado: 08 de junio de 2022

© La revista. Publicado por la 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

Justiniano Oseas Zea Quispe

 <https://orcid.org/0000-0002-5671-3777>

Roberto Michael Orihuela Echavigurin

 <https://orcid.org/0000-0003-4232-0419>

Freddy Cristóbal López Gonzales

 <https://orcid.org/0000-0003-1110-4529>

Compromiso del parénquima pulmonar secundaria a la inyección subcutánea de geles de silicona: reporte de caso.

Renzo Steffano Valle Farfán ^{1,a}; Enver Vantroi Palacios Ordoñez* ^{1,2,b}; Ysabel Lozano Rodas ^{1,2,d}; Stefano Alessandro Valle Farfán ^{2,c}

RESUMEN

El compromiso del parénquima pulmonar secundario a la inyección subcutánea de geles de silicona es un cuadro de presentación excepcional, que se presenta con mayor frecuencia en mujeres entre los 22 a 55 años. Aunque se han planteado distintas teorías sobre su etiología, esta se desconoce y puede presentar complicaciones locales, sistémicas e incluso tener un desenlace fatal. Son pocos los casos reportados en América del Sur, y en el Perú no existe reporte alguno de esta singular entidad. Se presenta el caso de un paciente varón de 28 años, transexual, previamente sano, quien tras la inyección subcutánea de geles de silicona en la región glútea, en forma ilegal y por una persona que no es profesional de la salud, manifestó, dentro de las primeras 24 horas, un cuadro clínico caracterizado por dificultad respiratoria progresiva y dolor torácico punzante de aproximadamente 7 de 10 en la escala del dolor. Al ingresar a emergencias se evidenció de manera objetiva insuficiencia respiratoria, ya que el paciente presentó una saturación de oxígeno del 72 % a FiO_2 : 21 %, asimismo, el compromiso del parénquima pulmonar tanto en la tomografía y radiografía de tórax con signos muy sugerentes de esta patología. Mediante la prueba ARN para SARS-CoV-2 en la muestra respiratoria por RT-PCR en tiempo real se descartó la neumonía secundaria al virus SARS-CoV-2, igualmente se excluyó la patología por inmunosupresión y tromboembolismo pulmonar. Debido a que no existe un tratamiento estandarizado se le brindó las medidas de soporte pertinentes, tales como administración de oxígeno suplementario a bajo flujo por cánula binasal, corticoides sistémicos vía endovenosa, además de antibioterapia, y se logró una evolución favorable con resolución del cuadro clínico inicial. Después de 10 días de tratamiento intrahospitalario el paciente fue dado de alta.

Palabras clave: Pulmón; Insuficiencia Respiratoria; Geles de Silicona (Fuente: DeCS BIREME).

Pulmonary parenchymal involvement secondary to subcutaneous injection of silicone gels: a case report

ABSTRACT

Pulmonary parenchymal involvement secondary to the subcutaneous injection of silicone gels is an unusual condition which occurs more frequently in women aged between 22 and 55 years. Although different theories have been put forward about its etiology, it is unknown and the condition may cause local and systemic complications and even have a fatal outcome. Few cases have been reported in South America and there is no report of this unique entity in Peru. We present the case of a previously healthy 28-year-old male transgender patient who, after an illegal subcutaneous injection of silicone gels in the gluteal region given by a non-healthcare professional, showed progressive respiratory distress and stabbing chest pain of approximately 7 out of 10 on the pain scale within the first 24 hours. Upon admission to the emergency room, respiratory failure was objectively evidenced since the patient had an oxygen saturation of 72 % at a FiO_2 of 21 %, as well as pulmonary parenchymal involvement both in the CT scan and chest X-ray with signs highly suggestive of this pathology. Using a SARS-CoV-2 RNA real-time RT-PCR test performed on a respiratory specimen, COVID pneumonia, immunodeficiency disorders and pulmonary embolism were ruled out. Since there is no standard treatment, the patient was given relevant support measures such as the administration of supplemental oxygen at a low flow rate by binasal cannula, intravenous systemic corticosteroids and antibiotic therapy, thus achieving good progress with resolution of the initial clinical presentation. Then, after 10 days of intrahospital treatment, the patient was discharged.

Keywords: Lung; Respiratory Insufficiency; Silicone Gels (Source: MeSH NLM).

1 Hospital María Auxiliadora. Lima, Perú.

2 Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

a Médico residente de neumología.

b Médico especialista en medicina interna.

c Alumno de Medicina Humana.

d Asistente de medicina interna.

*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

Los geles de silicona o la silicona líquida son términos para referirnos al dimetilpolisiloxano, polímero usado con fines estéticos desde 1960, y que, a su vez, es un componente en muchos tipos de dispositivos médicos implantables debido a sus propiedades químicas, su falta de inmunogenicidad y su estabilidad física; sin embargo, no es totalmente inerte, ya que existen reportes de complicaciones locales y sistémicas ⁽¹⁾. Si bien los implantes de silicona están aprobados para el aumento de senos, el uso de silicona líquida inyectable en cirugía estética ha demostrado tener un potencial significativo en la morbilidad y, actualmente, su uso es ilegal ⁽²⁾. A pesar de ello, la aplicación clandestina de silicona industrial parenteral por personal no certificado está aumentando, lo cual genera riesgos innecesarios ⁽³⁾. Existen publicaciones de complicaciones respiratorias graves por daño alveolar difuso posterior a la aplicación de silicona "líquida" ⁽⁴⁾. Debido a lo excepcional de esta presentación, se expone el caso de un varón transexual, quien presentó compromiso del parénquima pulmonar por embolia posterior a la inyección subcutánea de geles de silicona.

REPORTE DEL CASO

Varón de 28 años, transexual, natural de Iquitos, procedente de Lima, previamente sano, ingresa por emergencia, con tiempo de enfermedad de tres días, por presentar súbitamente malestar general, disnea y dolor torácico dentro de las 24 horas posteriores a una intervención estética: inyección de geles de silicona en región glútea (aproximadamente 500 ml en cada glúteo).

En el examen físico se constata presión arterial de 110/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 77x', frecuencia

respiratoria de 28x', saturación de oxígeno de 72 %, FIO₂ de 21 %; en el aparato respiratorio se observa amplexación aumentada, uso de musculatura accesoria: tirajes supraclavicular y subcostal, crepitantes difusos de predominio bibasal. El resto de exámenes no brinda ningún aporte al caso.

Los exámenes auxiliares proporcionan hemograma con leucocitos: 10 650/mm³, plaquetas: 321 000/mm³, hemoglobina: 6,9 g/dl, volumen corpuscular medio: 87,4 fL, hemoglobina corpuscular media: 29,9 pg. Los exámenes bioquímicos, bilirrubina total: 0,40 mg/dl, bilirrubina directa: 0,10 mg/dl, creatinina: 0,58 mg/dl, urea: 40 mg/dl, deshidrogenasa láctica: 233 UI/L, proteína C reactiva: 2,7, ferritina: 116 mg/dl, dímero D: 1,02 µg/ml, ELISA-VIH I-II: no reactivo, prueba ARN para SARS-CoV-2 en muestra respiratoria por RT-PCR en tiempo real: negativo, prueba rápida antigénica COVID-19: no reactiva, baciloscopia directa para *Mycobacterium tuberculosis* en orina, heces y esputo: negativos. Radiografía de tórax posteroanterior: patrón alveolointerstitial periférico a predominio bibasal; radiografía de tórax (Figura 1), tomografía espiral multicorte con contraste de tórax: áreas de vidrio delustrado periférico respetando área central (Figura 2); tomografía espiral multicorte con contraste de región glútea (Figura 3): nódulos granulomatosos a cuerpo extraño asociados a signos inflamatorios en plano graso subcutáneo de la región glútea y muslos proximales derecho e izquierdo. Recibió oxacilina y clindamicina endovenosas por sospecha de infección de partes blandas en lugar de inyección, anticoagulación terapéutica por sospecha de tromboembolismo, corticoterapia durante 9 días y soporte oxigenatorio. La evolución fue favorable, por lo que fue dado de alta después de 10 días.

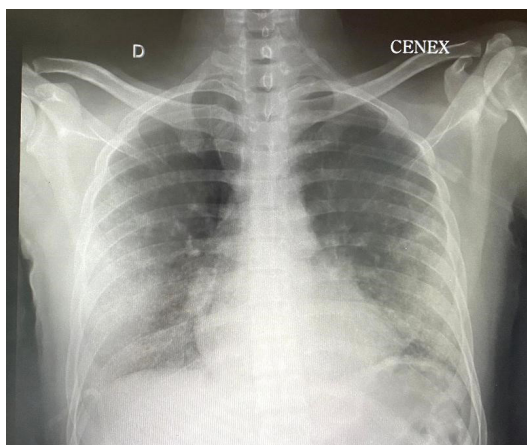
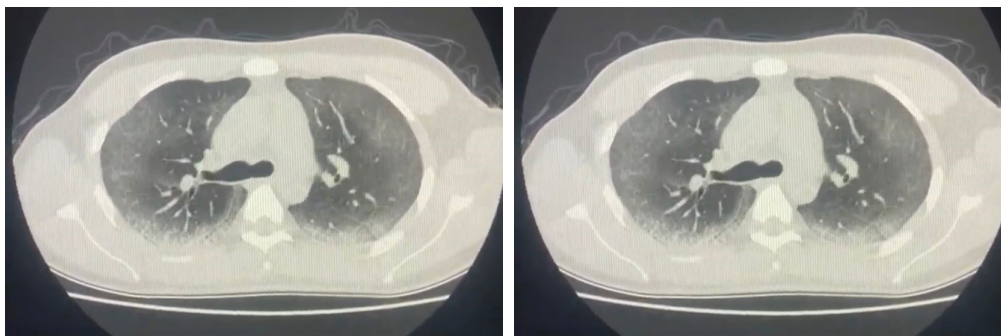
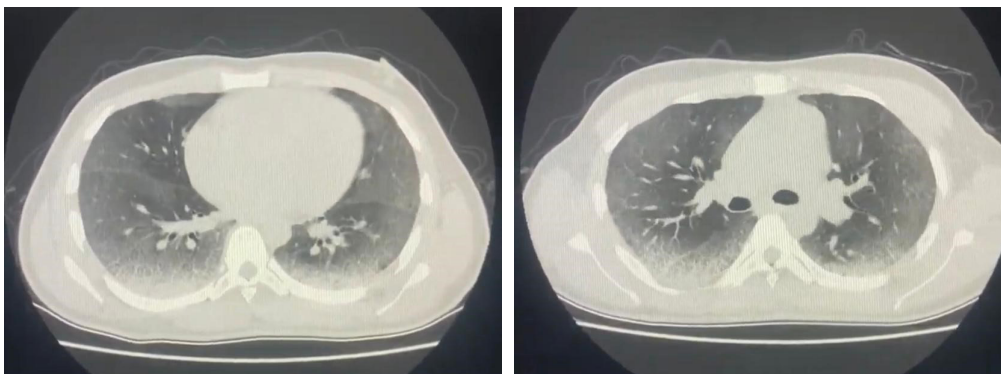


Figura 1. Radiografía de tórax, radiopacidades difusas a predominio de región subpleural

Compromiso del parénquima pulmonar secundaria a la inyección
subcutánea de geles de silicona: reporte de caso.



Áreas de vidrio delustrado organizadas de manera periférica que respetan región central.



Áreas de empedrado en región posterobasal.

Figura 2. Tomografía espiral multicorte de tórax

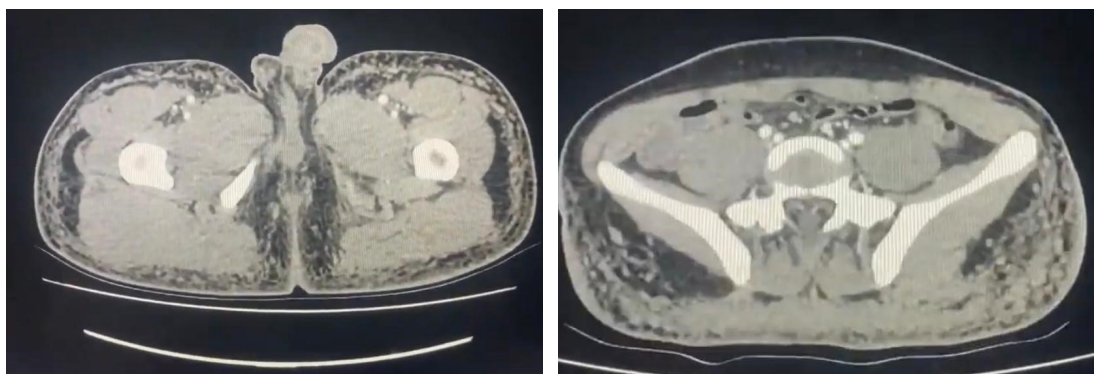


Figura 3. Tomografía espiral multicorte con contraste de región glútea: nódulos granulomatosos a cuerpo extraño asociados a signos inflamatorios en plano graso subcutáneo de la región glútea (Figura 3-B) y muslos proximales derecho e izquierdo (Figura 3-A).

DISCUSIÓN

Las siliconas son un grupo de polímeros de polidimetilsiloxano ampliamente usados en cirugía estética y reconstructiva por su supuesta estabilidad física y falta de inmunogenicidad. Sin embargo, estos compuestos no son inertes, y numerosas complicaciones locales y sistémicas se han asociado a su uso ⁽⁵⁾. Existen diversas sustancias prohibidas, como aceites industriales, silicona líquida, metacrilato, colágeno, parafina, que son inoculadas con fines estéticos por personal no autorizado, las cuales producen complicaciones sistémicas, como las respiratorias, que en algunos casos llegan a ser fatales. El uso de estas sustancias prohibidas constituye un problema particularmente grave en los países subdesarrollados donde, a pesar de ser ilegal, se ofrece este servicio a pacientes que no pueden acceder a la cirugía estética convencional; la mayoría de los informes provienen de países de Asia y América del Sur y las víctimas son en su mayoría mujeres y transgéneros ⁽⁶⁾.

Las áreas del cuerpo donde los materiales desconocidos se inyectan con mayor frecuencia son glúteos (8-72 %) y senos (12-16 %). Esto provoca complicaciones locales como úlceras, livedo reticularis, nódulos, etc. ⁽⁶⁾. Así mismo, se han reportado reacciones sistémicas secundarias, tales como alteraciones hepáticas a largo plazo, enfermedades pulmonares y renales originadas por procesos autoinmunes y reacciones granulomatosas ⁽³⁾. No existe una teoría establecida para explicar el compromiso pulmonar luego de la inyección subcutánea de geles de silicona. Una primera hipótesis es la del embolismo que puede ocurrir de numerosas formas, pero, en casos de inyección ilegal, puede estar relacionado con la alta presión necesaria para la administración de grandes dosis, masaje local, un efecto de migración, o inyección accidental en la circulación venosa ⁽⁷⁾; la distribución a través del sistema linfático es planteada por la observación de granulomas de silicona en los nódulos linfáticos ⁽⁸⁾. Una segunda hipótesis postula que la inyección de silicona provoca derrames de silicona líquida en el espacio alveolar después de la embolización pulmonar, lo que ocasiona una neumonitis aguda, caracterizada por la ingestión de silicona por parte de los linfocitos, macrófagos, neutrófilos, y a esto se suma la hemorragia alveolar con edema alveolar ⁽⁷⁾.

No existe un protocolo estandarizado para el diagnóstico, lo que nos orienta es el antecedente de inyección de esta sustancia y la evidencia en el lavado broncoalveolar de un aumento en el número de macrófagos alveolares, neutrófilos y eosinófilos, en donde a su vez pueden identificarse las vacuolas lipídicas que contienen silicona ⁽⁴⁾. La presencia de glóbulos de silicona embolizados dentro del capilar pulmonar es patognomónica para neumonitis por inyección de silicona líquida ⁽⁹⁾.

De acuerdo con la literatura, las edades de los casos varían entre los 20 a 55 años, y se presentan con mayor frecuencia en el sexo femenino; en menor cuantía, en los varones transexuales. Respecto a la clínica de presentación, va desde dificultad respiratoria, dolor torácico de tipo punzante u opresivo, fiebre, tos seca ^(1,5,7-10,11,12,13) y hemoptisis ⁽¹⁴⁾; así mismo, la presentación puede ser aguda, dentro de las primeras 24 horas tras la inyección, y latente, en donde se reportan casos de hasta 13 meses. La cantidad de geles de silicona inyectada repercute en el inicio de los síntomas, y se describe que desde 100 ml de inóculo a más puede presentarse en forma aguda ⁽⁴⁾. Al ingreso, se han reportado distintos grados de hipoxemia en los análisis de gases arteriales ^(1,4,7,15). Las imágenes encontradas en las radiografías de tórax al ingreso van desde una radiografía normal ⁽²⁾, un patrón alveolar difuso ^(13,15), reticular difuso bilateral ^(4,8,9), alveolar difuso bibasal y periférico ^(1,3), este último presente en nuestro caso; las tomografías de tórax computarizadas, de acuerdo con los informes, mostraron al ingreso áreas de consolidación a predominio bibasal ^(9,15), en parches y áreas en vidrio deslustrado periférico ^(3,4,8,13), algunos con broncograma aéreo (1y) de nódulos pulmonares no clasificados; la predominancia del compromiso periférico en vidrio deslustrado respetando el área central presente en nuestro caso, que según Soeroso cataloga como muy "sugerente de inyección de silicona líquida". Asimismo, se planteó la sospecha de tromboembolismo pulmonar; sin embargo, fue descartado dada la probabilidad clínica baja luego de aplicar la regla de predicción clínica de Geneva y el score de Wells, por lo que no se justificó realizar otro examen diagnóstico más específico.

El manejo de esta patología no está estandarizado, quizás por ser poco frecuente. En la mayoría de los casos, los corticoides fueron administrados, aunque ningún estudio ha investigado si realmente contribuyen a la mejoría clínica ^(9,15); en nuestro caso se administraron corticoides, oxígeno suplementario y medidas de soporte, y se reportó una mejoría clínica a los 10 días.

En conclusión, podemos decir que en el presente caso la relación que existe entre la inoculación del agente en un paciente previamente joven, sano, sin ninguna comorbilidad, con la posterior aparición de los síntomas dentro de las primeras 24 horas, así como la evidencia clínica y tomográfica con signos catalogados por algunos autores como muy sugerentes es lo que nos dio el diagnóstico de esta rara presentación; además de ello, el manejo con corticoides sistémicos hizo que este cuadro se resolviera, por lo cual el paciente fue dado de alta.

Contribuciones de los autores: RSVF participó en la recopilación del caso, y EVPO, YLR, SAVF Y RSVF colaboraron con la elaboración del texto.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pastor E, Andreu AL, Chiner E. Neumonitis aguda y síndrome de distrés respiratorio del adulto tras inyección subcutánea de silicona líquida. Arch Bronconeumol. 2005;41(12):702-3.
2. Bartsch S, Wu JK. Silicon emboli syndrome: A Sequela of clandestine liquid silicone injections. A case report and review of the literature. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010;63:e1-3.
3. Bejarano A, Bautista DF, Sua LF, Pérez B, Lores J, Aguirre M, et al. Acute pneumonitis and diffuse alveolar hemorrhage secondary to silicone embolism: A case report. Medicine (Baltimore) 2020;99(24):e20578.
4. Gutiérrez RA, Flores LA, Martínez DA, Toledo HM, Gaxiola MO, Mejía ME. Neumonitis aguda secundaria a la inyección subcutánea de biopolímero líquido. Neumol Cir Torax. 2011;70(3):199-202.
5. García MJ, López G, Ruiz E. Subacute Silicone Pneumonitis After Silent Rupture of Breast Implant. Arch Bronconeumol. 2016;52(7):397-8.
6. Montealegre G, Uribe R, Martínez-Ceballos MA, Rojas A. ASIA syndrome symptoms induced by gluteal biopolymer injections: Case-series and narrative review. Toxicol Rep. 2021;8:303-14.
7. Parikh R, Karim K, Parikh N, Han P, Daoko J, Shamoone FE. Case Report and Literature Review: Acute Pneumonitis and Alveolar Hemorrhage after Subcutaneous Injection of Liquid Silicone. Ann Clin Lab Sci. 2008;38(4):380-5.
8. Paredes S, Gonzalez FJ, Suarez J, Moldes M, Abdulkader I, Valdes L. Pneumonitis caused by silicone gel following breast implant rupture. Ir J Med Sci. 2010;179(1):141-5.
9. Abtahi-Naeini B, Faghihi G, Shahmoradi Z, Saffaei A. Filler migration and extensive lesions after lip augmentation: Adverse effects of polydimethylsiloxane filler. J Cosmet Dermatol. 2018;17(6):996-9.
10. Blanco J, Gaines S, Arshad J, Sheele JM. Silicone pneumonitis, diffuse alveolar hemorrhage and acute respiratory distress syndrome from gluteal silicone injections. Am J Emerg Med. 2018;36(12):2340.e3-4.
11. Eckle VS, Lambiris N, Grund D, Vogtmann M, Ruwwe-Glösenkamp C, Uhrig A, et al. Acute Respiratory Failure after Silicone Injection. Pneumologie. 2019;73(10):582-5.
12. Ng BH, Wan WR, Nik NN, Abdul MF, Yu-Lin AB, Soo CI. Silicone pneumonitis after gluteal filler: a case report and literature review. Respirol Case Rep. 2020;8(3):e00538.
13. Bonferraro PP, Sallam D, Verga M, Righi B, Mevio G, Codazzi D, et al. A Rare Case of Pulmonary Restrictive Syndrome after Liquid Silicone Injection: The Role of the Plastic Surgeon. Indian J Plast Surg. 2021;54(1):90-3.
14. Soeroso NN, Rhinsilva E, Soeroso L. Acute pneumonitis following breast silicone liquid injection. Respirol Case Rep. 2018;6(6):e00335.
15. Gopie P, Sakhamuri S, Sharma A, Solomon S, Teelucksingh S. Acute pneumonitis secondary to subcutaneous silicone injection. Int J Gen Med. 2011;4:477-9.

Correspondencia:

Enver Vantroi Palacios Ordoñez

Dirección: Av. Miguel Iglesias 968, San Juan de Miraflores.
Lima, Perú.

Teléfono: +51 991157267

Correo electrónico: envervan33@hotmail.com

Recibido: 09 de setiembre de 2022
Evaluado: 10 de noviembre de 2022
Aprobado: 22 de noviembre de 2022

© La revista. Publicado por la 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

Renzo Steffano Valle Farfán

 <https://orcid.org/0000-0001-7065-3646>

Enver Vantroi Palacios Ordoñez

 <https://orcid.org/0000-0002-0832-8751>

Ysabel Lozano Rodas

 <https://orcid.org/0000-0002-9723-975X>

Stefano Alessandro Valle Farfán

 <https://orcid.org/0000-0002-3012-5168>

Cáncer de mama y mutación del gen ataxia telangiectasia: reporte de caso

Oscar Alejandro Bonilla Sepúlveda* ^{1,2,a}

RESUMEN

Entre las mujeres, el cáncer de mama es el más frecuente en el mundo, con el 25,7 %, lo cual hace que sea un tema de interés en salud pública. El cáncer de mama es una enfermedad genética compleja, heterogénea y, en la gran mayoría de los casos, de etiología desconocida. Alrededor del 7 % de los casos de cáncer de mama en la población general presentan alteraciones en un gen de susceptibilidad de herencia mendeliana. La mutación del gen de ataxia telangiectasia (ATM) se encuentra en menos del 1 % de la población general, y los estudios de asociación con controles han demostrado que estos alelos se caracterizan por conferir un riesgo moderado (RR: 2-4) de padecer cáncer hereditario. Las mutaciones en ATM cosegregan de manera incompleta la enfermedad, y se estima que un 15 % de las portadoras de mutación en este gen desarrollarán el cáncer. La penetrancia incompleta de ATM, y otros genes de riesgo moderado, apoya que estos actúen siguiendo un modelo poligénico de susceptibilidad al cáncer. Se reporta el caso de una mujer de 35 años, con diagnóstico de carcinoma de mama bilateral metacrónico estadio clínico IIIB cT4b N1 M0 mama izquierda y estadio clínico I cT1c N0 mama derecha, con subtipo intrínseco luminal B y sobreexpresión HER2, y con la variante patogénica del gen ATM c.7913 G>A, p. Trp2638*. La paciente fue tratada con quimioterapia neoadyuvante, seguida de mastectomía, ganglio centinela y radioterapia. El objetivo es describir las características clínico-patológicas y la asociación del cáncer de mama con mutaciones de genes de riesgo moderado.

Palabras clave: Neoplasias de la Mama; Mutación; Genes; Ataxia Telangiectasia (Fuente: DeCS BIREME).

Breast cancer and mutation in the ataxia telangiectasia mutated gene: a case report

ABSTRACT

Among women, breast cancer is the most common cancer in the world, accounting for 25.7 % of all cancers and thus making it a topic of interest in public health. Breast cancer is a complex, heterogeneous genetic disease and, in the vast majority of cases, of unknown etiology. Around 7 % of breast cancer cases in the general population present a susceptibility gene mutation of Mendelian inheritance. The ataxia telangiectasia mutated (ATM) gene mutation is found in less than 1 % of the general population, and association studies conducted with controls have shown that these alleles are characterized by a moderate risk (RR: 2 - 4) for hereditary cancer. Mutations in ATM incompletely cosegregate the disease, with an estimated 15 % of mutation carriers in this gene developing cancer. The incomplete penetrance of ATM, as well as other moderate-risk genes, supports that they follow a polygenic model of cancer susceptibility. We report the case of a 35-year-old woman diagnosed with metachronous bilateral breast carcinoma—T4b N1 M0 stage IIIB left breast and T1c N0 stage I right breast, intrinsic luminal B subtype, HER2 overexpression and pathogenic variant of ATM gene c.7913 G>A, p. Trp2638*—who was treated with neoadjuvant chemotherapy, followed by mastectomy, sentinel node biopsy and radiotherapy. The objective of this case report is to describe the clinicopathological characteristics of breast cancer and its association with moderate-risk gene mutations.

Keywords: Breast Neoplasms; Mutation; Genes; Ataxia Telangiectasia (Source: MeSH NLM).

1 Clínica Medellín, Grupo de Investigación en Cáncer IDC. Medellín, Colombia.

*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

Según el Global Cancer Observatory (Globocan) ⁽¹⁾, en el año 2020 se presentaron 18 094 716 casos nuevos de cáncer. Esta enfermedad sigue siendo la segunda causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares. A nivel mundial, de todos los tipos de cáncer, el más común es el cáncer de mama (25,7 %), y la principal causa de muerte (14 %) por cáncer entre las mujeres, lo que ocasiona 684 996 decesos al año ⁽²⁾.

El cáncer de mama es una enfermedad genética compleja y heterogénea, que en la gran mayoría de los casos es de etiología desconocida, y tiene una predisposición hereditaria en alrededor del 5-10 %. Es causada por mutaciones germinales en genes de susceptibilidad al desarrollo del cáncer, como BRCA1 y BRCA2, los cuales son responsables del 30-50 % de los casos hereditarios de cáncer de mama y ovario. Por otro lado, el 15-20 % del total presenta agregaciones familiares con un patrón de herencia menos evidente ⁽³⁾.

La predisposición al cáncer de mama tiene alta heterogeneidad genética en la línea germinal, los genes de susceptibilidad al cáncer de mama se pueden clasificar en tres grupos de acuerdo con su prevalencia en la población y los riesgos que confieren ⁽⁴⁾:

1. Genes de baja frecuencia y alto riesgo: Identificados mediante análisis de ligamiento y clonación posicional, entre los cuales se incluyen BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, LKB1/STK11, CDH1, RAD51C, que se han encontrado en familias con múltiples casos de cáncer de mama. La frecuencia de las

mutaciones en estos genes es muy baja en la población general (frecuencia de portadores $\leq 0,1$ %), sin embargo, cuando estos se encuentran presentes el riesgo que confieren de padecer cáncer es elevado ($RR > 10$), lo que da lugar a patrones de herencia de carácter autosómico dominante. A nivel global, suponen aproximadamente el 20-25 % del componente genético del riesgo de cáncer de mama.

2. Genes de baja frecuencia y moderado riesgo: Destacan los genes ATM, CHEK2, PALB2 y BRIP1, que se han identificado mediante estudios de genes candidatos por su interacción con BRCA1 y BRCA2 o por su participación en las mismas vías de reparación del ADN. Estudios de asociación, que comparan casos de cáncer de mama familiar con controles, han demostrado que estos alelos se caracterizan por ser poco frecuentes (frecuencia de portadores ≤ 1 %) y conferir riesgo moderado de padecer la enfermedad ($RR: 2-4$) ⁽⁵⁾.

3. Genes de elevada frecuencia y bajo riesgo: Esta categoría se ha identificado a través de estudios genómicos de asociación (GWAS: *genome-wide association scans*) de cientos de miles de polimorfismos de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés) en extensas series de miles de casos de cáncer de mama y controles. Existen cerca de 22 genes cuyas variantes son frecuentes en la población general (frecuencia de portadores hasta el 50 %) y confieren bajo riesgo ($RR < 1,25$ en heterocigosis y $RR < 1,65$ en homocigosis), el cual es acumulativo cuando se combina con otros genes, por lo que se habla de un modelo poligénico de susceptibilidad al cáncer ⁽⁶⁾. Se ha estimado que está asociado con la etiología del 8 % del cáncer hereditario en la población general ⁽⁷⁾ (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los genes de susceptibilidad al cáncer de mama

	Baja frecuencia y alto riesgo	Baja frecuencia y moderado riesgo	Elevada frecuencia y bajo riesgo
Genes	BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, RAD51C, LKB1/STK11, CDH1	ATM, CHEK2, PALB2, BRIP1	CASP8, FGFR, 8q24, 21q21
Frecuencia poblacional	Rara (<0,1 %)	Rara (<1 %)	Común (>10 %)
Riesgo relativo (RR)	>10	2-4	<1,25 en heterocigosis <1,65 en homocigosis
Riesgo atribuible poblacional	Pequeño	Pequeño	Elevado
Estrategia de identificación	Análisis de ligamiento y clonación posicional	Estudio de genes candidatos	Estudios casos-contrroles, estudios pangenómicos
% explicable de cáncer hereditario	20-25 %	2-5 %	5-8 %

Adaptado de Stratton *et al.* ⁽⁴⁾.

El objetivo consiste en elaborar el primer reporte de mutación patogénica germinal en el gen ATM asociado a cáncer de mama de una paciente atendida en Medellín, Colombia.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 35 años, ama de casa, residente en Yarumal, Antioquia. Funcionalidad clínica ECOG 0, sin historia familiar de cáncer, con antecedente patológico del año 2017 de carcinoma ductal infiltrante, tipo no especial (NOS), grado histológico 2 (GH), clasificada según TNM en estadio IIIB (T4b N1 M0), la expresión de receptores para estrógenos y progesterona fue positiva, HER2 3+ y Ki67 5 %, con un subtipo intrínseco luminal B HER2+. Se realizó el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante con doxorubicina junto con ciclofosfamida por 4 ciclos cada 21 días, y paclitaxel junto con trastuzumab por 12 ciclos cada 7 días, posteriormente, fue sometida a una mastectomía radical izquierda con linfadenectomía axilar ipsilateral. El estudio patológico del espécimen mostró una

respuesta patológica completa (ypT0 ypN0). A continuación, se administró radioterapia con dosis total acumulada de 50 Gy, hasta completar un año de trastuzumab adyuvante, asimismo, recibió tamoxifeno por 10 años.

En el seguimiento por mastología durante el año 2020 presentó una ecografía de mama con reporte BIRADS 4C en la mama derecha por nódulos irregulares: 1) 13 mm en eje 6h, 2) 6 mm en eje 12h, 3) 7 mm en eje 9h, 4) 7 mm en eje 12h, todos sospechosos, por lo que se tomó biopsia con reporte de neoplasia tipo carcinoma ductal infiltrante multicéntrico, NOS, GH 2, clasificada como estadio I (cT1c N0). La inmunohistoquímica mostró receptores estrógenos y progesterona del 100 %, HER2 3+ y Ki67, 5 %, de acuerdo con un subtipo intrínseco luminal B HER+ (Figura 1).

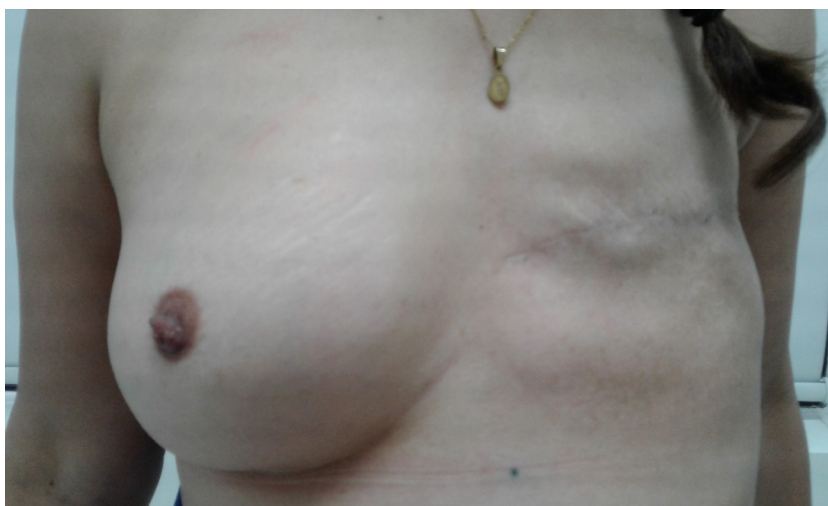


Figura 1. Inspección clínica de mama

Se enviaron estudios de estadificación con tomografías de tórax, abdomen completo y gammagrafía ósea sin compromiso metastásico, por lo cual oncología sugirió el inicio del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante con docetaxel, ciclofosfamida y trastuzumab durante 6 ciclos. Al finalizar la paciente presentó ciclos menstruales irregulares. Los estudios de la función ovárica FSH 18 mUI/ml, LH 24 mUI/ml y estradiol 822 pg/ml, que corresponden a funcionalidad ovárica con nivel de premenopáusica, y ecografía transvaginal con endometrio de 3 mm. Es llevada a cirugía para una mastectomía radical derecha y biopsia de ganglio centinela por congelación. El estudio de patología del espécimen describe neoplasia

multifocal residual de 3 y 1,5 cm, respectivamente, celularidad 35 %, márgenes negativos; los resultados de la biopsia de ganglio centinela fueron negativos. Se indicó tratamiento adyuvante con trastuzumab por un año. El estudio molecular para cáncer de mama hereditario y valoración por genética reportó una mutación patogénica del gen ATM c.7913G>A, p.Trp2638* heterocigoto, verificada en base de datos ClinVar (Figura 2), lo que le confiere una susceptibilidad a cáncer hereditario de mama y páncreas en portadoras de variantes heterocigotos. Actualmente, la paciente se encuentra en seguimiento y no ha presentado recaída local o sistémica.



Figura 2. Ubicación en el genoma ATM, 11q22.3⁽⁸⁾.

DISCUSIÓN

El gen ATM (ataxia telangiectasia) codifica una proteína con funciones nucleares, donde desarrolla funciones en el ciclo celular, ayuda al reconocimiento del sitio de ruptura de doble hélice por sustancias químicas tóxicas o radiación, asimismo, mediante la activación de enzimas que fijan las hebras rotas, coordina la reparación del ADN⁽⁹⁾.

Las mutaciones bialélicas en el gen ATM se han asociado con ataxia telangiectasia (AT), que se caracteriza por una sensibilidad severa contra la radiación ionizante y un mayor riesgo de leucemia y linfoma, así como otros tipos de cáncer⁽⁹⁾.

El gen ATM (ataxia telangiectasia mutado) puede aumentar el riesgo de cáncer de mama. En un metaanálisis se estimó un riesgo relativo de 2,8 (90 % IC, 2,2-3,7, $p > 0,001$)⁽¹⁰⁾. Otros análisis muestran un 1 % de mutaciones en mujeres con cáncer de mama⁽¹¹⁾. Asimismo, un estudio holandés de mujeres con cáncer de mama a edad temprana muestra una detección del 8,5 % de detección de mutaciones del gen ATM⁽¹²⁾.

En un análisis retrospectivo de 337 mujeres que cumplían los criterios de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para el estudio de los genes BRCA1/2, en las que no se detectaron mutaciones en ambos genes, se utilizó un panel multigénico y se detectaron mutaciones en 25 de ellas (7,4 %). Las más frecuentes fueron en PALB2 (23 %), CHEK2 (15 %) y ATM (15 %)⁽¹³⁾. La mutación detectada en la paciente corresponde c.7913G>A, p. Trp2638* heterocigoto, corresponde a una variante sin sentido que introduce un codón de parada en el codón 2638 del exón 53 del gen ATM, lo que genera un truncamiento prematuro de la proteína⁽⁸⁾.

Las mutaciones que alteran la función proteica de ATM, especialmente mutaciones sin sentido o de *splicing*, se han asociado a riesgo de cáncer hereditario; sin embargo, las mutaciones con cambio de sentido no truncan la proteína ATM, pero sí aumentan el riesgo de padecer la enfermedad⁽¹⁴⁾.

Fletcher et al.⁽¹⁴⁾ demostraron, en un estudio con más de

26 000 casos, que el efecto combinado de mutaciones con cambio de sentido en ATM se asocia con el aumento del riesgo de cáncer y explica el 0,03 % de los casos de cáncer de mama hereditario. En el estudio de Renwick et al.⁽¹⁵⁾ encontraron que las mutaciones con cambio de sentido en ATM confieren un RR 2,37 para cáncer de mama.

Las mutaciones en ATM cosegregan de manera incompleta la enfermedad, y se estima que solo un 15 % de las portadoras de mutación en este gen desarrollarán la enfermedad. La penetrancia incompleta de ATM, y otros genes de moderado riesgo, favorece que estos actúen siguiendo un modelo poligénico de susceptibilidad al cáncer⁽¹⁶⁾. Según la base de datos de genética en PubMed (ClinVar), para el gen ATM se han descrito 1 750 mutaciones patogénicas, 751 probablemente patogénicas, mientras que se describen 5 985 reportes de significado incierto⁽⁸⁾.

Las mutaciones en ATM pueden condicionar la respuesta a la radiación, generando radiosensibilidad. En estudios “in vitro” se ha evidenciado que los portadores heterocigotos de mutación en ATM presentan sensibilidad intermedia a las radiaciones ionizantes, pero se desconoce si también presentan exceso de radiosensibilidad clínicamente relevante desde el punto de vista terapéutico⁽¹⁷⁾.

Un estudio multicéntrico de casos-controles de base poblacional, en el que se siguieron más de 50 000 mujeres afectas de cáncer de mama unilateral, indica que las portadoras de variantes con cambio de sentido deletéreas en ATM que fueron expuestas a radioterapia adyuvante presentaban mayor riesgo de padecer cáncer de mama contralateral que las no expuestas, también portadoras (RR 5,8 para dosis >1 Gy) y/o expuestas a radiación, pero no portadoras de mutación en ATM (RR 3,3 para dosis >1Gy)⁽¹⁸⁾.

En relación con el tratamiento sistémico se ha sugerido que el tratamiento *in vitro* con inhibidores de PARP-1 en células tumorales linfoides con mutación en ATM causa la muerte selectiva mediante letalidad sintética entre el gen PARP-1 y ATM⁽¹⁹⁾.

En conclusión, el cáncer de mama es una enfermedad genética compleja y heterogénea. La mutación germinal

heterocigota del gen ATM se presenta con una baja frecuencia en la población general y representa un riesgo moderado de cáncer de mama en pacientes con factores clinicopatológicos que sugieran rasgos heredofamiliares, donde se requiere un panel multigénico para cáncer hereditario teniendo en cuenta el modelo poligénico de susceptibilidad al cáncer.

Contribución de los autores: El autor realizó la recolección, análisis y redacción del presente artículo.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por el autor.

Conflicto de interés: El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
- World Health Organization. Breast cancer [Internet]. Geneva: WHO. 2021 [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
- Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of Breast Cancer Cases in the United States Explained by Well-Established Risk Factors. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(22):1681-5.
- Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet*. 2008;40(1):17-22.
- Hollestelle A, Wasielewski M, Martens JW, Schutte M. Discovering moderate-risk breast cancer susceptibility genes. *Curr Opin Genet Dev*. 2010;20(3):268-76.
- Pharoah PDP, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BAJ. Polygenes, Risk Prediction, and Targeted Prevention of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2796-803.
- Ghoussaini M, Fletcher O, Michailidou K, Turnbull C, Schmidt MK, Dicks E, et al. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet*. 2012;44(3):312-8.
- ClinVar. VCV000141233.32 [Internet]. National Library of Medicine. 2023 [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/141233/?q=ATM\[gene\]+AND+c.7913G%3EA\[varname\]&m=NM_000051.4\(ATM\):c.7913G%3EA%20\(p.Trp2638Ter\)#id_third](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/141233/?q=ATM[gene]+AND+c.7913G%3EA[varname]&m=NM_000051.4(ATM):c.7913G%3EA%20(p.Trp2638Ter)#id_third).
- Gatti R, Perlman S. Ataxia-Telangiectasia. En: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
- Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2243-57.
- Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1460-68.
- Broeks A, Urbanus JH, Floore AN, Dahler EC, Klijn JG, Rutgers EJ, et al. ATM-Heterozygous Germline Mutations Contribute to Breast Cancer-Susceptibility. *Am J Hum Genet*. 2000;66(2):494-500.
- Kapoor NS, Curcio LD, Blakemore CA, Bremner AK, McFarland RE, West JG, et al. Multigene Panel Testing Detects Equal Rates of Pathogenic BRCA1/2 Mutations and has a Higher Diagnostic Yield Compared to Limited BRCA1/2 Analysis Alone in Patients at Risk for Hereditary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3282-88.
- Fletcher O, Johnson N, dos Santos Silva I, Orr N, Ashworth A, Nevanlinna H, et al. Missense variants in ATM in 26,101 breast cancer cases and 29,842 controls. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2010;19(9):2143-51.
- Goldgar DE, Healey S, Dowty JG, Da Silva L, Chen X, Spurdle AB, et al. Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13(4):R73.
- Ahmed M, Rahman N. ATM and breast cancer susceptibility. *Oncogene*. 2006;25(43):5906-11.
- Gutiérrez-Enríquez S, Fernet M, Dörk T, Bremer M, Lauge A, Stoppa-Lyonnet D, et al. Functional consequences of ATM sequence variants for chromosomal radiosensitivity. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004;40(2):109-19.
- Bernstein JL, Haile RW, Stovall M, Boice JD Jr, Shore RE, Langholz B, et al. Radiation Exposure, the ATM Gene, and Contralateral Breast Cancer in the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(7):475-83.
- Weston VJ, Oldreive CE, Skowronska A, Oscier DG, Pratt G, Dyer MJS, et al. The PARP inhibitor olaparib induces significant killing of ATM-deficient lymphoid tumor cells in vitro and in vivo. *Blood*. 2010;116(22):4578-87.

Correspondencia:

Oscar Alejandro Bonilla Sepúlveda

Dirección: Calle 2 sur # 46-116. Medellín, Colombia.

Teléfono: 3235100605

Correo electrónico: oscaralejandrobbonilla@gmail.com

Recibido: 22 de agosto de 2022
Evaluado: 28 de septiembre de 2022
Aprobado: 14 de diciembre de 2022

© La revista. Publicado por la 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

Oscar Alejandro Bonilla Sepúlveda  <https://orcid.org/0000-0001-9485-7483>

El factor de transcripción nuclear NF-κB en cáncer

Franklin Aldecoa Bedoya* 1,2,3,a,b,c

RESUMEN

El factor nuclear κB (NF-κB) es una familia de factores de transcripción sumamente importantes que regulan una gran variedad de genes en diferentes procesos de las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Esta familia está compuesta por cinco miembros relacionados estructuralmente, y pueden inducir la transcripción de genes diana al unirse a segmentos específicos de ácido desoxirribonucleico (ADN). Las proteínas NF-κB son usualmente secuestradas en el citoplasma por una familia de proteínas inhibitorias, sin embargo, diversas vías de señalización oncogénica pueden activarla y desencadenar fenotipos malignos en las células correspondientes. El objetivo principal de esta revisión es comprender los mecanismos de regulación del factor de transcripción NF-κB, su patogénesis y sus posibles blancos terapéuticos en cáncer. Se consultaron diferentes bases de datos que incluyeron PubMed, Scopus y SciELO, desde el año 2000 hasta diciembre del año 2022; se buscaron las referencias bibliográficas en relación con las palabras clave asociadas al factor NF-κB y cáncer, para finalmente desarrollar la revisión. El factor nuclear de transcripción NF-κB es importante en muchas vías de señalización celular, participa en diversos procesos biológicos y sus alteraciones están asociadas a trastornos inmunitarios y cáncer, entre otras patologías. NF-κB se expresa en todos los tipos de células y tejidos, de tal forma que muchas mutaciones oncogénicas contribuyen a la activación de NF-κB en las células tumorales, y son nuevas rutas de investigación terapéuticas para el cáncer. Existen dos vías de señalización diferentes de NF-κB, denominadas vía canónica y la vía alternativa (no canónica), con distintos mecanismos de activación. Los mecanismos oncogénicos en las que participa el factor NF-κB incluyen inflamación crónica, proliferación, apoptosis, angiogénesis, acción sobre células madre del cáncer, metástasis, regulación metabólica y otros mecanismos asociados. En conclusión, existen aún muchas incógnitas sobre los mecanismos y funciones de NF-κB en el contexto celular; el bloqueo completo del factor NF-κB no parece ser una estrategia factible para el tratamiento del cáncer en el momento actual por la diversidad de acciones fisiológicas importantes que se alteran ante su bloqueo. Futuras investigaciones del factor nuclear NF-κB deberían centrarse en la inhibición de la actividad promotora del cáncer, evitando afectar sus funciones fisiológicas normales.

Palabras clave: FN-kappa B; Neoplasias; Metástasis de la Neoplasia (Fuente: DeCS BIREME).

NF-κB transcription factor in cancer

ABSTRACT

The nuclear factor kappa B (NF-κB) family of transcription factors, which regulates a large range of genes in various immunological and inflammatory response pathways, is of utmost importance. This family consists of five structurally similar members that can activate target genes by attaching to particular regions of deoxyribonucleic acid (DNA). A class of inhibitory proteins usually keep NF-κB proteins in the cytoplasm; however, different oncogenic signaling pathways can activate them and cause malignant phenotypes in the appropriate cells. The main goal of this review article is to understand the regulatory mechanisms of NF-κB transcription factor, its pathogenesis and its potential cancer therapies. From the year 2000 to December 2022, several databases, including PubMed, Scopus and SciELO, were consulted. Finally, the review was developed by searching bibliographic references looking for the keywords related to NF-κB and cancer. The NF-κB transcription factor plays a key role in numerous cell signaling pathways, is involved in a number of biological functions, and its mutations have been linked to cancer and immunological disorders, among other pathologies. Since NF-κB is expressed in all cell types and tissues, many oncogenic mutations can activate NF-κB in tumor cells, opening

1 Clínica Internacional San Borja. Lima, Perú.

2 Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú.

3 Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

a Médico oncólogo.

b Profesor a tiempo parcial.

c Doctor en Medicina.

*Autor corresponsal.

up new research possibilities for the treatment of cancer. The canonical pathway and the alternative (non-canonical) pathway are two distinct NF- κ B signaling pathways with various activation methods. NF- κ B is involved in a variety of oncogenic pathways, including chronic inflammation, proliferation, apoptosis, angiogenesis, effect on cancer stem cells, metastasis, metabolic control and other related mechanisms. In conclusion, there are still many unanswered questions regarding the mechanisms and functions of NF- κ B in the cellular context. A complete blockade of NF- κ B does not appear to be a feasible strategy for the treatment of cancer at this time due to the variety of significant physiological actions that are altered by its blockade. Future research on NF- κ B should focus on preventing cancer promotion while preserving the body's natural physiological processes.

Keywords: NF-kappa B; Neoplasms; Neoplasm Metastasis (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Los factores de transcripción son proteínas celulares especializadas que se unen a secuencias promotoras del gen para regular su expresión genética. Estos factores están influenciados por diversos factores epigenéticos, reguladores de genes y los cofactores moleculares. Los factores de transcripción regulan cientos de genes que están relacionados con el desarrollo del organismo y tienen vastas redes con un gran número de componentes ⁽¹⁾. El factor nuclear del potenciador del gen de la cadena ligera kappa en células B activadas (NF- κ B) es uno de los factores de transcripción nuclear con una amplia gama de funciones biológicas, el cual existe en casi todos los tipos de células de mamíferos. Fue descubierto por Sen y Baltimore en 1986 cuando estudiaban los factores de transcripción asociados a los genes de las inmunoglobulinas en las células B1, de allí surgió su denominación actual ⁽²⁾. Desde entonces, los estudios de investigación se enfocaron en las funciones críticas de NF- κ B en diversos procesos biológicos, incluidos proliferación celular, metástasis, respuesta al daño del ADN, apoptosis y respuesta inmunitaria a través de sus vastos genes diana ⁽³⁾. El factor NF- κ B está estrechamente relacionado con alteraciones celulares asociadas a la inmunidad y el cáncer ⁽⁴⁾. El factor NF- κ B es importante en muchas de las vías de señalización celular y está ampliamente involucrado en la génesis, desarrollo y progresión del cáncer ⁽⁵⁾. Por tanto, el objetivo principal de esta revisión es comprender los mecanismos de regulación del factor de transcripción NF- κ B, su patogénesis, evolución y posibles blancos terapéuticos en el cáncer.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se consultaron las bases de datos PubMed, Scopus y SciELO, a partir del año 2000 hasta el año 2022. Se buscaron todas las referencias bibliográficas en relación con las palabras clave: NF-kappa B; Factor NF- κ B de Transcripción; Factor Nuclear kappa B; Neoplasias (español); NF kappaB; NF- κ B; NF- κ B Transcription

Factor; Nuclear Factor kappa B; Transcription Factor NF κ B; kappa B Enhancer Binding Protein; Neoplasms (inglés). De los artículos seleccionados, se excluyeron aquellas revisiones repetitivas, y las fuentes originales se consideraron como prioritarias. Se agregaron artículos anteriores al rango de fecha de búsqueda, cuando fueron investigaciones históricas relevantes o investigaciones pivotaes con vigencia actual.

Estructura del factor nuclear NF- κ B

NF-kappa-B es un complejo homo o heterodimérico formado por las proteínas de clase I NF κ B1 (p105/p50) y NF κ B2 (p100/p52), en las cuales las subunidades proteicas NF- κ B p50 y p52 son generadas por un proceso proteolítico parcial a partir de las proteínas inhibitorias p105 y p100, respectivamente; y las proteínas de clase II RelA (p65), RelB y c-Rel. Ambas clases comparten dominios proteicos similares al oncogén Rel (RHR), los cuales son secuencias de aminoácidos altamente conservadas durante la evolución y forman una zona aproximada de casi 300 residuos de longitud, ubicada cerca de sus extremos amino. Esta región RHR es responsable de la unión específica de secuencia al ADN. A diferencia de la clase I, la clase II, además de poseer la contraparte celular del oncogén viral de la reticuloendoteliosis aviaria (RHR), contiene un dominio de transactivación (TAD), en sus extremos carboxilo, que se requiere para el transporte de los complejos NF- κ B activos al núcleo. Las posibilidades combinatorias entre las proteínas clase I y II nos ofrecen el ensamblaje de quince homo y heterodímeros distintos del NF- κ B, sin embargo, no todos los dímeros potenciales se observan *in vivo*. Los heterodímeros p50-RelA y los homodímeros p50 son los dímeros más comunes que se encuentran en la ruta de señalización de NF κ B; p50-RelA es el principal producto final de la actividad transcripcional inducida por NF- κ B a través de la señalización canónica, el heterodímero p52-RelB es más activo en la señalización de NF- κ B no canónico ⁽⁶⁾ (Figura 1).

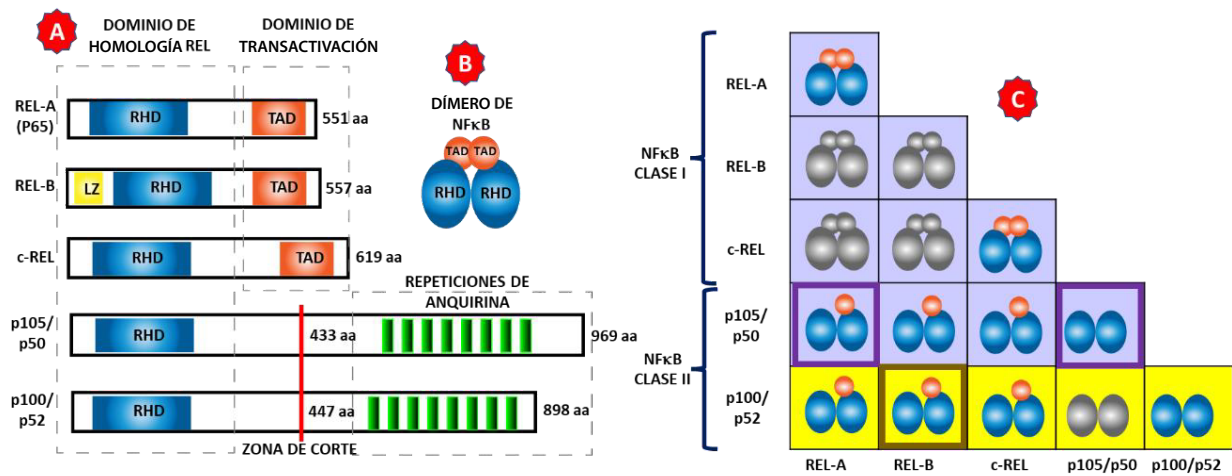


Figura 1. Familia de proteínas del factor de transcripción NF-κB. A) Estructura de las cinco proteínas de NF-κB; RelB cuenta, además, con un dominio zipper de leucina (LZ); la zona de corte permite la presencia de la proteína p105 (969 aa) o p50, una proteína acortada (433 aa) y de la proteína p100 (898 aa) o p52 (447 aa). B) El factor de transcripción NF-κB actúa con la formación de dímeros (homo o heterodímeros). C) Posible formación de dímeros de la combinación homo y heterodimérica; dímeros en gris, no han sido vistos a nivel celular; fondo lila: actividad en la vía canónica del NF-κB; fondo amarillo: actividad en la vía no canónica o alternativa del NF-κB; recuadros más intensos: principales dímeros activos. Aa: aminoácidos.

Familia de proteínas inhibidoras del factor nuclear NF-κB (IκB)

El factor nuclear NF-κB está regulado por las proteínas de la familia IκB, las cuales se caracterizan por tener en su estructura repeticiones de anquirina (proteína de la membrana plasmática y del citoesqueleto subyacente que permite la unión a diferentes proteínas integrales y que es esencial para mantener la integridad de la membrana), la cual interactúa con el dominio RHD de la proteína NF-κB⁽⁷⁾. IκB está compuesto por ocho miembros que son IκBα, IκBβ, IκBε, IκBζ, IκBNS, Bcl-3, p100 y p105; cada miembro contiene una serie de dominios con repeticiones de la proteína anquirina (ARD), las cuales forman una estructura con residuos de aminoácidos que reconocen específicamente y se unen a los dímeros de NF-κB, y así evitan que el factor nuclear ingrese en el núcleo⁽⁸⁾.

Vías de señalización del factor nuclear NF-κB

Existen dos vías de señalización diferentes de NF-κB: la vía canónica y alternativa (no canónica), con distintos mecanismos de activación. La vía NF-κB canónica se activa para responder a una diversidad de estímulos externos implicados en la inflamación, la respuesta inmunitaria, la proliferación celular, la diferenciación y la supervivencia⁽⁹⁾. Por otro lado, el NF-κB alternativo se activa solo a través de un grupo de receptores de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF), lo que indica que las funciones biológicas de esta rama de la vía son más específicas⁽¹⁰⁾. La vía no canónica de NF-κB es responsable del desarrollo de células, estructuras inmunitarias y participa activamente en las enfermedades inflamatorias crónicas⁽¹¹⁾ (Figura 2).

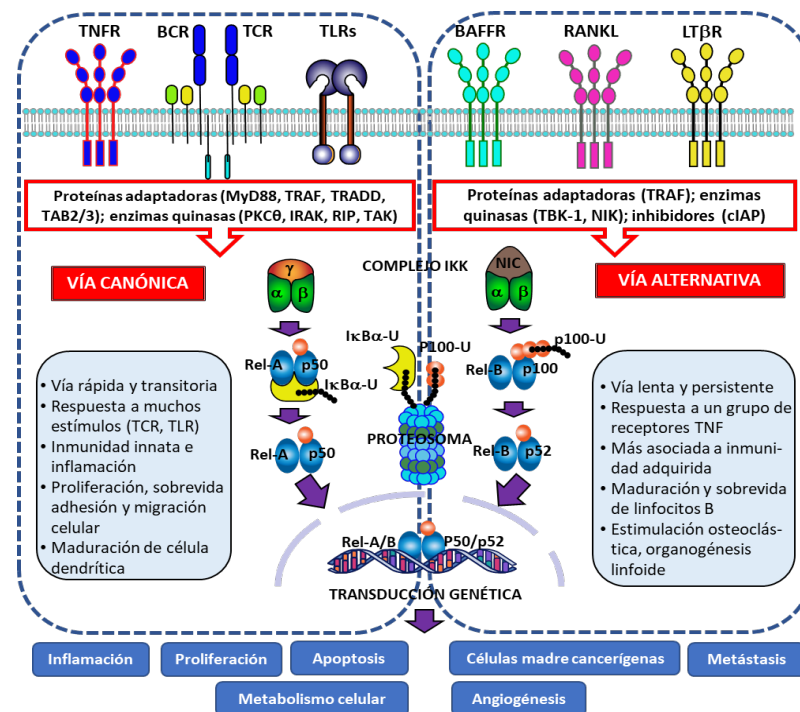


Figura 2. Vías de señalización del factor de transcripción NF-κB. Vía canónica: la activación de los receptores TNFR, BCR, TCR y TLRs produce fosforilación y cambios conformacionales intracitoplasmáticos del receptor a través de diversas proteínas adaptadoras y quinasas, que finalmente activan una quinasa (TAK1), que fosforila y activa el complejo IκB quinasa-β (IKK), el cual consta de dos subunidades catalíticas, IKKα (IKK1) e IKKβ (IKK2), así como de una proteína accesoria no catalítica, IKKγ, la cual es un modulador esencial de NF-κB (NEMO), que actúa como una proteína chaperona y reguladora del complejo IKK; el complejo IKK activado induce la fosforilación y ubiquitinación y posterior degradación proteosómica del IκBα, liberando las proteínas NF-κB (Rel-A/p50), que ingresan libres al núcleo para impulsar la transcripción de genes objetivo, las cuales participan en diferentes funciones finales. Vía alternativa (no canónica): se produce la activación de un subgrupo específico de receptores de la superfamilia TNF, cuyos ligandos fosforilan y producen cambios conformacionales intracitoplasmáticos del receptor a través de diversas proteínas adaptadoras y quinasas, que finalmente activan la quinasa NIK, la cual es un componente central de la vía no canónica, que activa IκB quinasa-α (IKKα), para desencadenar la fosforilación y ubiquitinación y posterior degradación parcial de la proteína p100 y su transformación a la proteína p52; el dímero Rel-B/p52 se traslada al núcleo para iniciar la transducción genética pertinente; el nivel basal de NIK se mantiene bajo por la acción de un complejo de destrucción de NIK formado por las proteínas TRAF-cIAP; sin embargo, ante los estímulos de activación se ubiquitina y degrada uno de los componentes del sistema (TRAF3) que permite la acción de NIK sobre IKKα, con el posterior traslado de los heterodímeros RelB/p52 al núcleo y la generación de la transducción genética respectiva.

Vía canónica del factor nuclear NF- κ B

La activación de la vía NF- κ B está basada en la degradación de la proteína I κ B, la cual sucede con la fosforilación de I κ Ba por el complejo I κ B quinasa (IKK), ubiquitinación y degradación a través de la vía dependiente de la proteasoma, lo que permite la liberación del NF- κ B en el núcleo para iniciar la transcripción genética, en forma temporal, ya que inmediatamente NF- κ B interactúa con un I κ B no fosforilado, sintetizado en el núcleo y retorna al citoplasma inactivo ⁽¹²⁾ (Figura 2).

El complejo IKK es un conjunto complejo de proteínas quinasas, incluidas dos subunidades homólogas, catalíticamente activas que son IKK α (IKK1) e IKK β (IKK2), y una subunidad auxiliar IKK γ (NEMO, modulador esencial NF-kappaB), la cual puede activarse por varios estímulos, tales como factores de crecimiento, citocinas, factores de estrés ⁽¹³⁾. La regulación de la activación canónica de NF- κ B requiere de la participación de IKK β e IKK γ , aunque esta última no tiene actividad catalítica ⁽¹⁴⁾. La vía canónica de NF- κ B juega un papel importante en la supervivencia y proliferación celular, la transformación epitelial de células tumorales a mesenquimales, angiogénesis, metástasis del cáncer ⁽¹⁵⁾ (Figura 2).

Vía alternativa del factor nuclear NF- κ B

La vía de activación NF- κ B alternativa está regulada principalmente por IKK α . Esta vía no canónica responde selectivamente a determinados estímulos producidos por ligandos sobre los receptores miembros de la familia TNF, como el receptor B de la linfoxina (LTBR), el receptor del ligando activador del factor nuclear κ B (RANKL), el receptor CD40 (expresado en células presentadoras de antígenos), familia de factores activadores de la célula B (BAFF) ⁽¹⁵⁾. La activación del receptor pertinente permite la ubiquitinación y degradación del factor 3 asociado al receptor de TNF (TRAF3), el cual media la degradación de la quinasa inductora de NF- κ B (NIK) cuando se asocia en un complejo con TRAF2 y la ubiquitina ligasa E3 cIAP (cIAP1 o cIAP2), en el que TRAF3 sirve como adaptador de unión a NIK ⁽¹⁶⁾. Actualmente se cree que NIK e IKK α median la conversión de la proteína p100 a p52, un evento clave de la vía no canónica NF- κ B ⁽¹⁷⁾. La proteína p100 funciona como inhibidor (I κ B) al unirse a RelB y retenerlo en el citoplasma ⁽¹⁸⁾. IKK α y NIK promueven la fosforilación de la proteína p100, y ocasiona su ubiquitinación a través

de la proteína ligasa de ubiquitina E3 con repeticiones de transducina β (B-TrCP), que finalmente produce la proteína heterodimérica p52/RelB, la cual puede ingresar al núcleo y cumplir su papel de factor de transducción ⁽¹⁹⁾. El control estricto del destino de NIK es importante, pues la acumulación de NIK desregulada se asocia con neoplasias linfoides (Figura 2).

Factor nuclear NF- κ B y cáncer

La inestabilidad genómica producida por las mutaciones genéticas y alteraciones cromosómicas es un sello distintivo de la carcinogénesis; sin embargo, hay que diferenciar entre las mutaciones conductoras, que le confieren ventajas a las células cancerígenas en contraposición a las mutaciones pasajeras que no proporcionan tal beneficio proliferativo ⁽¹⁹⁾. Los patrones de recurrencia en cánceres secuenciados estiman que la gran mayoría de las mutaciones (97 %) en cáncer son pasajeras ⁽²⁰⁾. Un estudio reciente con la combinación de datos genómicos y epidemiológicos en Estados Unidos, realizada por científicos informáticos del Instituto Salk de Estudios Biológicos, ha combinado información de mutaciones genéticas con datos de prevalencia del cáncer para revelar la base genética de este en toda la población de pacientes con esta enfermedad en los Estados Unidos, y han estimado que el gen supresor de tumores TP53 es el gen mutado con mayor frecuencia (35 %), seguido del gen PIK3CA (13 %), KRAS (11 %), RAF (8 %) y KMT2C, KMT2D y ARID1A entre los genes conductores mutados con mayor frecuencia ⁽²¹⁾. Muchas mutaciones oncogénicas, como aquellas ligadas a EGFR, Ras, PI3K y p53, contribuyen a la activación de NF- κ B en las células tumorales, por tanto, la investigación de este factor es fundamental en la búsqueda de nuevas rutas terapéuticas para el cáncer.

A pesar de que los componentes genéticos de la vía NF- κ B no se encuentran entre los genes más frecuentemente mutados, se han encontrado algunas mutaciones de NF- κ B en varios tipos de cáncer, entre los más importantes está la amplificación del gen REL en el linfoma, que conduce a un aumento de la expresión de la proteína REL, así como a la expresión de una proteína p100 truncada, que carece de la secuencia inhibidora con repeticiones de anquirina ⁽²²⁾. En la Tabla 1 se pueden observar las principales mutaciones en la vía NF- κ B.

Tabla1. Mutaciones del factor nuclear NF- κ B identificadas en distintos cánceres

PROTEÍNA	GEN	MUTACIÓN	TIPO DE CÁNCER	REFERENCIA
TRAF1	TRAF1	MP	CCR, CG, M, LMC	23, 24, 25, 26
TRAF2	TRAF2	MP	CPr, DLBCL, MM	24, 27
TRAF3	TRAF3	MP, DEL, AMPL	CU, Cpu, CNF, DLBCL, MZL, MM, WM	24
TRAF2/3	TRAF2/3	MP, DEL, AMPL	CV, CG, CCC, M, CO, CE	24

PROTEÍNA	GEN	MUTACIÓN	TIPO DE CÁNCER	REFERENCIA
TRAF4	TRAF4	MP, AMPL	CV, Cpa,	24
TRAF6	TRAF6	MP, AMPL	CCR, CG, CCC	24, 28
TRAF4/5/6	TRAF4/5/6	MP, AMPL	CM, CE, Cpu, M, CO, CPr, CE	24
p50/p105	NFKB1	MP	CU, CG, CH, CO	29, 4
MYD88	MYD88	MP, DEL	CG, DLBCL, WM	30, 31, 32
IκBα	NFKBIA	MP, DEL	GLI, CNF, DLBCL,	33, 34, 35, 36
IκBB	NFIKBB	MP	MM,	37
IκBε	NFKBIE	MP, DEL	LLC,	38
IKKB	IKKB	MP	CPr, DLBCL, MM	39
BCL3	BCL3	TR	LLC,	40
BCL10	BCL10	MP, TR	DLBCL	41
REL	REL	MP, AMPL	DLBCL	22
REL	REL	TRUNC	DLBCL	22

Mutación: mutación puntual (MP), delección genética (DEL), amplificación genética (AMPL), translocación (TR), truncamiento (TRUNC). Tipos de cáncer: cáncer colorrectal (CCR), cáncer gástrico (CG), melanoma (M), leucemia mieloide crónica (LMC), cáncer de próstata (CPr), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), mieloma múltiple (MM), cáncer de cuello uterino (CU), cáncer de pulmón (Cpu), carcinoma nasofaríngeo (CNF), linfoma de la zona marginal (MZL), macroglobulinemia de Waldenström (WM), cáncer de vejiga (CV), cáncer de cabeza y cuello (CCC), cáncer de ovario (CO), cáncer de endometrio (CE), cáncer de páncreas (Cpa), cáncer de mama (CM), cáncer hepático (CH), glioblastoma multiforme (GLI), leucemia linfocítica crónica (LLC). Modificado de Zhang T, *et al.* ⁽⁵⁾.

Mecanismos de oncogénesis del factor nuclear NF-κB y cáncer

Inflamación crónica

La inflamación crónica provoca enfermedades autoinmunes, enfermedades degenerativas y cáncer. La génesis tumoral en este contexto es producto de la alteración de las secuencias genéticas, cambios epigenéticos y el microambiente tumoral; por ello, ha sido descrita como una característica emergente del cáncer ⁽²³⁾. El factor NF-κB es un regulador fundamental del contexto inflamatorio, de tal forma que el aumento de su actividad puede incrementar las citocinas proinflamatorias y así contribuir directamente a mejorar las condiciones del microambiente tumoral, además, estas citocinas pueden activar la vía NF-κB y formar un ciclo de retroalimentación positiva para aumentar la actividad de NF-κB en diferentes tipos de células en el sitio de la inflamación ⁽²⁴⁾.

Proliferación

La proliferación celular es un factor fundamental en el proceso celular, y el factor NF-κB también participa en esta actividad al activar genes que regulan la proliferación celular, como las ciclinas D1/D2/D3 ⁽²⁵⁾. Además, el factor NF-κB regula la proliferación celular por inducción de enzimas críticas, como la expresión de la proteína ubiquitina ligasa E3 Mdm-2, la cual es dependiente de NF-κB y afecta la

estabilidad de p53 y la proliferación celular ⁽²⁶⁾. En diversas células inmunitarias como macrófagos y neutrófilos, la activación de NF-κB activa la expresión de citoquinas inflamatorias tales como TNFα, IL-1β e IL-6, lo cual promueve la proliferación de células malignas y células del estroma tumoral ⁽⁸⁾.

Apoptosis

Una función importante del NF-κB es regular la supervivencia celular. En las células tumorales, la activación de NF-κB suele conducir a alteraciones en la apoptosis celular ⁽²⁷⁾. El factor NF-κB induce la expresión de genes antiapoptóticos como FLIP, el inhibidor de caspasa-8, el inhibidor de las proteínas de apoptosis c-IAP1/2 y XIAP, y miembros de la familia Bcl2 de reguladores de apoptosis; la regulación al alza de la actividad de NF-κB ha sido detectada en varias células tumorales, y la expresión de genes diana antiapoptóticos de NF-κB también aumenta ⁽²⁸⁾. Por ejemplo, en el adenocarcinoma de pulmón inducido por Kras, la inhibición de la vía NF-κB en las células tumorales mediante la sobreexpresión del represor IκBαM o la eliminación de RelA o IKK2 redujo el tamaño del tumor, pero no se detectaron alteraciones en las vías apoptóticas ⁽²⁹⁾.

Angiogénesis

Uno de los factores angiogénicos más estudiados es el factor de crecimiento vascular-endotelial (VEGF), cuya

expresión está fuertemente regulada por el factor inducido por hipoxia 1α (HIF-1α) y otros estímulos como citocinas y oncogenes, que también son mediadores críticos para la activación de NF-κB⁽³⁰⁾. Asimismo, el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), IL-8, metaloproteinasa de matriz-9 (MMP-9) y otros genes diana de NF-κB están involucrados en múltiples pasos de la angiogénesis⁽³¹⁾. El cáncer colorrectal es una de las entidades malignas en la cual la angiogénesis es muy importante, ya que VEGF aumenta notablemente la permeabilidad vascular, promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos e induce metástasis⁽³²⁾.

Acción sobre las células madre del cáncer (CMC)

Las CMC son células malignas que tienen la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en células malignas, y son la razón principal de la recurrencia, metástasis y resistencia al tratamiento⁽³³⁾. El factor NF-κB está constitutivamente activado en varias CMC, incluyendo leucemia, glioblastoma, cáncer de próstata, ovario, mama, páncreas y colon⁽³⁴⁾. El factor NF-κB podría funcionar solo o en sinergia con otras vías de señalización para inducir y promover la autorrenovación, proliferación y metástasis de las CMC a través de la expresión de genes y factores transcripcionales relacionados con las células madre⁽³⁵⁾.

Regulación del metabolismo celular por el factor NF-κB

Algunos estudios han demostrado que la activación de NF-κB en fibroblastos embrionarios de ratón sin expresión de la proteína p53 (*knockout* del gen), puede aumentar la captación de glucosa al aumentar la expresión del transportador de glucosa 3 (GLUT3) y mantener un flujo glucolítico alto⁽³⁶⁾. El factor NF-κB también modula la respiración mitocondrial al regular el citocromo c oxidasa-2 (SCO2), una subunidad crítica del complejo respiratorio mitocondrial, a través de la proteína p53; en ausencia de p53, NF-κB se transloca al núcleo y bloquea la fosforilación oxidativa mitocondrial, lo que aumenta el “efecto Warburg” en las células cancerosas⁽³⁷⁾. Por tanto, la regulación del metabolismo celular por NF-κB depende del estado de p53 en las células.

Metástasis

El factor NF-κB promueve la transición epitelio-mesenquimatoso (EMT) en las células cancerosas, siendo un evento temprano en la generación de las metástasis⁽³⁸⁾. Existen varias moléculas EMT, dependientes de NF-κB, que potencian la migración de las células cancerosas⁽³⁹⁾. Además, la activación de NF-κB también promueve la EMT a través de otros mecanismos, como las enzimas degradadoras de la matriz, como las metaloproteinasas (MMP) inducidas por NF-κB que promueven la liberación de TGF-β, que contribuye a la diseminación metastásica⁽⁴⁰⁾. Asimismo, algunas moléculas de adhesión celular, como las selectinas, las integrinas y sus ligandos, están reguladas en gran medida por la vía NF-κB⁽⁴¹⁾ y son importantes para promover la

extravasación y colonización de células cancerosas en sitios distantes, aunque los detalles del mecanismo siguen siendo esquivos⁽⁴²⁾.

Otros mecanismos

Se ha demostrado que la activación de NF-κB induce la expresión de citidina desaminasa inducida por activación (AID), una enzima que introduce mutaciones en los genes relacionados a las inmunoglobulinas y al receptor de los linfocitos T, además de p53, Myc y otros genes celulares⁽⁴³⁾. Asimismo, los mediadores inflamatorios, incluidas las citoquinas, la prostaglandina E2 (PGE2) y las especies reactivas de oxígeno, pueden suprimir la maquinaria de reparación de errores de emparejamiento del ADN a través de diferentes mecanismos que conducen a la acumulación de más mutaciones genéticas⁽⁴⁴⁾.

Desarrollo de medicamentos dirigidos al factor NF-κB en cáncer

Teóricamente, la inhibición del factor NF-κB podría potenciar la respuesta al tratamiento del cáncer, sin embargo, la inhibición a largo plazo podría causar efectos secundarios graves, especialmente en la respuesta inmune⁽⁴⁵⁾. Dado que NF-κB regula muchas funciones fisiológicas, la inhibición de NF-κB sin afectar otras vías de señalización parece ser inalcanzable, por lo menos hasta el momento actual⁽⁵⁾. Se han estudiado y evaluado muchos inhibidores que podrían bloquear la señalización de NF-κB, *in vitro* o en modelos animales con algunos efectos antitumorales, pero sus efectos en el tratamiento del cáncer humano son desconocidos⁽⁴⁶⁾. Las excepciones son los inhibidores de la proteasoma: bortezomib, carfilzomib e ixazomib, que han demostrado tener un efecto importante en el mieloma múltiple y en el linfoma del manto, en los cuales hay activación continua del factor NF-κB⁽⁴⁷⁾. El mecanismo de los inhibidores de la proteasoma es inhibir la degradación del IκB ubiquitinado, lo que permite que IκB se una a los dímeros de NF-κB y permanezca en el citoplasma, logrando de ese modo inhibir la transcripción del factor NF-κB⁽⁴⁸⁾ (Figura 3A).

Existen otros medicamentos que, si bien es cierto que no intervienen directamente sobre el factor NF-κB, bloquean proteínas o receptores que finalmente interactúan con NF-κB. Por ejemplo, denosumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe el ligando RANK, está asociado a las metástasis óseas⁽⁴⁹⁾ (Figura 3B). Los inmunomoduladores talidomida, lenalidomida y pomalidomida, que inhiben el TNFα e IL-1β, han sido aprobados para el tratamiento de mieloma múltiple⁽⁵⁰⁾. Algunos tipos del linfoma y la leucemia linfática crónica exhiben activación continua de NF-κB a través de la activación del receptor del linfocito B y la posterior activación de la proteína tirosina quinasa de Bruton (BTK), crucial en esta señalización; por tanto, la inhibición de BTK tiene valor terapéutico como una molécula clave para evitar la activación de NF-κB⁽⁵¹⁾.

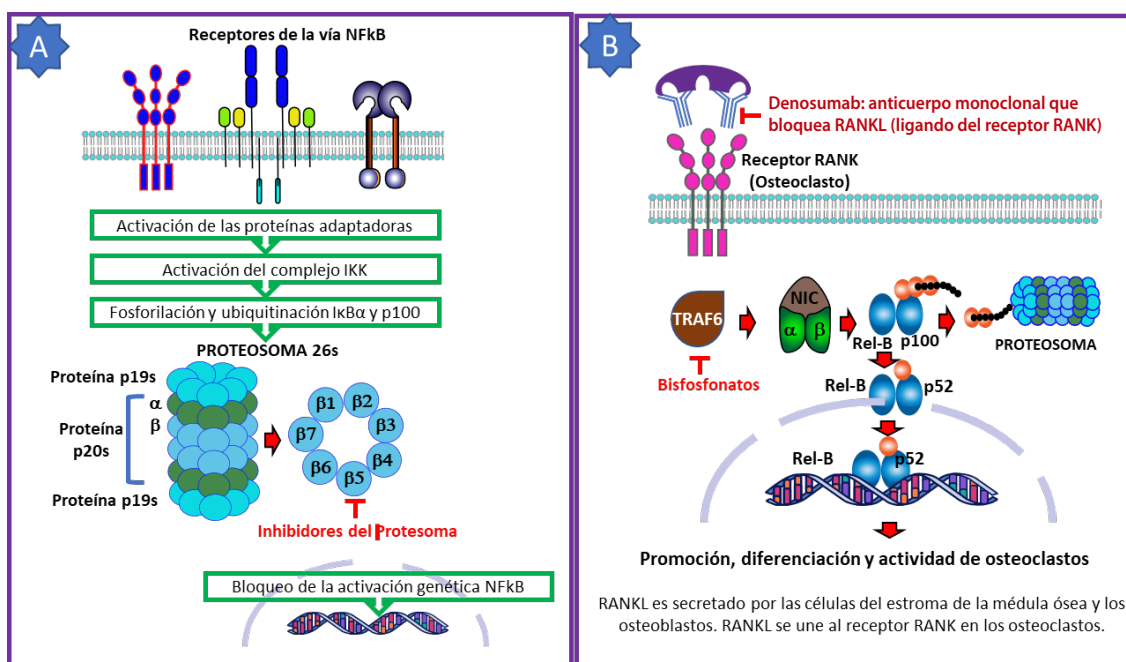


Figura 3. Mecanismo de acción de los inhibidores de proteosoma y los antiresortivos óseos. A) Los inhibidores de proteosoma inhiben la subunidad proteolítica β5 de la proteína 20s y, por tanto, no degradan a los inhibidores IκBα o p100, por ende, no permiten la llegada de Rel-A/p50 o RelB/p52 hacia el núcleo celular para la transducción de genes relacionados con la actividad de la vía NFκB (ver Figura 2). B) Denosumab es un anticuerpo monoclonal específico del ligando RANK que no permite que dicho ligando se adose al receptor RANK en el osteoclasto, lo que impide la sobreactuación de estos cuando existe enfermedad metastásica o pérdida ósea por cualquier otra causa (osteoporosis). Los bisfosfonatos como zoledronato, alendronato o ibandronato bloquean la proteína adaptadora TRAF6 e impiden que la vía continúe hacia la activación osteoclástica.

CONCLUSIONES

El factor nuclear de transcripción NF-κB es importante en muchas vías de señalización celular, participa en diversos procesos biológicos: proliferación celular, metástasis, respuesta al daño del ADN, apoptosis y respuesta inmunitaria, y sus alteraciones están asociadas a trastornos inmunitarios y el cáncer, entre otras patologías. NF-κB se expresa en todos los tipos de células y tejidos. Muchas mutaciones oncogénicas (EGFR, Ras, PI3K y p53) contribuyen a la activación de NF-κB en las células tumorales, y son nuevas rutas de investigación terapéutica para el cáncer. Sin embargo, todavía hay muchas incógnitas sobre los mecanismos y funciones de NF-κB que necesitan tener una mayor exploración. El bloqueo completo del factor NF-κB como método terapéutico no parece ser una estrategia factible hasta el momento. Futuras investigaciones en el factor nuclear NF-κB deberían focalizarse en la inhibición de la actividad promotora del cáncer, y así evitar afectar sus funciones fisiológicas normales; mientras tanto, la combinación de múltiples fármacos dirigidos a diferentes reguladores clave de la vía NF-κB es un objetivo atractivo.

Contribución de los autores: El autor es responsable del contenido del artículo. No existen consideraciones de tipo ético y confidencialidad de datos, por ser un artículo de revisión.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por el autor.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mitsis T, Efthimiadou A, Bacopoulou F, Vlachakis D, Chrousos GP, Eliopoulos E. Transcription factors and evolution: An integral part of gene expression (Review). World Acad Sci J. 2020;2(1):3-8.
- Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. Cell. 1986;46(5):705-16.
- Perkins ND. The Rel/NF-kappa B family: friend and foe. Trends Biochem Sci. 2000;25(9):434-40.
- Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-κB signaling in inflammation. Signal Transduct Target Ther. 2017;2:(e17023).
- Zhang T, Ma C, Zhang Z, Zhang H, Hu H. NF-κB signaling in

- inflammation and cancer. *MedComm* (2020). 2021;2(4):618-53.
6. Huxford T, Ghosh G. A structural guide to proteins of the NF-kappaB signaling module. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(3):a000075.
7. Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling. *Cell*. 2008;132(3):344-62.
8. Karin M, Greten FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(10):749-59.
9. Yu H, Lin L, Zhang Z, Zhang H, Hu H. Targeting NF-kB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Sig Transduct Target Ther*. 2020;5(1):1-23.
10. Sun SC. Non-canonical NF-kB signaling pathway. *Cell Res*. 2011;21(1):71-85.
11. Sun SC. The non-canonical NF-kB pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(9):545-58.
12. Israël A. The IKK complex, a central regulator of NF-kappaB activation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2(3):a000158.
13. Sun SC, Ley SC. New insights into NF-kappaB regulation and function. *Trends Immunol*. 2008;29(10):469-78.
14. Karin M. Nuclear factor-kB in cancer development and progression. *Nature*. 2006;441(7092):431-6.
15. Cildir G, Low KC, Tergaonkar V. Noncanonical NF-kB Signaling in Health and Disease. *Trends Mol Med*. 2016;22(5):414-29.
16. Yang XD, Sun SC. Targeting signaling factors for degradation, an emerging mechanism for TRAF functions. *Immunol Rev*. 2015;266(1):56-71.
17. Xiao G, Harhaj EW, Sun SC. NF-kappaB-inducing kinase regulates the processing of NF-kappaB2 p100. *Mol Cell*. 2001;7(2):401-9.
18. Betts JC, Nabel GJ. Differential regulation of NF-kappaB2(p100) processing and control by amino-terminal sequences. *Mol Cell Biol*. 1996;16(11):6363-71.
19. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;339(6127):1546-58.
20. 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.
21. Mendiratta G, Ke E, Aziz M, Liarakos D, Tong M, Stites EC. Cancer gene mutation frequencies for the U.S. population. *Nat Commun*. 2021;12(1):5961.
22. Weniger MA, Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2021;35(4):968-81.
23. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
24. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2101-14.e5.
25. Guttridge DC, Albanese C, Reuther JY, Pestell RG, Baldwin AS. NF-kappaB controls cell growth and differentiation through transcriptional regulation of cyclin D1. *Mol Cell Biol*. 1999;19(8):5785-99.
26. Nam SY, Ko YS, Jung J, Yoon J, Kim YH, Choi YJ, et al. A hypoxia-dependent upregulation of hypoxia-inducible factor-1 by nuclear factor-kB promotes gastric tumour growth and angiogenesis. *Br J Cancer*. 2011;104(1):166-74.
27. Barkett M, Gilmore TD. Control of apoptosis by Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene*. 1999;18(49):6910-24.
28. Gilmore TD. NF-kB and Human Cancer: What have we learned over the past 35 years? *Biomedicines*. 2021;9(8):889.
29. Bassères DS, Ebbs A, Levantini E, Baldwin AS. Requirement of the NF-kappaB subunit p65/RelA for K-Ras-induced lung tumorigenesis. *Cancer Res*. 2010;70(9):3537-46.
30. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol*. 1996;16(9):4604-13.
31. Huang S, Pettaway CA, Uehara H, Bucana CD, Fidler IJ. Blockade of NF-kappaB activity in human prostate cancer cells is associated with suppression of angiogenesis, invasion, and metastasis. *Oncogene*. 2001;20(31):4188-97.
32. Iwasaki K, Yabushita H, Ueno T, Wakatsuki A. Role of hypoxia-inducible factor-1 α , carbonic anhydrase-IX, glucose transporter-1 and vascular endothelial growth factor associated with lymph node metastasis and recurrence in patients with locally advanced cervical cancer. *Oncol Lett*. 2015;10(4):1970-78.
33. Chen W, Dong J, Haiech J, Kilhoffer MC, Zeniou M. Cancer Stem Cell Quiescence and Plasticity as Major Challenges in Cancer Therapy. *Stem Cells Int*. 2016;2016:1740936.
34. Vazquez-Santillan K, Melendez-Zajgla J, Jimenez-Hernandez L, Martinez-Ruiz G, Maldonado V. NF-kB signaling in cancer stem cells: a promising therapeutic target? *Cell Oncol (Dordr)*. 2015;38(5):327-39.
35. Rinkenbaugh AL, Baldwin AS. The NF-kB pathway and cancer stem cells. *Cells*. 2016;5(2):16.
36. Kawauchi K, Araki K, Tobiume K, Tanaka N. p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF-kappaB pathway and inhibits cell transformation. *Nat Cell Biol*. 2008;10(5):611-8.
37. Mauro C, Leow SC, Anso E, Rocha S, Thotakura AK, Tornatore L, et al. NF-kB controls energy homeostasis and metabolic adaptation by upregulating mitochondrial respiration. *Nat Cell Biol*. 2011;13(10):1272-9.
38. Ding D, Xi P, Zhou J, Wang M, Cong YS. Human telomerase reverse transcriptase regulates MMP expression independently of telomerase activity via NF-kB-dependent transcription. *FASEB J*. 2013;27(11):4375-83.
39. Scheel C, Weinberg RA. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: concepts and molecular links. *Semin Cancer Biol*. 2012;22(5-6):396-403.
40. Drabsch Y, ten Dijke P. TGF- β signalling and its role in cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31(3-4):553-68.
41. Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J*. 1995;9(10):899-909.
42. Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(4):274-84.
43. Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Kou T, Morisawa T, et al. Helicobacter pylori infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nat Med*. 2007;13(4):470-6.
44. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009;30(7):1073-81.
45. Lin Y, Bai L, Chen W, Xu S. The NF-kappaB activation pathways, emerging molecular targets for cancer prevention and therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14(1):45-55.
46. Gilmore TD, Garbati MR. Inhibition of NF-kB signaling as a strategy in disease therapy. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2011;349:245-63.
47. Vrabel D, Pour L, Ševčíková S. The impact of NF-kB signaling on pathogenesis and current treatment strategies in multiple myeloma. *Blood Rev*. 2019;34:56-66.
48. Sherman DJ, Li J. Proteasome Inhibitors: Harnessing Proteostasis to Combat Disease. *Molecules*. 2020;25(3):671.
49. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract*. 2012;66(12):1139-46.
50. Gao S, Wang S, Song Y. Novel immunomodulatory drugs and neo-substrates. *Biomark Res*. 2020;8(1):2.
51. Brullo C, Villa C, Tasso B, Russo E, Spallarossa A. Btk Inhibitors: A Medicinal Chemistry and Drug Delivery Perspective. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7641.

Correspondencia:

Franklin Aldecoa Bedoya

Dirección: Calle Mariel 190 Dpto. 403 Urbanización Chacarilla
del Estanque, Surco. Lima, Perú.

Teléfono: +51 938 159 635

Correo electrónico: franklin.aldecoa@yahoo.com

Recibido: 03 de agosto de 2022

Evaluado: 05 de setiembre de 2022

Aprobado: 24 de setiembre de 2022

© La revista. Publicado por la 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

Franklin Aldecoa Bedoya

 <https://orcid.org/0000-0003-3401-3689>

Uso y resultados del astegolimab en el manejo del asma severa: ¿qué se conoce?

Ivan David Lozada Martínez^{1,2,a}; Gonzalo Domínguez Alvarado^{3,b}; Fernando Torres Pérez^{4,b}; Leidy Johanna Cruz Rodríguez^{5,b}; Lesmer Alirio Galindo Ruiz^{6,b}; María Camila Gamboa Perdomo^{6,b}; Luisa Fernanda Hurtado Quiros^{6,b}; Karen Elena Reales Hernández^{7,b}

RESUMEN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que acarrea elevados costos en salud, afecta sustancialmente la calidad de vida y, dependiendo de ciertos factores de riesgo asociados, disminuye la capacidad funcional de quien lo padece. Para el 2019, el asma afectó a 262 millones de personas (4,3 % de la población mundial) y causó 461 000 muertes. Se estima que habrá 100 millones de personas adicionales con asma para el año 2025. El asma severa es un fenotipo resistente a corticoides que ocasiona mayor número de exacerbaciones, afecta sustancialmente la calidad de vida y capacidad funcional del afectado. Su manejo inicialmente se encamina a suprimir los síntomas, y este ha ido evolucionando hasta la comprensión, aún no completa, de los sistemas intrínsecos de su generación, con lo cual se han estudiado nuevas formas de incidir en su manejo, mediante la modulación de la respuesta inmune y la cascada inflamatoria, con la generación de medicamentos biológicos. A raíz del estudio e identificación de endotipos y fenotipos variados, se han diseñado este tipo de medicamentos, con distintos mecanismos de acción, que han demostrado una utilidad sólida en los últimos años. No obstante, existe evidencia de que se ha encontrado resistencia incluso a estos medicamentos, por lo que ha sido necesario seguir investigando nuevas dianas terapéuticas. El astegolimab es un novedoso anticuerpo monoclonal Ig G2 humano que bloquea la señalización de IL-33 al dirigirse a ST2, su receptor, por consiguiente, controla la respuesta inflamatoria en el asma severa. Actualmente, se encuentra en realización de ensayo clínico fase 2b, aunque experimentaciones previas han encontrado resultados positivos y significativos respecto a la inmunomodulación, función pulmonar, sintomatología y calidad de vida. En la actualidad, casi no existe literatura que haya analizado el potencial del astegolimab en el asma grave, y están disponibles prácticamente solo los ensayos que lo han evaluado y algunas revisiones que han compartido su farmacocinética y farmacodinamia. Sobre la base de lo anterior, el objetivo de esta revisión consiste en sintetizar evidencia relacionada con los resultados del uso del astegolimab en asma severa, discutiendo aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos que resalten la necesidad del desarrollo de un fármaco seguro, eficaz y eficiente.

Palabras clave: Asma; Quimioterapia; Resultado del Tratamiento; Literatura de Revisión como Asunto (Fuente: DeCS BIREME).

Use and results of astegolimab in the management of severe asthma: what is known?

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract which causes high health costs, substantially affects the quality of life and, depending on certain associated risk factors, reduces the functional capacity of the sufferer. By 2019, asthma affected 262 million people (4.3 % of the world's population) and caused 461,000 deaths. It is estimated that there will be an additional 100 million people with asthma by 2025. Severe asthma is a phenotype resistant to corticosteroids which causes a greater number of exacerbations and substantially affects the quality of life and functional capacity of the affected person. Its management was initially aimed at suppressing the symptoms and then evolved to understand, although not completely, the intrinsic systems of its generation. Thus, new ways of influencing its management have been

1 Asociación Colombiana de Cirugía, Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, Capítulo Futuros Cirujanos. Bogotá, Colombia.

2 Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina, Grupo Prometheus y Biomedicina Aplicada a las Ciencias Clínicas. Cartagena, Colombia.

3 Universidad Autónoma de Bucaramanga, Facultad de Medicina, Grupo de Innovación e Investigación Quirúrgica. Bucaramanga, Colombia.

4 Universidad del Sinú, Departamento Médico. Cartagena, Colombia.

5 Universidad Cooperativa de Colombia, Departamento Médico. Santa Marta, Colombia.

6 Universidad Industrial de Santander, Departamento Médico. Bucaramanga, Colombia.

7 Universidad Metropolitana, Departamento Médico. Barranquilla, Colombia.

a Médico interno.

b Médico general.

*Autor correspondiente.

studied by modulating the immune response and the inflammatory cascade with the generation of biological drugs. As a result of the study and identification of various endotypes and phenotypes, drugs with different mechanisms of action have been designed and have demonstrated to be considerably useful in recent years. However, there is evidence that resistance even to these drugs has occurred, being necessary to continue researching new therapeutic targets. Astegolimab is a novel human IgG2 monoclonal antibody that blocks IL-33 signaling by targeting ST2, its receptor, thus controlling the inflammatory response in severe asthma. A phase 2b clinical trial is currently undergoing, although previous results have found positive and significant results regarding immunomodulation, pulmonary function, symptomatology and quality of life. At present, there is almost no literature that has analyzed the potential of astegolimab in severe asthma, and practically only trials that have evaluated it and some reviews that have shared its pharmacokinetics and pharmacodynamics are available. Based on the above, the aim of this review is to synthesize evidence related to the results of the use of astegolimab in severe asthma and discuss epidemiological and pathophysiological aspects that highlight the need for the development of a safe, effective and efficient drug.

Keywords: Asthma; Drug Therapy; Treatment Outcome; Review Literature as Topic (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, como los mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos y células epiteliales, condicionada en parte por factores genéticos, que se manifiesta con episodios recurrentes de hiperrespuesta bronquial y obstrucción variable al flujo aéreo, los cuales pueden, de manera espontánea o por acción medicamentosa, ceder total o parcialmente ⁽¹⁻⁴⁾. Su presentación puede variar desde síntomas leves, hasta la limitación funcional y la muerte; se desconoce de manera integral su etiología, pero con el tiempo se ha identificado parte de su patogenia y la implicación que tienen los factores de riesgo ambientales, microbianos y psicológicos sobre una base preponderantemente genética e inflamatoria ⁽⁵⁻⁷⁾. Su manejo inicialmente se encaminó a suprimir los síntomas, y fue evolucionando hasta la comprensión, aún no completa, de los sistemas intrínsecos de su generación, con lo cual se han estudiado nuevas formas de incidir en su manejo, mediante la modulación de la respuesta inmune y la cascada inflamatoria, con la generación de medicamentos biológicos ^(8,9). No obstante, el asma severa es un estado de fármaco resistencia que posee un fenotipo y endotipo que se caracterizan por la necesidad de altas dosis de corticoides, lo cual se convierte en un reto terapéutico, ya que afecta sustancialmente la calidad de vida del afectado ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Actualmente, se cuenta con la autorización de pocos fármacos biológicos para su uso ⁽¹⁵⁾, a los cuales se suma uno adicional, el astegolimab, que ha despertado interés en el manejo del asma grave refractario frente al de los otros medicamentos ^(16,17).

En la actualidad, es casi inexistente la literatura que haya analizado el potencial del astegolimab en el asma grave, y están disponibles prácticamente los ensayos que lo han evaluado y algunas revisiones que han compartido su farmacocinética y farmacodinamia ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Sobre la base

de lo anterior, el objetivo de esta revisión consiste en sintetizar evidencia relacionada con los resultados del uso de astegolimab en asma severa, discutiendo aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos que resalten la necesidad del desarrollo de un fármaco seguro, eficaz y eficiente.

ESTRATEGÍA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda no sistemática de la literatura utilizando términos como "Asma" y "Astegolimab", así como sinónimos, tanto en inglés como en español, que se combinaron con los operadores booleanos "AND" y "OR", en los motores de búsqueda y bases de datos PubMed, ScienceDirect, Embase, EBSCO y MEDLINE, hasta mayo de 2022. Como criterio de inclusión, se definió que cualquier artículo relacionado con el uso y evaluación de desenlaces del astegolimab en el manejo del asma severa sería incluido, y se daría prioridad a los estudios originales y a las revisiones sistemáticas y metaanálisis. Además, estos debían estar disponibles en texto completo. También se incluyeron artículos con información relevante sobre conceptos generales acerca del asma. Como criterios de no inclusión, se estableció que no se considerarían los artículos publicados en un idioma distinto al español y al inglés. Teniendo en cuenta la amplitud del tema y la gran variedad de publicaciones, se incluyeron los artículos publicados entre el 2000 y el 2022. Se identificaron un total de 89 artículos potencialmente relevantes, con una revisión del título y el resumen de todos ellos, de los que finalmente se incluyeron 62 artículos, tras su discriminación según los criterios de inclusión y no inclusión. Se consideraron otras referencias de utilidad para la discusión de conceptos generales. Las estimaciones y cálculos encontrados se expresaron en sus medidas originales, ya sean frecuencias, porcentajes, intervalos de confianza (IC), diferencia de medias (DM), riesgo relativo (RR), odds ratio (OR) o hazard ratio (HR).

Epidemiología y carga de enfermedad generada por el asma y asma severa

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el asma es una de las principales enfermedades no transmisibles que afecta tanto a niños como adultos en el mundo. Para el 2019, el asma afectó a 262 millones de personas (4,3 % de la población mundial) y causó 461 000 muertes ⁽²⁰⁾. La Iniciativa Global para el Asma (GINA, por sus siglas en inglés) estima que habrá 100 millones de personas adicionales con asma para el año 2025. En lo que respecta a la edad, los datos señalan que 18,7 millones de los 25,7 millones de personas con asma en Estados Unidos, para el año 2010, eran adultos (3,1 millones tenían 65 años o más), y el restante eran niños. De forma similar, una encuesta nacional informó que 6,7 millones o el 9 % de los niños de 0 a 17 años en los Estados Unidos tenían asma en 2007, con una prevalencia de por vida hasta del 13 % ⁽²¹⁾.

Estudios de carga de enfermedad han encontrado que anualmente por paciente existe un gasto de entre \$300 y \$1300 (es mayor en aquellos con fenotipos severos) ⁽²²⁾, sin tener en cuenta que estos mismos estudios han encontrado gasto catastrófico como gasto adicional debido al retraso en el cuidado médico oportuno o manejo inadecuado, con exacerbaciones frecuentes ^(22,23). En países de bajos y medianos ingresos, se presume que este gasto es mucho mayor por las dificultades en el acceso desde las zonas rurales y por la falta de disponibilidad de especialistas por grupo poblacional. Al analizar esta condición según la etnia, para el año 2015, se observó que la incidencia más alta se presentó en afrodescendientes no hispanos (10,3 %), seguidos de blancos no hispanos (7,8 %), otras poblaciones no hispanas (6,9 %) e hispanos (6,6 %). La tasa de mortalidad para ese año se acercó a 1,1/100 000 habitantes, con una carga tres veces mayor en los afrodescendientes no hispanos en comparación con otras razas. Se ha venido presentado un aumento de casi el 50 % en el diagnóstico de asma entre la población afrodescendiente durante la última década. También se sabe que los afroamericanos tienen una mayor mortalidad relacionada con el asma que otras razas ⁽²⁴⁾. Si bien el grado de ascendencia africana se ha asociado con el asma, estos análisis se confunden con frecuencia por factores sociales inherentes ⁽²⁵⁾.

Por su parte, el asma severa afecta, en promedio, al 1 % de muestras adultas aleatorias y hasta al 10 % de los asmáticos ⁽²⁶⁾. Este grupo en particular posee más síntomas, los cuales son más intensos, tiene mayor edad (por ende, mayor prevalencia de otras comorbilidades), presentan mayor limitación en la realización de actividades de la vida diaria, mayor neutrofilia, menor función pulmonar y menor seguimiento especializado ⁽²⁶⁾. En niños, el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) encontró que la prevalencia más elevada de asma severa fue en Costa Rica (32,6 %, principalmente en niños de 13-14 años) y Nueva Zelanda (37,6 %, principalmente en

niños de 6-7 años) ⁽²⁷⁾. Estos niños presentaban más de 4 exacerbaciones sibilantes o 1 o más por noche con afectación del sueño por semana, o sibilancia con afectación del habla en los últimos 12 meses ⁽²⁷⁾. Un dato relevante es que casi la totalidad de aquellos que sufren de asma severa poseen exacerbaciones incontrolables, lo cual eleva hasta 3 veces el costo del manejo, presentan mayor deterioro clínico, funcional y de su calidad de vida. Entonces, se ha discutido que esta es una condición crítica de manejo especializado, por ende, de interés en salud pública, que necesita de una solución terapéutica precisa ^(28,29).

Actualmente, en Colombia, no hay datos actualizados sobre la epidemiología del asma, y menos del asma severa. Un estudio publicado hace más de 10 años ⁽³⁰⁾ encontró que la prevalencia de síntomas de asma en Colombia fue del 12 %, de los cuales al menos un 43 % requirió una visita al servicio de urgencias u hospitalización en los últimos 12 meses. La prevalencia de síntomas respiratorios agudos fue del 32 % ⁽³⁰⁾. Conociendo el impacto global que posee el asma severa, es necesario llevar a cabo estudios clínicos, genómicos y epidemiológicos, que permitan conocer el comportamiento de fenotipos y endotipos con el paso de los años, así como la respuesta a los tratamientos disponibles.

Etiología y factores de riesgo para asma severa

Actualmente, y pese a múltiples estudios, se desconoce la causa del asma. Sin embargo, se han identificado factores que influyen en su etiología. Estos factores van desde infecciones respiratorias (especialmente infecciones virales en edades tempranas), exposiciones ambientales (humo de tabaco, contaminantes y ozono), condiciones atópicas y sensibilización de alérgenos inhalados, efectos de la vitamina D, exposición química, cambios en la dieta, estrés, entre otros ⁽³¹⁾. No obstante, la genética cumple un papel fundamental en el desarrollo de esta patología, ya que se sabe que el asma tiene una heredabilidad que oscila entre el 36-95 % ⁽³²⁾. Con el avance tecnológico en la secuenciación del genoma, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) ganaron un terreno importante en el método preferido de acercarse al conocimiento de su etiología, e identificaron cientos de marcadores genéticos y loci asociados a un mayor riesgo de padecer asma ^(31,32).

Los cinco loci más significativos en los metaanálisis de descendencia múltiple y descendencia europea se encontraron en los loci de asma bien replicados en los cromosomas 17q12-21 cerca de PGAP3 y ERBB2, 6p21.32 cerca de HLA-DRB1/-DQA1, 5q22.1 cerca de TSLP, 2q12 cerca de IL1RL1/IL18R y 9p24.1 cerca de IL33. El subconjunto de sujetos con inicio informado de asma ≤ 18 años reveló los mismos cinco loci más significativos, aunque las variantes más significativas en el locus 17q12-21 en los casos de inicio temprano fueron las más cercanas a GSDMB y ORMDL3, en consonancia con los GWAS ^(8,34,35).

Sin embargo, y a pesar del conocimiento acumulado con los estudios GWAS, estos no logran explicar más de una proporción limitada de la variación fenotípica total en el asma, razón por la cual se ha desviado la atención hacia fuentes alternativas de variación fenotípica, principalmente al medio ambiente y el desarrollo, reforzado con el conocimiento de la susceptibilidad de varios genes conocidos de asma y alergia a la regulación epigenética, producidos durante el desarrollo prenatal, la primera infancia y la adolescencia ^(35,36).

Aspectos fisiopatológicos relevantes sobre asma, asma severa y dianas terapéuticas

El concepto del asma como entidad única ha sido reemplazado por una red biológica mucho más compleja de vías inflamatorias distintas e interrelacionadas; en la actualidad se considera un diagnóstico general para varias enfermedades con vías mecánicas distintas (endotipos) y presentaciones clínicas variables (fenotipos). La definición precisa de estos endotipos es fundamental para el tratamiento del asma debido a las implicaciones terapéuticas y pronósticas inherentes ⁽³⁷⁻³⁹⁾, por esta razón, la fisiopatología del asma presenta un sinnúmero de fenotipos que expresan características visibles y endotipos que expresan los mecanismos moleculares.

Se considera que, en primer lugar, se expresa de base una susceptibilidad genética con controles poligénicos, no aclarados del todo ^(40,41). Allí un grupo importante de individuos presentan un componente atópico que favorece la producción de inmunoglobulina E (Ig E); por otra parte, se presenta susceptibilidad a la diferenciación celular de los linfocitos T ayudadores tipo 2 (Th2), liberando mediadores y señales que identifican los síntomas al exponerse a una noxa. Se cree que la inflamación subyacente al asma se traduce en hiperplasia epitelial y metaplasia de células caliciformes ⁽⁴²⁾, afectada, adicionalmente, por una combinación de predisposición genética, exposición ambiental y posiblemente alteraciones en el microbioma, además del papel importante en la desregulación de la inflamación tipo 2 a través de algunas citoquinas (IL 25, IL-33 y linfopoyetina estromal tímica, denominadas alarminas) ⁽⁴³⁾.

Estas citoquinas derivadas de células epiteliales activan las células presentadoras de antígenos (células dendríticas y células natural killer [NK]), para inducir una respuesta inmunitaria adaptativa Th2. Las células T vírgenes (Th0) se activan a través de la exposición al antígeno y posteriormente se diferencian en un fenotipo Th1 o Th2, dependiendo de una variedad de factores coestimuladores, incluida la dosis de antígeno presentada y la presencia de citoquinas locales (particularmente IL-4) ⁽⁴⁴⁾. Estas citoquinas asociadas con la polarización de linfocitos auxiliares tipo 2 son secretadas ampliamente por numerosos tipos de células más allá de la población de células auxiliares tipo 2 descrita originalmente NK, células progenitoras de

eosinófilos/basófilos y células Th1 en ciertas condiciones, y células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) ⁽⁴⁵⁾. Las ILC2 forman parte del sistema inmunitario innato, en el que no se requiere la interacción y el reconocimiento de antígenos para provocar la secreción de citocinas de tipo 2 ⁽⁴⁶⁾.

Se han identificado cuatro fenotipos clínicos principales: a) asma alérgica de aparición temprana; b) asma alérgica de aparición temprana de moderada a grave; c) asma eosinofílica no alérgica de aparición tardía, y d) asma no alérgica no eosinofílica de inicio tardío ⁽⁶⁾. Los grupos de inicio tardío tienden a presentarse como más graves o difíciles de tratar que el asma de inicio temprano. La caracterización de los pacientes con asma en función de sus endotipos correspondientes permite una mejor caracterización del fenotipo y orientación de las opciones de tratamiento disponibles. Actualmente, se han identificado dos endotipos principales de asma grave: asma T2 alto y T2 bajo. El asma con T2 alto se asocia con una mayor expresión epitelial de citocinas de tipo Th2, como las interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13. Aunque de naturaleza heterogénea, la designación del endotipo T2 alto se ha basado principalmente en la presencia de atopía y/o inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, generalmente identificada sobre la base de eosinofilia en esputo o sangre, pero sin umbrales universalmente aceptados ^(47,48). La definición del endotipo T2 bajo es aún más elusiva. Por lo general, se define por la ausencia de marcadores de inflamación mediada por Th2 y se caracteriza por infiltración de las vías respiratorias por neutrófilos o, con menor frecuencia, paucigranulocítica, representada en los recuentos de células de esputo inducido ⁽⁴⁹⁾. Otros aspectos de la fisiopatología del asma grave, como infecciones bacterianas/virales recurrentes, respuestas inmunitarias innatas alteradas y remodelación de las vías respiratorias, también pueden contribuir principalmente al asma con T2 bajo. En función de lo anterior, radica la importancia de llevar a cabo investigaciones en ciencias básicas, traslacionales, clínicas y de desenlaces, en regiones donde la prevalencia de asma y de asma grave es elevada, así como también en zonas donde existen dificultades en el acceso a cuidados oportunos y medicamentos, para poder elucidar el comportamiento de esta enfermedad y establecer un algoritmo con un rendimiento que permita impactar de manera sustancial en estos grupos poblacionales.

Astegolimab: un antisupresor de tumorigenicidad con resultados prometedores en el asma

La terapia básica para el asma consiste en un corticoesteroide inhalado; la primera opción como terapia complementaria a los corticoides inhalados en adultos y niños (5-12 años) es un B2 inhalado de acción prolongada agonista. Si el control del asma sigue siendo subóptimo después de la adición de un inhalador B2 de acción prolongada agonista, la dosis de corticosteroides inhalados debe aumentarse ⁽⁵⁰⁾. Sin embargo, los corticosteroides

sistémicos o inhalados son tratamientos ineficaces en muchos pacientes con asma y existen pocas opciones de tratamiento para los pacientes con asma severo.

En aquellos pacientes “controlados”, un porcentaje sustancial corre el riesgo de perder tal control. Se ha demostrado que la eosinofilia en el esputo predice la respuesta a la terapia con glucocorticoides, y los pacientes con un nivel bajo de eosinófilos en el esputo o un nivel bajo de inflamación de las vías respiratorias tipo 2 no tienen una respuesta favorable a los glucocorticoides⁽⁵¹⁾. Aunque es probable que los mecanismos para el asma refractario a los corticosteroides sean numerosos, el desarrollo de una nueva clase de agentes biológicos que atacan la inflamación de las vías respiratorias de tipo 2 ha proporcionado un nuevo modelo para el tratamiento de algunos pacientes con asma refractario a los corticosteroides. Estas terapias dirigidas desempeñan un papel fundamental en el asma severo en adultos, incluidos los anticuerpos monoclonales contra la Ig E, el bloqueo de la señalización de IL-4 e IL-13 y las terapias anti-IL-5 y anti-receptor de IL-5⁽⁵²⁾, así como enfoques específicos con productos biológicos. Actualmente hay cinco anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento biológico complementario del asma grave, los cuales son omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab.

El omalizumab fue el primer fármaco biológico autorizado para uso clínico en el tratamiento del asma grave. Es un anticuerpo monoclonal que se une e inhibe la Ig E sérica libre⁽⁵³⁾. El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado Ig G1/κ de origen murino que se une con alta afinidad a la IL-5 humana, y evita así su interacción con la subunidad α del receptor de IL-5 (IL-5Rα)⁽⁵⁴⁾. El reslizumab es un fármaco biológico anti-IL-5, un anticuerpo monoclonal humanizado Ig G4/κ de origen de murino. Por su parte, el benralizumab se caracteriza por un mecanismo de acción dual. De hecho, este anticuerpo monoclonal Ig G1/κ afucosilado humanizado de origen murino se une a través de sus fragmentos Fab a IL-5Rα, lo que impide el ensamblaje del complejo molecular ternario que consta de IL-5, IL-5Rα y las subunidades βc del receptor de IL-5. Como consecuencia, la IL-5 no puede ejercer sus efectos biológicos sobre las células diana (eosinófilos, basófilos, ILC2). Además, a través de la porción Fc constante, el benralizumab interactúa con el receptor FcγRIIIa de superficie de las células NK, y desencadena así la apoptosis de los eosinófilos operada por la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), un mecanismo que es notablemente potenciado por la afucosilación^(55,56). Por último, el dupilumab es un anticuerpo monoclonal Ig G4 totalmente humano, que reconoce y ocupa específicamente la subunidad α del receptor de IL-4, e inhibe así las acciones biológicas tanto de IL-4 como de IL-13⁽⁵⁷⁾.

Las citocinas de la familia de las interleucina-1 (IL-1), como

IL-1α/β e IL-33, tienen funciones importantes en la defensa del huésped, la regulación inmunitaria y la inflamación; el conocimiento de sus funciones biológicas ha dado lugar a nuevos enfoques terapéuticos para tratar enfermedades inflamatorias humanas. El receptor huérfano de IL-1 más prominente es ST2, cuyo único ligando conocido es el IL-33⁽⁵⁸⁾. La señalización a través de ST2 en las células inmunitarias induce respuestas inmunitarias tipo 2 y Treg, producción de Ig E y eosinofilia⁽⁵⁹⁾. Las terapias biológicas aprobadas para el asma grave benefician, principalmente, a los pacientes con eosinófilos en sangre elevados (tipo 2-alto), pero hay opciones limitadas disponibles para pacientes con eosinófilos en sangre bajos (tipo 2-bajo).

La inhibición de la señalización de IL-33 puede dirigirse a vías patogénicas en un espectro más amplio de asmáticos. Teniendo en cuenta lo anterior, se desarrolló el astegolimab (MSTT1041A), anticuerpo monoclonal Ig G2 humano que bloquea la señalización de IL-33 al dirigirse a ST2, su receptor⁽¹⁶⁾. El estudio en fase 2b (ZENYATTA [A Study to Assess the Efficacy and Safety of MSTT1041A in Participants With Uncontrolled Severe Asthma]) aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, comparó el astegolimab con placebo en pacientes con asma grave y que reciben tratamiento con corticosteroides inhalados en dosis media o alta y un tratamiento adicional con medicación controladora^(16,60).

El estudio se llevó a cabo en 15 países por 70 semanas, con 2 a 4 semanas de detección, un estudio simple ciego de 2 semanas, periodo de preinclusión con placebo, un periodo de tratamiento doble ciego de 52 semanas y un periodo de 16 semanas de seguimiento; asignó al azar a 502 adultos con asma grave a placebo subcutáneo o 70 mg, dosis de 210 mg o 490 mg de astegolimab cada 4 semanas^(16,60). El criterio principal de valoración fue la tasa anualizada de exacerbaciones del asma en la semana 54. Los medicamentos de base para el control del asma se mantuvieron en dosis estables y la terapia de rescate de acción corta se continuó durante todo el tiempo del estudio según fue necesario.

Los pacientes tenían entre 18 y 75 años, no fumadores actuales, con asma documentada diagnosticada por un médico, adicionalmente en tratamiento estable con corticoesteroide inhalados y una o más medicación de control adicional permitida, volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) prebroncodilatador matutino de 40 % a 80 % del predicho; y reversibilidad del VEF1 posbroncodilatador mayor o igual al 12 %. Estos pacientes fueron aleatorizados 1:1:1:1 a dosis de 70 mg, 210 mg o 490 mg de astegolimab o placebos administrados por vía subcutánea cada 4 semanas, estratificados mediante la detección del estado de eosinófilos en sangre (<150, ≥150 a <300, ≥300 células/mL), número de exacerbaciones de asma documentadas en los 12 meses anteriores (1-2, ≥3), y

dosis diaria total de corticoesteroide inhalados (<1000 mg o ≥ 1000 mg de propionato de fluticasona o equivalente). Se utilizaron límites de inscripción para garantizar el poder adecuado para la eficacia y los análisis de subgrupos de biomarcadores utilizando el estado de eosinófilos en sangre (≥ 300 o <300 células/mL), con aleatorización diseñada para asignar aproximadamente 30 pacientes con eosinófilos altos y aproximadamente 95 pacientes con eosinófilos bajos ^(16,60).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la reducción de la tasa de exacerbaciones del asma en comparación con el placebo después de 52 semanas de tratamiento que terminaran en una hospitalización o en manejos adicionales; los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación del asma durante el período de tratamiento de 52 semanas, y los cambios desde el inicio en el VEF1 prebroncodilatador, la puntuación del cuestionario de calidad de vida del asma, la puntuación del cuestionario de control del asma de 5 ítems, el uso de terapia de rescate de acción corta, los despertares nocturnos y la gravedad de los síntomas diarios del asma ^(16,60).

La mayoría de los pacientes eran mujeres (66,1 %) y de raza blanca (84,1 %), la mediana de edad fue de 53 años (18-75 años) y la mediana del índice de masa corporal fue de 27,94 kg/m² (18,4-37,0 kg/m²). En general, se evaluaron 1437 pacientes y 502 fueron aleatorizados. Un total de 468 pacientes completaron el período de tratamiento doble ciego y 455 pacientes completaron todo el tratamiento del estudio. El 56,4 % de los pacientes utilizó una dosis diaria >1000 mg equivalentes de propionato de fluticasona. La reducción relativa de la tasa anualizada de exacerbaciones del asma (AER) ajustada fue del 43 % en el grupo de astegolimab en dosis de 490 mg, que cumplió con los criterios de prueba de significación estadística ^(16,60). Las reducciones de tasa anualizada de exacerbaciones del asma AER ajustadas fueron del 21,9 % en el grupo de astegolimab en dosis de 210 mg y del 36,9 % en el grupo de 70 mg. En el análisis de subgrupos exploratorio preespecificado de pacientes con niveles bajos de eosinófilos (<300 células/mL), observamos reducciones de tasa AER sobre placebo del 54 % ($p = 0,002$) y del 35 % ($p = 0,05$) en las dosis de 490 mg y 70 mg, respectivamente ^(16,60). En el subgrupo con alto contenido de eosinófilos (≥ 300 células/mL), ninguno de los grupos de dosis de astegolimab mostró una mejora significativa con respecto al placebo. Los análisis exploratorios de los subgrupos de eosinófilos (<150 o ≥ 150 células/mL) también mostraron reducciones en la tasa AER del asma en los grupos tratados con astegolimab.

En comparación con el placebo, el grupo de astegolimab en dosis de 490 mg mostró un tiempo más prolongado hasta la primera exacerbación del asma. Además, el riesgo de tener una exacerbación del asma fue menor en cada uno de los

grupos de astegolimab: 490 mg (HR 0,63; IC 95 % 0,42-0,96, $p = 0,03$); 210 mg (HR 0,84; IC 95 % 0,56-1,24, $p = 0,37$); y 70 mg (HR 0,70; IC 95 % 0,47-1,05, $p = 0,0842$) ^(16,60).

Ninguno de los grupos de dosis de astegolimab mostró un beneficio significativo sobre el placebo en el cambio absoluto en el VEF1 prebroncodilatador en la semana 54. En general, el VEF1 tendió a ser más alto en el grupo de astegolimab en dosis de 490 mg, con la mayor diferencia numérica (128 ml) ocurriendo en la semana 50 entre los grupos de astegolimab de 490 mg y placebo. En todos los grupos de tratamiento con astegolimab, se evidenció disminuciones sustanciales y constantes en los recuentos de eosinófilos en sangre a lo largo del período de tratamiento de 52 semanas ^(16,60). En los grupos de tratamiento con astegolimab con dosis más alta (490 mg) y más baja (70 mg) (14,8 % y 13,4 %, respectivamente) se notificó un número ligeramente mayor de eventos adversos compatibles con manifestaciones del sistema nervioso en comparación con grupos de placebo y astegolimab en dosis de 210 mg (6,3 % y 7,9 %, respectivamente), principalmente debido al reporte de dolor de cabeza o migraña. En general, 233 pacientes (46,4 %) 37-39 infecciones. El número de infecciones fue comparable en todos los grupos de estudio (placebo, 65 [51,2 %]; dosis de 70 mg, 55 [43,3 %]; dosis de 210 mg, 58 [46,0 %]; dosis de 490 mg, 55 [45,1 %]). La infección notificada con mayor frecuencia (12,7 % de incidencia) fue la nasofaringitis ^(16,60).

En este orden de ideas, este estudio demostró la reducción de AER sobre el placebo en dosis de 490 mg de astegolimab cada 4 semanas, además de un aumento significativo en el tiempo transcurrido hasta la próxima exacerbación. Solo el grupo de astegolimab con dosis de 490 mg mostró una mejora sustancial en la puntuación en el cuestionario de calidad de vida y una tendencia de aumento del VEF1 en comparación con el placebo. Particularmente, esta reducción de AER se observó en pacientes con eosinófilos bajos, lo que sugiere que, en este subgrupo, las vías dependientes de IL-33 son patógenas y están relacionadas con estos resultados.

CONCLUSIONES

El asma y asma severa son condiciones que siguen generando una carga de enfermedad global y elevados costos en la salud a nivel global, y su control se ha convertido en una prioridad para la salud pública. Se espera que la prevalencia de estas condiciones sea mayor en los próximos años. El astegolimab es un fármaco prometedor que ha mostrado resultados seguros y eficaces en el manejo del asma severa, aunque es necesario seguir evaluando los desenlaces y esperar los estudios que examinen su comportamiento en todas las regiones del mundo. No obstante, en comparación con otros agentes similares, se destaca que el astegolimab, por medio de su mecanismo de acción, el cual involucra

una de las vías patogénicas más importantes a expensas de la interacción entre IL-33 y el receptor ST2, podría ser superior en cuanto a la disminución de exacerbaciones y prolongación del tiempo hasta la próxima exacerbación, lo cual impactaría sustancialmente sobre la calidad de vida de los afectados.

Contribuciones de los autores: IDLM, GDA, FTP, LJCR han contribuido de forma similar en la idea original, diseño del estudio, recolección y análisis de bibliografía, redacción del borrador, redacción del artículo y aprobación de la versión final. Asimismo, MCGP, LFHQ, KERH han participado en la concepción y diseño del artículo, análisis e interpretación de datos, redacción del artículo, revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mims JW. Asthma: Definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(Suppl. 1):S2-6.
- Boulet LP, Fitzgerald JM, Reddel HK. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(1):1-7.
- Yamasaki A, Okazaki R, Harada T. Neutrophils and asthma. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(5):1175.
- Abul MH, Phipatanakul W. Severe asthma in children: Evaluation and management. *Allergol Int.* 2019;68(2):150-7.
- Côté A, Godbout K, Boulet L. The management of severe asthma in 2020. *Biochem Pharmacol.* 2020;179:114112.
- Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(1):1-12.
- Wu TD, Brigham EP, McCormack MC. Asthma in the Primary Care Setting. *Med Clin North Am.* 2019;103(3):435-52.
- Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. Genetics and epigenetics in asthma. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2412.
- Sockrider M, Fussner L. What is asthma? *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(9):p25-6.
- Chung KF, Dixey P, Abubakar-Waziri H, Bhavsar P, Patel PH, Guo S, et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chin Med J.* 2022;135(10):1141-55.
- Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. *Clin Med (Lond).* 2018;18(Suppl. 2):36-40.
- Schoettler N, Strek ME. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine. *Chest.* 2020;157(3):516-28.
- Chung KF. Clinical management of severe therapy-resistant asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(5):395-402.
- Kardas G, Kuna P, Panek M. Biological therapies of severe asthma and their possible effects on airway remodeling. *Front Immunol.* 2020;11:1134.
- Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Stanziola AA, Calabrese C, et al. Novel biological therapies for severe asthma endotypes. *Biomedicine.* 2022;10(5):1064.
- Kelsen SG, Agache IO, Soong W, Israel E, Chupp GL, Cheung DS, et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(3):790-8.
- Kotani N, Dolton M, Svensson RJ, Ribbing J, Friberg LE, Vadavkar S, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response relationships of astegolimab in patients with severe asthma. *J Clin Pharmacol.* 2022;62(7):905-17.
- Yousuf AJ, Mohammed S, Carr L, Yavari M, Miceli C, Mistry V, et al. Astegolimab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): A phase 2a, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):469-77.
- Svensson RJ, Ribbing J, Kotani N, Dolton M, Vadavkar S, Cheung D, et al. Population repeated time-to-event analysis of exacerbations in asthma patients: A novel approach for predicting asthma exacerbations based on biomarkers, spirometry, and diaries/questionnaires. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2021;10(10):1221-35.
- World Health Organization. Asthma [Internet]. Geneva:WHO. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
- Loftus PA, Wise SK. Epidemiology of asthma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;24(3):245-9.
- Braman SS. The global burden of asthma. *Chest.* 2006;130(Suppl. 1):4S-12S.
- Asher MI, Rutter CE, Bissell K, Chiang C, Sony AE, et al. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet.* 2022;398(10311):1569-80.
- Mushtaq A. Asthma in the USA: the good, the bad, and the disparity. *Lancet Respir Med.* 2018;6(5):335-6.
- Flores C, Ma S, Pino-Yanes M, Wade MS, Pérez-Méndez L, Kittles RA, et al. African ancestry is associated with asthma risk in African Americans. *PLoS One.* 2012;7(1):e26807.
- Rönneberg L, Axelsson M, Kankaanranta H, Backman H, Rådinger M, Lundbäck B, et al. Severe asthma in a general population study: Prevalence and clinical characteristics. *J Asthma Allergy.* 2021;14:1105-15.
- Lai AKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2009;64(6):476-83.
- Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front Pediatr.* 2019;7:246.
- Chen S, Golam S, Myers J, Bly C, Smolen H, Xu X. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(12):2075-88.
- Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:17.
- Bunyavanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases: A multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):31-42.
- Gautam Y, Afanador Y, Ghandikota S, Mersha TB. Comprehensive functional annotation of susceptibility variants associated with asthma. *Hum Genet.* 2020;139(8):1037-53.
- Namjou B, Lape M, Malolepsza E, DeVore SB, Weirauch MT, Dikilitas O, et al. Multiancestral polygenic risk score for pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;S0091-6749(22)00660-1.
- Martínez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet.* 2013;382(9901):1360-72.
- Singh PB, Pua HH, Happ HC, Schneider C, Moltke J, Locksley RM, et al. MicroRNA regulation of type 2 innate lymphoid cell homeostasis and

- function in allergic inflammation. *J Exp Med*. 2017;214(12):3627-43.
36. Lovinsky-Desir S, Miller RL. Epigenetics, asthma, and allergic diseases: A review of the latest advancements. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(3):211-20.
 37. Raissy H, Blake K. Vitamin D and asthma: Association, causality, or intervention? *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2015;28(1):60-2.
 38. Wong KO, Hunter B, Douwes J, Senthilselvan A. Asthma and wheezing are associated with depression and anxiety in adults: An analysis from 54 countries. *Pulm Med*. 2013;2013:929028.
 39. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-33.
 40. Barnes KC. Genetic studies of the etiology of asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(2):143-8.
 41. Schmiedel BJ, Seumois G, Samaniego-Castruita D, Cayford J, Schulten V, Chavez L, et al. 17q21 asthma-risk variants switch CTCF binding and regulate IL-2 production by T cells. *Nat Commun*. 2016;7:13426.
 42. Bullone M, Carriero V, Bertolini F, Ricciardolo FLM. Effect of bronchial neutrophilia on airway remodeling in asthma. *Eur Respir J*. 2019;54(Suppl. 63):3864.
 43. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57-65.
 44. Oliphant CJ, Barlow JL, McKenzie ANJ. Insights into the initiation of type 2 immune responses. *Immunology*. 2011;134(4):378-85.
 45. Motomura Y, Kitamura H, Hijikata A, Matsunaga Y, Matsumoto K, Inoue H, et al. The transcription factor E4BP4 regulates the production of IL-10 and IL-13 in CD4+ T cells. *Nat Immunol*. 2011;12(5):450-9.
 46. Lu Y, Kared H, Tan SW, Becht E, Newell EW, Van Bever HPS, et al. Dynamics of helper CD4 T cells during acute and stable allergic asthma. *Mucosal Immunol*. 2018;11(6):1640-52.
 47. Pavord ID, Korn E, Howarth P, Bleecker ER, Bühl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-9.
 48. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):549-56.
 49. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: A distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1043-52.
 50. Pike KC, Levy ML, Moreiras J, Fleming L. Managing problematic severe asthma: beyond the guidelines. *Arch Dis Child*. 2018;103(4):392-7.
 51. Lazarus SC, Krishnan JA, King TS, Lang JE, Blake KV, Covar R, et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level. *N Engl J Med*. 2019;380(21):2009-19.
 52. Papadopoulos NG, Barnes P, Canonica GW, Gaga M, Heaney L, Menzies-Gow A, et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(7):1555-63.
 53. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD003559.
 54. Pelaia C, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Terracciano R, Savino R, et al. Severe eosinophilic asthma: From the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3137-44.
 55. Pelaia C, Vatrella A, Bruni A, Terracciano R, Pelaia G. Benralizumab in the treatment of severe asthma: Design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:619-28.
 56. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIRIOCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-27.
 57. Pelaia C, Vatrella A, Gallelli L, Terracciano R, Navalesi P, Maselli R, et al. Dupilumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(12):1565-72.
 58. Liew FY, Girard J, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(11):676-89.
 59. Corren J, Pham T, Garcia E, Salapa K, Ren P, Parnes JR, et al. Baseline type 2 biomarker levels and response to tezepelumab in severe asthma. *Allergy*. 2022;77(6):1786-96.
 60. Hoffmann-La Roche. A Study to Assess the Efficacy and Safety of MSTT1041A in Participants With Uncontrolled Severe Asthma [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 2022 [citado el 14 de febrero de 2023]. Report No.: NCT02918019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02918019>

Correspondencia:

Ivan David Lozada-Martínez

Dirección: Conjunto El Retiro, Cl. 82 #36-95, Pereira. Risaralda, Colombia.

Teléfono: +57 315 7799823

Correo electrónico: ilozadam@unicartagena.edu.com

Recibido: 08 de junio de 2022
Evaluado: 15 de agosto de 2022
Aprobado: 23 de agosto de 2022

© La revista. Publicado por la 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

Ivan David Lozada Martínez	 https://orcid.org/0000-0002-1960-7334
Gonzalo Domínguez Alvarado	 https://orcid.org/0000-0002-7512-8733
Fernando Torres Pérez	 https://orcid.org/0000-0003-3549-8112
Leidy Johanna Cruz Rodríguez	 https://orcid.org/0000-0001-8755-090X
Lesmer Alirio Galindo Ruiz	 https://orcid.org/0000-0001-5002-2943
María Camila Gamboa Perdomo	 https://orcid.org/0000-0003-2657-8292
Luisa Fernanda Hurtado Quiros	 https://orcid.org/0000-0001-8158-6880
Karen Elena Reales Hernández	 https://orcid.org/0000-0001-5332-4031

Riesgo cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19 a corto y mediano plazo: ¿qué concluye la evidencia actual?

Yelson Alejandro Picón Jaimes* ^{1,a,b}; German Josué García Lovelo ^{2,a}; Jessica Valentina Ellis Fritz ^{3,a}; Antonio Luis Castro Castro ^{4,a}; Jesús Miguel Villa Navarro ^{5,a}; Daniela Andrea Soto Bossa ^{6,a}; Sebastián Danilo Rojas Ortega ^{7,a}; Tatiana Álvarez Saa ^{8,a}; Michael Gregorio Ortega Sierra ^{9,a}

RESUMEN

El riesgo y enfermedades cardiovasculares en pacientes recuperados de COVID-19 es un campo de análisis reciente en la literatura médica mundial y de vital importancia, porque existe una gran cantidad de pacientes con complicaciones una vez terminada la fase aguda de la enfermedad. El gran espectro del daño al miocardio en esta enfermedad puede variar desde una elevación asintomática de los niveles de troponinas cardíacas, hasta la aparición de una miocarditis fulminante y/o *shock* circulatorio, lo que puede dejar secuelas significativas. A pesar de que no existe una estrategia clara para abordar los eventos cardíacos que aparecen durante la COVID-19, y teniendo en cuenta que el manejo se hace principalmente para controlar los síntomas del paciente a medida que surgen, el objetivo de este trabajo fue conocer y recopilar la evidencia actual en esta temática, de tal manera que se pueda ofrecer al lector una guía de consulta en español que contribuya al desarrollo de su profesión sanitaria. La metodología utilizada fue una búsqueda de literatura en bases de datos como Medline, Scopus, Science Direct, con una ventana de tiempo entre 2019 y 2022. Los principales resultados revelaron que dentro de los mecanismos moleculares y fisiopatológicos implicados en este síndrome pos-COVID, se encuentra la afectación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, al estar ligado el tropismo del SARS-Cov-2 a la enzima convertidora de angiotensina 2. Esto ocasiona una alteración de la respuesta neuro-humoral del sistema cardiovascular, renal y digestivo, lo que genera déficit en las vías de señalización y ocasiona lesión directa sobre corazón, pulmones y otros órganos. El síndrome pos-COVID-19, en general, se define como la aparición o persistencia de los síntomas posteriores a 3 o 4 semanas de aparecida la fase aguda de la enfermedad. Entonces, esta podría considerarse como una ventana de tiempo de riesgo y seguimiento estricto, para valorar de forma personalizada el riesgo entre los distintos grupos de pacientes, sobre todo de aquellos con antecedentes personales de enfermedad cardiovascular. Los principales resultados revelaron la presencia de trastornos como la insuficiencia cardíaca, las arritmias, la pericarditis y la miocarditis, que requieren de detección precoz y que se presentan días e incluso semanas posteriores a la fase aguda de la COVID-19.

Palabras clave: Infecciones por Coronavirus; Grupos de Riesgo; Factores de Riesgo; Enfermedades Cardiovasculares; Literatura de Revisión como Asunto (Fuente: DeCS BIREME).

Cardiovascular risk among patients recovered from COVID-19 in the short and medium term: what does the current evidence conclude?

ABSTRACT

Cardiovascular risk and diseases among patients recovered from COVID-19 is a recent field of study in the world medical literature and is also of vital importance because a large number of patients develop complications once the acute

1 Universitat Ramon Llull, Facultat de Ciències de la Salut. Barcelona, España.

2 Universidad Libre, Facultad de Medicina. Barranquilla, Colombia.

3 Universidad de Santander, Facultad de Medicina. Bucaramanga, Colombia.

4 Centro Médico Especializado CEMES. Savarena-Arauca, Colombia.

5 Universidad del Norte, Facultad de Medicina. Barranquilla, Colombia.

6 Universidad del Rosario, Facultad de Medicina. Bogotá, Colombia.

7 Universidad Cooperativa de Colombia, Facultad de Medicina. Pasto, Colombia.

8 Fundación Clínica Valle del Lili, Centro de Investigaciones Clínicas. Cali, Colombia.

9 Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado - Hospital Central Antonio María Pineda. Barquisimeto, Venezuela.

a Médico general.

b Magíster en Epidemiología y Salud Pública.

*Autor corresponsal.

phase of the disease is over. The broad spectrum of myocardial injury in cardiovascular diseases can range from the asymptomatic elevation of cardiac troponin levels to the development of fulminant myocarditis and/or circulatory shock, which can leave significant sequelae. Despite the fact that there is no clear strategy to treat cardiac events that occur during COVID-19 infection and taking into account that treatment is mainly aimed at relieving patients' symptoms as they arise, the objective of this work was to find out and collect current evidence on this subject, so that readers can be offered a reference guide in Spanish that contributes to the development of their health profession. The methodology used was a literature search in databases including Medline, Scopus and ScienceDirect within a time window between 2019 and 2022. The main results revealed that the molecular and pathophysiological mechanisms involved in post-COVID-19 syndrome include the renin-angiotensin-aldosterone system since SARS-CoV-2 tropism is linked to angiotensin-converting enzyme 2. This causes an alteration of the neurohumoral response of the cardiovascular, renal and digestive systems, generating deficits in the signaling pathways and causing direct damage to the heart, lungs and other organs. Post-COVID-19 syndrome, in general, is defined as the occurrence or persistence of symptoms three or four weeks after the acute phase of the disease. This could then be considered as a time window of risk and strict follow-up to assess in a personalized way the risk among the different groups of patients, especially those with a past history of cardiovascular disease. The main results revealed disorders such as heart failure, arrhythmias, pericarditis and myocarditis, which require early detection and occur days or even weeks after the acute phase of COVID-19.

Keywords: Coronavirus Infections; Risk Groups; Risk Factors; Cardiovascular Disease; Review Literature as Topic (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), desencadenada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2), inició como brote en diciembre de 2019 en la ciudad china de Wuhan y fue declarada pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽¹⁾. Según los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC), desde febrero de 2020 hasta septiembre de 2021, 1 de cada 4 personas en los Estados Unidos se infectaron con el SARS-CoV-2; se reportó que 1 de cada 3,4 personas presentaron síntomas y que 1 de cada 1,9 sujetos requirió hospitalización ^(2,3). La sintomatología de la COVID-19 es una afectación principalmente a nivel respiratorio, de características similares a la gripe, pero que puede evolucionar hasta un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) potencialmente letal o, incluso, convertirse en una forma de neumonía fulminante. Además, al igual que en cualquier otra infección del sistema respiratorio, las enfermedades cardiovasculares preexistentes (ECV) y los factores de riesgo cardiovasculares aumentan la vulnerabilidad y las complicaciones cuando la COVID-19 aparece ^(4,5). Es importante destacar que la elaboración de vacunas, ante la amenaza que significaba la pandemia, se volvió un desafío para los diferentes grupos de investigación y compañías farmacéuticas, por lo cual, en tiempo récord, se logró el desarrollo de nueve moléculas que fueron aprobadas por diferentes organizaciones reguladoras de medicamentos; la mayoría de ellas fueron distribuidas y administradas a la población mundial, principalmente en países de altos y medianos ingresos económicos ⁽⁶⁾.

Si bien el SDRA destaca como una de las complicaciones más importantes de la COVID-19, no se puede dejar de lado la lesión miocárdica que aparece en forma de síndrome coronario agudo, miocarditis, insuficiencia cardíaca e incluso *shock* cardiogénico ⁽⁷⁾. El gran espectro del daño al miocardio en esta enfermedad puede variar desde una elevación asintomática de los niveles de troponinas cardíacas, hasta la aparición de una miocarditis fulminante y/o *shock* circulatorio ⁽⁷⁾. A pesar de que no existe una estrategia clara para abordar los eventos cardíacos que aparecen durante la COVID-19, y teniendo en cuenta que el manejo se hace principalmente para controlar los síntomas del paciente a medida que surgen, en este artículo de revisión se pretende dilucidar el riesgo cardiovascular en estos pacientes y abordar la fisiopatología, los mecanismos subyacentes de la lesión miocárdica, las estrategias de tratamiento relacionadas y el seguimiento de los pacientes con patología cardíaca, y hacer énfasis en lo que sucede con los sujetos recuperados de COVID-19 a corto y mediano plazo, poniendo en perspectiva lo que concluye la evidencia actual.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en los motores de búsqueda y bases de datos PubMed-MEDLINE, Science Direct, Scopus, Embase y EbscoHost, donde se utilizó los términos MESH "COVID-19", "SARS-CoV-2", "Cardiovascular diseases", "Heart disease risk factors", "Heart diseases", "Heart arrest", "Arrhythmias, Cardiac", así como sinónimos, que se combinaron con los operadores booleanos "AND" y "OR". Como criterio de inclusión, se

definió que cualquier artículo relacionado con la aparición de eventos cardiovasculares en sujetos con COVID-19 y posterior a la recuperación de la enfermedad sería incluido. Se dio prioridad a los estudios originales, revisiones y a las revisiones sistemáticas y metaanálisis. Además, debían estar disponibles en texto completo. Como criterios de exclusión, se estableció que no se contemplarían los artículos publicados en un idioma distinto al español, inglés o portugués. Teniendo en cuenta la amplitud del tema y la gran variedad de publicaciones, se fijó una ventana de tiempo personalizada para la búsqueda, desde 2019 hasta 2022. Se identificaron un total de 4003 artículos potencialmente relevantes, pero luego de una revisión del título y el resumen se fueron descartando hasta obtener un total de 150; tras la lectura a texto completo y discriminación según los criterios de inclusión y exclusión, finalmente, se incluyeron 59 artículos.

DESARROLLO

Mecanismos moleculares y fisiopatológicos de la lesión cardiovascular en la COVID-19

Se conoce que el SARS-CoV-2 ingresa a las células humanas gracias al tropismo por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2). Esta proteína, que es una aminopeptidasa, se expresa ampliamente en órganos tales como pulmones, corazón, riñones e intestino, motivo por el cual la unión del virus a la ECA 2 altera la respuesta neurohumoral del sistema cardiovascular, renal y digestivo, por ende, trastorna las vías de señalización y ocasiona lesión directa sobre corazón, pulmones y otros órganos (Figura 1). El ligando del coronavirus que interactúa con la ECA 2 es la proteína de la espícula o proteína S, la cual tiene dos subunidades: la subunidad 1, que se une a la ECA 2, y la subunidad 2, que determina la fusión del virus con la membrana de la célula huésped ^(4,8,9).

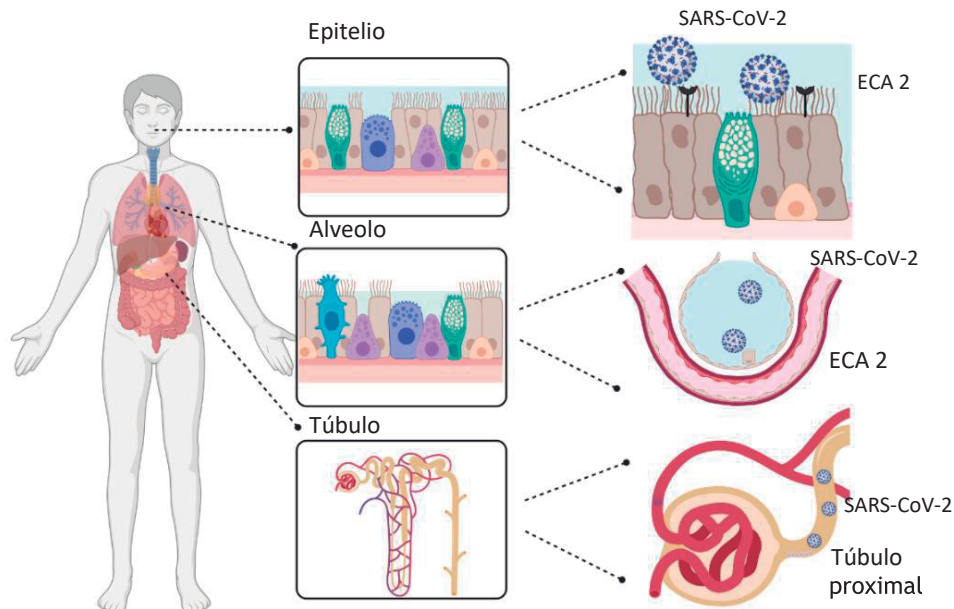


Figura 1. Representación del tropismo del SARS-CoV-2 por la ECA 2 en los diferentes sistemas corporales

Otra molécula importante en el ingreso del virus a las células huésped es la serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS-2), la cual media la escisión de la proteína S del virus. La unión del SARS-CoV-2 a la ECA 2 desencadena un cambio conformacional en la proteína S viral, lo que permite la degradación proteolítica por las TMPRSS-2, por tanto, expone una subunidad de la proteína S que permite su fusión directa a la membrana celular y facilita el ingreso del virus en el interior de la célula huésped (Figura 2) ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

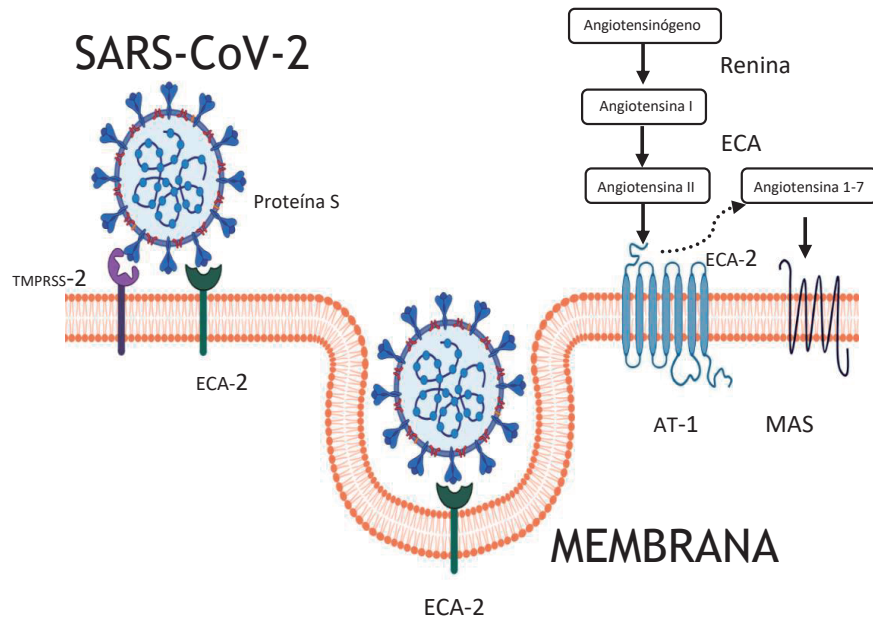


Figura 2. Unión del SARS-CoV-2 a la ECA 2 y a la TMPRSS-2

Es importante recordar que el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la adecuada función cardiovascular, y su desregulación conduce a un espectro de enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión, la cardiopatía coronaria, la miocarditis y la insuficiencia cardíaca congestiva ^(7,13-15). Las principales moléculas funcionales del SRAA son el angiotensinógeno, que se produce principalmente en el hígado (zimógeno transformado por la renina a angiotensina I [forma activa], que luego es degradada a angiotensina II por la ECA), y la angiotensina II, la molécula efectora más importante del SRAA (actúa sobre el receptor de angiotensina tipo 1 [RA-1], promueve la vasoconstricción, la retención de sodio, el estrés oxidativo, la inflamación y la fibrosis). Posteriormente, la ECA 2 degrada la angiotensina II y genera angiotensina 1-7, que antagoniza el efecto de la angiotensina II a través del receptor Mas, para promover la vasodilatación, la hipotensión, el efecto antiinflamatorio, antiproliferativo y la apoptosis ⁽¹⁶⁾.

El SARS-CoV-2 no solo se une a la ECA 2, sino que se sabe que puede conducir a la disminución de la expresión de esta enzima y, a su vez, agravar la lesión pulmonar y cardíaca, pues no se daría la degradación a angiotensina 1-7. Por tanto, predominaría el efecto activo de la angiotensina II (especialmente sobre el RA-1), estimulando las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), aumentando así la expresión de la ciclooxigenasa-2, la liberación de interleucina IL-8 y promoviendo la apoptosis. Esta es una situación que se traduce en una enfermedad de mayor gravedad en pacientes con patologías cardiovasculares preexistentes, y que puede atribuirse en gran parte a la

señalización MAPK activada. Sin embargo, este mecanismo no está del todo descrito y los hallazgos que se conocen son asimilaciones que surgen del estudio de otros coronavirus, como el SARS-CoV-1 ^(16,17).

No es solo el efecto sobre la ECA 2 lo que puede llevar a una lesión miocárdica, también hay que tener en cuenta que la COVID-19 grave se caracteriza por una tormenta de citocinas que dan paso a una inflamación sistémica, lo que genera un desbalance entre el suministro y la demanda cardio-metabólica que, asociada a la hipoxia de la enfermedad respiratoria concomitante, puede generar lesión miocárdica aguda ⁽⁴⁾. Es así como en las formas graves de COVID-19 se presenta una estimulación de la producción de interferón (IFN), secreción de interleucinas (IL), activación de granulocitos y producción de factor de necrosis tumoral (TNF). Estas moléculas tienen muchos mecanismos por los cuales pueden causar daño; por ejemplo, el IFN- γ , la IL-1 β , la IL-6, la IL-17 y el TNF- α afectan al músculo esquelético al inducir la proteólisis de las fibras musculares y al disminuir la síntesis de proteínas. Además, la IL-1 β y la IL-6 pueden causar fibrosis al aumentar la actividad de los fibroblastos musculares. También, la IL-1 β y el TNF- α inhiben la diferenciación y proliferación de células satélite y células progenitoras, involucradas en el crecimiento de las fibras musculares. Por tanto, la disminución de la fuerza y resistencia muscular asociada a la COVID-19 podría ser consecuencia de la actividad de estas moléculas inflamatorias, lo que conduce a que el miocardio deba esforzarse más tratando de llevar nutrientes y oxígeno a estas fibras musculares enfermas y cansadas ^(4,18). De forma adicional, la angiotensina II estimula la proliferación de

células T, que se encuentran en un estado de sobreactivación en personas con enfermedades cardiovasculares como la hipertensión. Estas células T se caracterizan por un fenotipo senescente con acortamiento de los telómeros, pérdida de los factores coestimuladores CD27 y CD28 y aumento del marcador de superficie CD57, con lo cual pierden la capacidad de participar en la activación clásica de la inflamación y se tornan obsoletas para combatir los virus ^(9,19). La angiotensina II también genera activación de las células natural killer y los monocitos, que poseen actividad citolítica y producen más liberación de citocinas. Además, en pacientes hipertensos, los monocitos tienen un fenotipo proinflamatorio que promueve las tormentas de citocinas y empeora los cuadros en sujetos con la COVID-19 ^(4,9).

Adicionalmente, se ha propuesto que la inflamación sistémica, el estado protrombótico secundario a la inflamación y el aumento de la fricción dentro de las arterias coronarias como respuesta compensadora para intentar mejorar el aporte de oxígeno al miocardio ocasionan ruptura de placas ateromatosas, lo que desencadena eventos coronarios agudos de tipo infarto ^(4,20). Aunque en una menor proporción, el uso de fármacos sistémicos, como los corticosteroides, y los desequilibrios electrolíticos propios de la enfermedad sistémica pueden precipitar la aparición de trastornos cronotrópicos como las arritmias, que se pueden generar secundarias a la hipopotasemia que se ha evidenciado en la COVID-19 ^(4,21).

Riesgo y factores de riesgo asociados a desenlaces cardiovasculares a corto y mediano plazo durante la fase pos-COVID-19

En este punto es importante marcar una diferencia entre las personas con antecedentes de enfermedad cardiovascular previa a la infección por el SARS-CoV-2 y aquellas sin estos problemas de salud. Por ejemplo, en una persona con hipertensión arterial se presenta un estado inmunitario caracterizado por disfunción endotelial y estrés oxidativo, con gran expresión en las células endoteliales de la enzima ECA 2, la cual se ve alterada por el coronavirus, y genera una internalización y exfoliación de la enzima que conduce a la disminución de la angiotensina 1-7. Esta situación agrava la hipertensión y hará que la respuesta inflamatoria sea aún más intensa, como se expuso en el apartado anterior ⁽⁹⁾. Por lo tanto, los principales factores de riesgo para la lesión cardíaca aguda inducida por el SARS-CoV-2 incluyen el tabaquismo, el sexo masculino y las comorbilidades, especialmente la diabetes *mellitus*, la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria ⁽²²⁾.

Dentro de los desenlaces a corto plazo destaca la insuficiencia cardíaca, que se reporta hasta en un 24 % de los pacientes, seguida por el tromboembolismo venoso, que se ha identificado en el 21 % de los casos, y en menor medida, las arritmias y miocarditis en un 17 % y

7 % de los pacientes, respectivamente ⁽²²⁾. Ahora bien, el infarto agudo de miocardio, facilitado por la interacción entre la aterosclerosis de las coronarias y el estado proinflamatorio de la COVID-19, se ha reportado hasta en el 9 % de los pacientes, y el riesgo es 5 veces mayor durante la primera semana de síntomas de la enfermedad viral ^(13,22). También los infartos del miocardio de tipo 2, causados por el desequilibrio entre el suministro de oxígeno miocárdico deficiente y una demanda metabólica aumentada, debido a condiciones patológicas cardíacas y no cardíacas durante la COVID-19, son una importante causa en el mecanismo de esta patología ^(16,22).

En aquellos pacientes que superan la fase activa de la COVID-19, puede aparecer una insuficiencia cardíaca, ya sea por descompensación de una patología cardíaca previa o como consecuencia de una lesión isquémica aguda durante el cuadro viral. La patogenia de la disfunción miocárdica por el SARS-CoV-2 está estrechamente relacionada con las citocinas inflamatorias. De esta forma, se puede generar un aumento de la rigidez miocárdica, mediada por la interleucina 6, o la aparición de efectos inotrópicos negativos facilitados por la interleucina-1B o la fibrosis miocárdica, inducida también por la IL-1B y el factor de necrosis tumoral alfa ^(9,13,22).

La miocarditis que se presenta en la COVID-19 tiene tres mecanismos fisiopatológicos: 1) la invasión directa de los cardiomiocitos por el virus, 2) la consiguiente lesión dada por citotoxicidad de las células T y 3) los efectos inotrópicos negativos de las citoquinas activadas en la cascada de la inflamación. Además, los mecanismos autoinmunitarios, desencadenados como respuesta a la liberación de antígenos crípticos de los cardiomiocitos después de las lesiones inducidas por el SARS-CoV-2, también pueden potenciar el desarrollo de miocarditis; pero aún no está claro en qué medida la miocarditis es causada por daño miocárdico viral directo o si solo es una consecuencia de la inflamación sistémica ^(18,22,23).

La miocardiopatía por estrés o síndrome de tako-tsubo también ha sido descrita, especialmente por activación simpática sostenida como respuesta a la angustia y el estrés que causa aturdimiento del miocárdico inducido por catecolaminas y, además, disfunción microvascular transitoria, que se observa con mayor frecuencia en mujeres de edad avanzada. Un estudio demostró que esta situación de aumento de las catecolaminas por tormenta de citoquinas induce un aumento significativo de la presión arterial, en comparación con pacientes no críticos, por ejemplo, aquellos en hospitalización convencional y no en unidades de cuidados intensivos (145 mmHg vs. 122 mmHg; $p < 0,001$). Curiosamente, este patrón hipertensivo en pacientes con formas graves de COVID-19 en realidad se asocia con un mejor pronóstico, una menor necesidad de soporte inotrópico y un menor riesgo de desarrollar *shock*

cardiogénico o disfunción multiorgánica ^(22,24,25).

Las arritmias, por su parte, se ven facilitadas por las alteraciones metabólicas, la hipoxia y la inflamación miocárdica acentuada. Varios manuscritos han señalado cómo las arritmias cardíacas se han desarrollado hasta en un 17 % de los pacientes hospitalizados; asimismo, en un menor porcentaje, se han reportado arritmias malignas potencialmente mortales como son la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular, específicamente en pacientes con altos niveles de troponina T durante la hospitalización ($p < 0,001$); igualmente, se ha considerado que los sujetos con síndromes de arritmia hereditarias, incluidos el síndrome de QT largo y corto, el síndrome de Brugada y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, son más susceptibles a los efectos proarrítmicos del SARS-CoV-2, mediados por el estrés, la fiebre, el uso de medicamentos antivirales y las alteraciones electrolíticas ⁽²⁶⁻³⁰⁾.

El riesgo tromboembólico también se hace latente en los pacientes con la COVID-19, específicamente manifestándose con afectación a nivel de las extremidades inferiores, arterias cerebrales y coronarias ^(31,32). Estudios han mostrado tasas de incidencia de trombosis venosa y embolia pulmonar de hasta el 27 %, y de trombosis arterial en cerca del 5 % de los pacientes admitidos en unidades de cuidados intensivos; incluso, varios reportes de autopsia evidenciaron trombos en los vasos pulmonares, que pueden ser émbolos grandes proximales, pero que se identifican con mayor frecuencia en forma de microtrombos, con reportes histológicos de cambios inflamatorios, caracterizados por infiltrados de células mononucleares, células infectadas por el virus y daño alveolar difuso ^(31,33,34). A nivel clínico, estos pacientes se presentan con biomarcadores de activación endotelial muy elevados, por ejemplo, marcadas alzas del dímero D, esencialmente en pacientes graves en quienes parece ser un factor predictor de peor resultado clínico ^(30,35-37).

Finalmente, el *shock* cardiogénico es una de las complicaciones más graves de la COVID-19. La literatura científica ha reportado el caso de un individuo de 69 años en quien se observaron marcadores inflamatorios elevados y troponina I hipersensible aumentada antes del desarrollo de *shock* cardiogénico. El *shock* cardiogénico se puede mezclar con otros tipos de *shock* después de la infección por el SARS-CoV-2; por ejemplo, se puede combinar con *shock* distributivo, pero que finalmente cae en la misma secuencia de hipoperfusión, hipotensión y desbalance entre la demanda y el consumo de oxígeno de los tejidos, que, de no corregirse, se torna mortal. El trabajo de Wang et al. ⁽³⁰⁾ confirmó la presencia de este tipo de *shock* en el 8,7 % de los pacientes, que fue más común en aquellos ingresados en las unidades de cuidados intensivos, en comparación con sujetos que estaban en hospitalización convencional (30,6 % vs. 1,0 %; $p < 0,001$) ^(28,30,38-40).

Síndrome cardiovascular pos-COVID-19: ¿qué se ha descrito?

Una vez superada la fase aguda de la COVID-19, se genera la incertidumbre de qué sucede a nivel cardiovascular con las personas afectadas por esta enfermedad. Pues bien, estudios de autopsia han reportado cambios conformacionales a nivel cardíaco en personas en quienes no se había evidenciado una clara patología cardiovascular: aunque no se reportó una miocarditis propiamente establecida, sí se encontró replicación viral en el miocardio de los fallecidos, con alta expresión de citocinas luego de la fase activa de la COVID-19. A este tipo de lesión miocárdica, silente pero progresiva, se le puede asociar con el subsiguiente desarrollo de una insuficiencia cardíaca, lo cual ha sido respaldado por otros estudios donde, a través de una resonancia cardíaca de seguimiento, se ha demostrado afectación en cerca del 80 % de los pacientes, independientemente de la gravedad y el curso general de la fase aguda de la COVID-19 ⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾. Un estudio que evaluó a 1733 sujetos seis meses después del alta hospitalaria por COVID-19, encontró que los principales síntomas posteriores a la fase aguda fueron fatiga y debilidad muscular en el 63 % de los casos, dificultad para dormir en el 26 % y ansiedad-depresión en el 23 %. Si bien los síntomas cardiovasculares no fueron establecidos propiamente como tales, queda en duda el compromiso de estos en la aparición de las anteriores molestias, pues la dificultad para dormir podría ser manifestación de ortopnea y debilidad muscular de un miocardio debilitado, ambos síntomas correspondientes a insuficiencia cardíaca ^(13,36,45).

El síndrome pos-COVID-19, en general, se define como la aparición o persistencia de los síntomas posteriores a 3 o 4 semanas de aparecida la fase aguda de la enfermedad. Un estudio de seguimiento de 384 pacientes hospitalizados por COVID-19 mostró que las elevaciones de dímero D, ferritina y proteína C reactiva se normalizaron dentro de los 2 meses posteriores al alta. Las radiografías de tórax permanecieron anormales o empeoraron en cerca del 10 % de los pacientes y, en contraste, la fatiga y la dificultad para respirar estaban presentes en casi dos tercios de los pacientes ^(46,47). El síndrome pos-COVID-19 tiende a ser prolongado en el tiempo; un estudio reportó que el 76 % de los pacientes tenían al menos un síntoma de la persistencia de esta patología por una media de 186 días desde el alta hospitalaria, y el más prevalente fue el descondicionamiento físico, manifestado por fatiga y debilidad muscular, que se evidenció con tiempos de caminata de 6 minutos por debajo de lo normal previsto, según la edad de los sujetos ^(45,46).

Respecto del síndrome cardiovascular pos-COVID-19, los síntomas más comunes son el dolor torácico, la opresión, las palpitaciones, los mareos y el aumento de la frecuencia cardíaca en reposo. Aunque no se ha establecido el vínculo fisiopatológico, varias afectaciones pueden estar relacionadas

y se describen a continuación ⁽⁴⁶⁾. La miocarditis pos-COVID-19 empezó a ser llamativa a mediados del 2020, con el surgimiento de varios reportes en la literatura; por ejemplo, en un estudio de 29 pacientes hospitalizados por COVID-19 con troponina elevada de causa desconocida, el 45 % tenía realce tardío de gadolinio en un patrón no isquémico "similar a miocarditis" en la resonancia magnética cardíaca aproximadamente 27 días después del alta, pero con ecocardiograma que mostraba fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal, sin anomalías en el movimiento de las paredes ventriculares, con lo cual se descartaba la insuficiencia cardíaca ^(46,48). Otros estudios con resonancia magnética han informado, en pacientes 6 meses después del alta, la persistencia de edema miocárdico y fibrosis; sin embargo, ninguno de los pacientes informó síntomas relacionados con el sistema cardiovascular durante el seguimiento ^(49,50).

Otro fenotipo descrito, pero relacionado, es el síndrome de taquicardia ortostática postural (STOP), que consiste en el aumento de la frecuencia cardíaca sin cambios en la presión arterial al pasar de una posición reclinada a una posición erguida. El STOP se ha implicado anteriormente en la sintomatología posviral persistente de cualquier causa, y se cree que más del 40 % de los casos están asociados con autoinmunidad inducida o mimetismo molecular. Se ha sugerido que STOP en el pos-COVID-19 es una posible etiología de los síntomas de dolor torácico, palpitaciones y mareos en los pacientes ^(51,52). Las arritmias pos-COVID-19 no están del todo claras, la más estudiada ha sido el STOP. Sin embargo, una revisión mostró una incidencia de arritmia 1,7 veces mayor a los 6 meses posteriores a la COVID-19 en pacientes no hospitalizados, en comparación con los controles emparejados; pero se desconoce si esto se debió a una carga de arritmia verdaderamente mayor o a una tasa más alta de detección en la cohorte de los pacientes que tuvieron COVID-19 ⁽⁵³⁾.

En términos generales, la pericarditis en la población es idiopática, pero la opinión predominante es que estos casos pueden ser secuelas de infecciones virales. En pacientes hospitalizados con COVID-19, los cambios agudos difusos del ST compatibles con pericarditis fueron notorios hasta en el 12 % de los sujetos incluidos en un estudio. Además, el trabajo de Clark et al. ⁽⁵⁰⁾ encontró solo un caso de pericarditis ^(50,54). Kotecha et al. ⁽⁵⁵⁾ y Moulson et al. ⁽⁵⁶⁾ informaron una incidencia del 5 % de derrame pericárdico, en su mayoría de tamaño pequeño, en individuos en el período posagudo de COVID-19, pero se sabe que la pericarditis, especialmente con síntomas, es más rara ^(55,56).

Recomendaciones actuales para mitigar el riesgo cardiovascular y perspectivas futuras

La rehabilitación se ha sugerido como una importante herramienta para tratar las consecuencias posteriores a la COVID-19; en ese sentido, se recomienda que los pacientes realicen ejercicios aeróbicos ligeros a un ritmo acorde a la

capacidad individual y se vayan aumentando en intensidad de forma gradual, hasta que se observen mejoras en la fatiga y la disnea, lo cual ocurre generalmente de cuatro a seis semanas. La rehabilitación también debe incluir ejercicios de respiración para fortalecer la eficiencia de los músculos respiratorios, especialmente el diafragma. Dichos ejercicios aeróbicos y respiratorios ligeros deben realizarse diariamente en sesiones de 5 a 10 minutos a lo largo del día. La modificación del comportamiento y el apoyo psicológico complementarios también pueden ayudar a mejorar el bienestar y la salud mental de los individuos ⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. En cuanto a la evaluación de las patologías y riesgo cardiovascular pos-COVID-19, se debe tamizar a todos los pacientes, idealmente una semana luego del alta hospitalaria, al menos con un electrocardiograma de 12 derivaciones y una radiografía de tórax; y en aquellos con síntomas de insuficiencia cardíaca o pericarditis, debe ampliarse el estudio con ecocardiograma transtorácico o resonancia magnética, según la disponibilidad en los servicios. Asimismo, resulta importante evaluar el riesgo de coronariopatía posterior al COVID-19, así como tamizar la hipertensión que puede desarrollarse, por lo cual se sugiere tamizajes de presión arterial seriados y control de lípidos en sangre ^(4,46,51).

Es necesario divulgar la necesidad e impacto de poseer evidencia de calidad que permita el control de una condición que genera carga de enfermedad y elevados costos en salud, así como afectación de la calidad de vida de aquellos que padecen de las secuelas cardiovasculares o de otro órgano posteriores a la COVID-19 ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾. Por lo tanto, es imperativo diseñar equipos multidisciplinarios en la búsqueda y seguimiento estricto de estos pacientes, para obtener datos de calidad que permitan desarrollar soluciones prácticas y costo-efectivas.

CONCLUSIONES

El riesgo cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19 a corto y mediano plazo sigue siendo un ámbito en estudio; el enfoque correcto debe ir encaminado a la rápida detección de alteraciones cardiovasculares una vez concluida la fase aguda de la COVID-19. Se entiende que durante la hospitalización de un paciente por este cuadro viral se harán los estudios pertinentes para evaluar la función cardiovascular durante la estadía intrahospitalaria; pero los pacientes que no precisaron de internación clínica y aquellos que son dados de alta deben recibir una rehabilitación y una estratificación cardiovascular encaminada a la detección temprana de alteraciones como las arritmias, la insuficiencia cardíaca, la pericarditis o la miocarditis.

Sería pertinente iniciar la evaluación con exámenes de rápido acceso como el electrocardiograma y la radiografía de tórax; pero debe evaluarse la necesidad particular

de estudios más avanzados como el ecocardiograma o la resonancia magnética, los cuales quedarán a criterio del profesional médico tratante. Sin embargo, la invitación es a tomar en consideración las altas tasas de alteraciones cardiovasculares posteriores a la COVID-19 y, por tanto, a no pasar por alto la estratificación en estos pacientes. A futuro, con el surgimiento de estudios de seguimiento, se podrá conocer el real impacto del síndrome cardiovascular pos-COVID-19 y, por ende, es importante invitar a los profesionales de la salud a realizar este tipo de trabajos de investigación.

Contribuciones de los autores: YAPJ, GJGL, JVEF, ALCC, JMVN han contribuido de forma similar en la idea original, diseño del estudio, recolección y análisis de la bibliografía, redacción del borrador, redacción del artículo y aprobación de la versión final. Asimismo, DASB, SDRO, TAS, MGOS han participado en la concepción y diseño del artículo, análisis e interpretación de datos, redacción del artículo, revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pires SM, Wyper GMA, Wengler A, Peñalvo JL, Haneef R, Moran D, et al. Burden of Disease of COVID-19: Strengthening the Collaboration for National Studies. *Front Public Health*. 2022;10:907012.
- Centers for Disease Control and Prevention. Cases, Data, and Surveillance [Internet]. Atlanta: CDC; 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/burden.html>
- Geburu AA, Birhanu T, Wendimu E, Ayalew AF, Mulat S, Abasimel HZ, et al. Global burden of COVID-19: Situational analysis and review. *Hum Antibodies*. 2021;29(2):139-48.
- Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):247-50.
- Petersen SE, Friedrich MG, Leiner T, Elias MD, Ferreira VM, Fenski M, et al. Cardiovascular magnetic resonance for patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(4):685-99.
- Hassine IH. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol*. 2022;32(4):e2313.
- Tajbakhsh A, Gheibi SM, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(3):345-57.
- Ma L, Song K, Huang Y. Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) and Cardiovascular Complications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(6):1860-5.
- Su S, Chen R, Zhang S, Shu H, Luo J. Immune system changes in those with hypertension when infected with SARS-CoV-2. *Cell Immunol*. 2022;378:104562.
- Choi M, Aiello EA, Ennis IL, Villa-Abrille MC. El SRAA y el SARS-CoV-2: el acertijo a resolver. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2020;37(4):169-75.
- Mavraganis G, Dimopoulou M, Delialis D, Bampatsias D, Patras R, Sianis A, et al. Clinical implications of vascular dysfunction in acute and convalescent COVID-19: A systematic review. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(11):e13859.
- Navarro-Ulloa OD, Picón-Jaimes YA, Conde-Cardona G, Fernández-Yépez LJ, Zabala-Carballo CI, López-García J, et al. Usefulness of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in a population with high cardiovascular risk. *Cir Cir*. 2020;88(5):617-23.
- LaVergne SM, Stromberg S, Baxter BA, Webb TL, Dutt TS, Berry K, et al. A longitudinal SARS-CoV-2 biorepository for COVID-19 survivors with and without post-acute sequelae. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):677.
- Bolano-Romero MP, Sanchez-Erazo SD, Paez-Rincon LA, Charry-Borrero DA. Post COVID-19 cardiovascular syndrome: An entity that cannot go unnoticed in the post-COVID era. *Arch de Medi*. 2022;18(1):1-2.
- Rueda-Ibarra L, Manrique-Gualdrón AM, Bayona-Gamboa AJ, Acuña-Ocampo JD, Picón-Jaimes YA, Lozada-Martínez ID, et al. Acute coronary syndromes following COVID-19 vaccine application: Kounis syndrome or chance? *Ann Med Surg*. 2022;80:104188.
- Liu F, Liu F, Wang L. COVID-19 and cardiovascular diseases. *J Mol Cell Biol*. 2020;13(3):161-7.
- Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front Microbiol*. 2021;12:698169.
- Stafie CS, Solomon SM, Sufaru IG, Manaila M, Stafie II, Melinte G, et al. Pathogenic connections in post-COVID conditions: What do we know in the large unknown? A Narrative Review. *Viruses*. 2022;14(8):1686.
- De Arriba A, Alonso JL, Espiñeira A, Cabeza A, Gutiérrez A, Díaz MA, et al. Assessment of SARS-CoV-2 infection according to previous metabolic status and its association with mortality and post-acute COVID-19. *Nutrients*. 2022;14(14):2925.
- Davoudi F, Miyashita S, Yoo TK, Lee PT, Foster GP. An Insight Into Pathophysiology, Epidemiology, and Management of Cardiovascular Complications of SARS-CoV-2 Infection, Post-acute COVID Syndrome, and COVID Vaccine. *Crit Pathw Cardiol*. 2022;21(3):123-9.
- Ahamed J, Laurence J. Long COVID endotheliopathy: hypothesized mechanisms and potential therapeutic approaches. *J Clin Invest*. 2022;132(15):e161167.
- Timpau A, Miftode R, Leca D, Timpau R, Miftode I, Petris AO, et al. A Real Pandora's Box in Pandemic Times: A Narrative Review on the Acute Cardiac Injury Due to COVID-19. *Life (Basel)*. 2022;12(7):1085.
- Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-90.
- Sisti N, Valente S, Mandoli GE, Santoro C, Sciacaluga C, Franchi F, et al. COVID-19 in patients with heart failure: the new and the old epidemic. *Postgrad Med J*. 2021;97(1145):175-9.
- Wang W, Wang C, Wang S, Wei JC. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *EClinicalMedicine*. 2022;53:101619.
- Samidurai A, Das A. Cardiovascular Complications Associated with COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6790.
- Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020;142(1):68-78.
- Wu L, O'Kane AM, Peng H, Bi Y, Motriuk-Smith D, Ren J. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol*. 2020;178:114114.
- Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372-9.
- 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.
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn

Riesgo cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19 a corto y mediano plazo: ¿qué concluye la evidencia actual?

- SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251(3):228-48.
32. Wiemken TL, McGrath LJ, Andersen KM, Khan F, Malhotra D, Alfred T, et al. Coronavirus Disease 2019 Severity and Risk of Subsequent Cardiovascular Events. *Clin Infect Dis.* 2022;76(3):e42-e50.
33. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7.
34. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy J, Vander RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):681-6.
35. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020;190:62.
36. 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.
37. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-9.
38. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(5):911-5.
39. Blaess M, Kaiser L, Sauer M, Csuk R, Deigner H. COVID-19/SARS-CoV-2 Infection: Lysosomes and Lysosomotropism Implicate New Treatment Strategies and Personal Risks. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):4953.
40. Cheng H, Wang Y, Wang G. 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.
41. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1281-5.
42. Gasecka A, Pruc M, Kukula K, Gilis-Malinowska N, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ, et al. Post-COVID-19 heart syndrome. *Cardiol J.* 2021;28(2):353-4.
43. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-73.
44. Lozada-Martinez ID, Pava-Barrios GA, Yoli-Garrido A, Leal-Buitrago A, Rodríguez-Medina N. Post-COVID-19 cardiovascular syndrome: What does the evidence tell us? *J Pract Cardiovasc Sci.* 2022;8:65-7.
45. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-32.
46. Dixit NM, Churchill A, Nsair A, Hsu JJ. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus.* 2021;5:100025.
47. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021;76(4):396-8.
48. Knight DS, Kotecha T, Razvi Y, Chacko L, Brown JT, Jeetley PS, et al. COVID-19: Myocardial Injury in Survivors. *Circulation.* 2020;142(11):1120-2.
49. Fu H, Zhang N, Zheng Y, Jiang N, Xu H, Xu R, et al. Risk stratification of cardiac sequelae detected using cardiac magnetic resonance in late convalescence at the six-month follow-up of recovered COVID-19 patients. *J Infect.* 2021;83(1):119-45.
50. Clark DE, Parikh A, Dendy JM, Diamond AB, George-Durrett K, Fish FA, et al. COVID-19 Myocardial Pathology Evaluation in Athletes With Cardiac Magnetic Resonance (COMPETE CMR). *Circulation.* 2021;143(6):609-12.
51. Bryarly M, Phillips LT, Fu Q, Vernino S, Levine BD. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(10):1207-28.
52. Goldstein DS. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm.* 2021;18(4):508-9.
53. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021;594(7862):259-64.
54. Angeli F, Spanevello A, De Ponti R, Visca D, Marazzato J, Palmiotto G, et al. Electrocardiographic features of patients with COVID-19 pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020;78:101-6.
55. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran K, Thornton G, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2021;42(19):1866-78.
56. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, Harmon KG, Kliethermes SA, Patel MR, et al. SARS-CoV-2 Cardiac Involvement in Young Competitive Athletes. *Circulation.* 2021;144(4):256-66.
57. Wang TJ, Chau B, Lui M, Lam G, Lin N, Humbert S. Physical Medicine and Rehabilitation and Pulmonary Rehabilitation for COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;99(9):769-74.
58. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(10):737-54.
59. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026.
60. Lozada-Martinez ID, Suarez-Causado A, Solana-Tinoco JB. Ethnicity, genetic variants, risk factors and cholelithiasis: The need for eco-epidemiological studies and genomic analysis in Latin American surgery. *Int J Surg.* 2022;99:106589.
61. Rodríguez-Hernández YA, Villamizar-Gómez FJ, Mantilla-Pardo JC, Robledo-Arias JS, Rahman S, Lozada-Martinez ID, et al. Post-COVID 19 neurological syndrome: The need to define a cut-off score between the acute and post-COVID 19 phases. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;71:102983.
62. Lozada-Martinez ID, Diaz-Castillo OJ, Pearson-Arrieta AC, Galeano-Buelvas A, Moscote-Salazar LR. Post-COVID 19 neurological syndrome: A new risk factor that modifies the prognosis of patients with dementia. *Alzheimers Dement.* 2022;18(3):542-3.

Correspondencia:

Yelson Alejandro Picón Jaimes

Dirección: El Quisco 3022, Departamento 01, Las Condes,
Santiago, Chile.

Teléfono: +56 948991158

Correo electrónico: colmedsurg.center@gmail.com

Recibido: 06 de junio de 2022

Evaluado: 07 de julio de 2022

Aprobado: 25 de julio de 2022

© La revista. Publicado por la 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

Yelson Alejandro Picón Jaimes	 https://orcid.org/0000-0002-7498-5346
German Josué García Lovelo	 https://orcid.org/0000-0003-2846-6876
Jessica Valentina Ellis Fritz	 https://orcid.org/0000-0002-8614-7702
Antonio Luis Castro Castro	 https://orcid.org/0000-0002-4077-4444
Jesús Miguel Villa Navarro	 https://orcid.org/0000-0001-8685-4231
Daniela Andrea Soto Bossa	 https://orcid.org/0000-0002-4592-3939
Sebastián Danilo Rojas Ortega	 https://orcid.org/0000-0002-9167-8663
Tatiana Álvarez Saa	 https://orcid.org/0000-0002-4568-4667
Michael Gregorio Ortega Sierra	 https://orcid.org/0000-0002-7498-5346

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

Horizonte Médico (Lima), con título corto Horiz Med (Lima), es editada por la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Tiene por finalidad difundir el conocimiento científico, principalmente médico, entre profesores y alumnos de la universidad y de otras universidades, profesionales de disciplinas afines a la medicina y personas interesadas.

Para la presentación los artículos no es necesario ser docente o alumno de la Universidad de San Martín de Porres, sino un profesional o alumno de las ciencias bio-psico-médico-sociales de cualquier universidad que desarrolle artículos originales e inéditos.

Las contribuciones que se presenten a la revista pueden pertenecer a las siguientes secciones:

- Editorial
- Artículo original
- Original breve
- Artículo de revisión
- Caso clínico
- Artículo de opinión
- Historia
- Semblanza
- Carta al editor

I. NORMAS PARA LA PRESENTACIÓN DE ARTÍCULOS

Horizonte Médico (Lima) se edita de acuerdo a los Requerimientos uniformes para los manuscritos remitidos a las Revistas Médicas y Normas de Vancouver de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (National Library of Medicine).

NORMAS GENERALES

Los artículos enviados para su publicación deben cumplir las siguientes normas de presentación:

- Tratar temas relacionados al área bio-psico-médico-social de la salud.
- Ser originales e inéditos.
- Los autores deben leer las Normas de Publicación en su totalidad. Los trabajos serán redactados en español, con tipo de letra Arial, tamaño de fuente 10 puntos, a espacio simple, con márgenes de 25 mm y en formato Microsoft Word.
- Las tablas e imágenes deben estar incluidas en el texto al que corresponden (Tabla 1, Figura 1).
- El texto debe cumplir con los requisitos bibliográficos y de estilo indicados en las Normas para autores del formato Vancouver.
- Se deben considerar las recomendaciones del Comité de Ética en Publicación (Committee on Publication Ethics) (www.publicationethics.org).
- Incluir el formato de conflicto de intereses del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

ENVÍO DE ARTÍCULOS

Los artículos se enviarán a la revista a través del sistema Open

Journal System (OJS), para lo cual el autor deberá seguir estos pasos:

- 1) Iniciar sesión y/o registrarse desde el menú principal: (<http://www.horizontemedicina.usmp.edu.pe/>)
- 2) Inmediatamente después de la inscripción, llegará un mensaje a su correo electrónico con la confirmación del registro y los datos para acceder al sistema.
- 3) Podrá seguir el proceso de su artículo a través del sistema OJS.

DOCUMENTACIÓN OBLIGATORIA

El autor de manera obligatoria deberá adjuntar a su artículo a través del OJS los siguientes documentos adjuntos e información:

1. Carta dirigida al editor de Horizonte Médico (Lima) (cover letter), en la que solicita la evaluación de su artículo.
2. Declaración Jurada y autorización para publicar, debidamente llenada y firmada por los autores. En ella, el autor reconoce que el artículo presentado es propiedad intelectual y que no ha sido publicado ni presentado para evaluación en otra revista y cede los derechos de autor a Horizonte Médico (Lima) una vez que el artículo sea aceptado para su publicación.
3. Formulario de conflictos de interés (COI) recomendado por el ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) (http://www.icmje.org/downloads/coi_disclosure.zip) debidamente llenado. El autor corresponsal debe remitir el formulario de cada uno de los autores.
4. Formulario de originalidad.
5. Copia del documento que certifica que el artículo es de conocimiento de las autoridades de la institución en la que labora el autor.
6. Filiación: Cada autor incluirá solamente una filiación institucional y una académica (si corresponde) que incluyan la ciudad y el país, con la siguiente estructura: Nombre de la institución, dependencia, subdependencia. Ciudad, país. Además, cada autor debe señalar su profesión y el mayor grado académico obtenido (p. ej. Médico especialista en Cardiología, doctor en Medicina). Términos como jefe de servicio, candidato a, consultor, docente o profesor no se aceptarán.
7. Contribuciones de autoría: Se debe indicar la contribución individual de cada autor en la elaboración del manuscrito.
8. Fuente de financiamiento: Debe incluir la entidad financiadora, nombre del proyecto financiado y el número de contrato de financiación.
9. Datos de correspondencia: Debe incluir correo electrónico personal o institucional del autor corresponsal, dirección postal, número telefónico o móvil.
10. Identificador persistente de investigador u ORCID, que es la dirección electrónica del ORCID iD del autor en la que figuran los datos de formación profesional y publicaciones (como mínimo), y que tiene la siguiente estructura: <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>. Si el autor no cuenta con el ORCID iD, puede crearlo en el sitio: <https://orcid.org>.

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

11. Si la investigación se ha presentado en un evento científico o es parte de una tesis o de un trabajo técnico, esta información debe constar en el manuscrito y colocar una cita debajo del título.

DESCARGO DE RESPONSABILIDAD

La publicación de un artículo en Horizonte Médico (Lima), en sus diferentes secciones, no significa que el Comité Editor necesariamente se solidarice con las opiniones expuestas en el manuscrito o con la posición de los autores.

PAGOS POR PUBLICACIÓN DE ARTÍCULOS

La revista Horizonte Médico (Lima) no realiza cobros de cargos o tasas (Article Processing Charging- APC) a los autores por la recepción, revisión, procesamiento editorial o publicación de los artículos enviados.

DECLARACIÓN DE PRIVACIDAD

Los nombres y direcciones de correo electrónico de los autores se usarán exclusivamente para los fines declarados por Horizonte Médico (Lima) y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.

II. ESTRUCTURA DE LOS ARTÍCULOS

Editorial: Se presenta a solicitud del director de la revista Horizonte Médico (Lima). Su contenido se referirá a los artículos publicados en el mismo número de la revista o tratarán de un tema de interés según la política editorial.

Artículo original: Es un artículo de investigación inédito sobre un tema relacionado con los campos científico, técnico, humanístico o ético deontológico de la medicina. El artículo original tiene las siguientes secciones: resumen estructurado (en español e inglés), palabras clave, introducción, materiales y métodos (que incluye lo siguiente: Diseño y población de estudio, Variables y mediciones, Análisis estadístico y Consideraciones éticas), discusión y resultados. El resumen tiene un máximo de 300 palabras y está organizado en objetivo, materiales y métodos, resultados y conclusiones. El artículo original puede tener, como máximo, 3500 palabras, 6 tablas o figuras, y un mínimo de 20 referencias bibliográficas.

Original breve: Es un manuscrito de investigación original que, por sus objetivos, diseño y resultados, puede ser publicado de manera abreviada. La estructura de un original breve es la siguiente: resumen no estructurado (hasta 150 palabras), palabras clave, introducción, el estudio (que incluye “hallazgos” para mostrar los resultados), discusión y 10 referencias bibliográficas como mínimo. Puede incluir de cinco a seis figuras o tablas. Tiene un máximo de 2000 palabras.

Artículo de revisión: Este artículo ofrece una revisión detallada, objetiva, actualizada y sistematizada de un tema determinado que incluye, además, evidencias científicas, y que es realizada por un experto en el tema. Debe redactarse

según el siguiente esquema: resumen no estructurado en español e inglés (máximo de 250 palabras); palabras clave, Introducción, estrategia de búsqueda (bases de datos consultadas, palabras empleadas para la pesquisa, artículos seleccionados), cuerpo del artículo, conclusiones, y un mínimo de 30 referencias bibliográficas. Tiene un máximo de 4000 palabras y cinco figuras o tablas.

Caso clínico: En esta sección se considerarán los casos que hagan una aportación considerable a los conocimientos médicos. Es una discusión de un caso de clínica médica o quirúrgica de interés diagnóstico, de observación poco frecuente o de evidente interés para la comunidad científica que amerite su publicación, por ejemplo, la discusión del primer caso de dengue en Lima. Se debe redactar según el siguiente esquema: resumen no estructurado (hasta 150 palabras), introducción breve, caso clínico, discusión y 10 referencias bibliográficas como mínimo. La extensión total del artículo, incluyendo referencias bibliográficas, no debe ser mayor de seis páginas escritas en una sola cara. Puede tener, como máximo, 1500 palabras y cuatro figuras o tablas.

Artículo de opinión: Manuscrito que se caracteriza por la exposición y argumentación del pensamiento de una persona reconocida acerca de un tema relacionado con la medicina. Por ejemplo, la atención primaria de salud descrita por el representante de la OPS en el Perú. Tiene una extensión no mayor de seis páginas escritas en una sola cara.

Historia: Es la narración y exposición de acontecimientos pasados trascendentes en el campo de la medicina, como la historia de la primera cesárea segmentaria practicada en el Perú. No debe extenderse más de ocho páginas escritas en una sola cara.

Semblanza: Es un bosquejo biográfico de un médico o personaje contemporáneo, cuya labor haya tenido particular influencia en el campo de la medicina o en el desarrollo de la enseñanza de esta disciplina en la USMP, en el Perú o en el mundo. Extensión no mayor de seis páginas escritas en una sola cara.

Carta al editor: El objetivo de este manuscrito es enriquecer un artículo publicado en la revista Horizonte Médico (Lima), en sus dos últimos números. Se permite hasta cinco autores, una extensión de dos páginas y hasta 800 palabras. El número máximo de referencias bibliográficas es diez.

Todos los manuscritos deben incluir de tres a cinco palabras clave (key words), en español e inglés. Para definir las, consultar los descriptores de salud BIREME (<http://DeCS.bvs.br/>) para palabras clave en español, y MeSH NLM (<http://nlm.nih.gov/mesh/>) para palabras clave en inglés. Los artículos originales tienen un resumen estructurado (objetivo, materiales y métodos, resultados y conclusiones). En otros tipos de artículo, el resumen no es estructurado.

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

Tabla 1. Características de los manuscritos

Tipo de artículo	Total de palabras	Resumen	Referencias bibliográficas (como mínimo)	Tablas / figuras
Original	3500	300	20	5-6
Original breve	2000	150	10	4
Revisión	4000	250	30	5
Caso clínico	2300	150	10	4-5
Carta al editor	500-800	-----	*10	1

CONSIDERACIONES DE FIGURAS Y TABLAS

- **Figura:** Son dibujos, mapas, fotografías, diagramas, gráficos estadísticos, esquemas o cualquier ilustración que no sea tabla. La resolución y el formato de las figuras se detallan en la tabla 2. Se numeran de manera consecutiva según la primera mención el texto. Si la figura se ha

publicado anteriormente, se debe citar la fuente original y presentar el permiso escrito para la reproducción del material. La autorización del titular de los derechos de autor es necesaria, la única excepción son los documentos de dominio público.

Tabla 2. Características de las figuras

Nº Consideraciones	Figura digitalizada por cámara fotográfica	Figura digitalizada por escáner
1º Resolución (igual o mayor)	3 megapíxeles	600 dpi o ppp
2º Formato o extensión	JPG, BMP o TIF	JPG, BMP o TIF

- **Tabla:** Las tablas deben contener la información necesaria, tanto en el contenido como en el título para poder interpretarse sin necesidad de remitirse al manuscrito. Se recomienda comprobar que los datos mostrados no dupliquen los resultados descritos en el texto. Las tablas se presentan en formato Word o Excel (no como imágenes), se numeran de forma consecutiva y con números arábigos. Deben tener solo líneas horizontales para separar el encabezado del cuerpo de la tabla, en ningún caso se deben incluir líneas verticales. Los significados de las abreviaturas y los símbolos empleados en ellas deben ser explicados al pie de cada una. Si una tabla incluye datos (publicados o no) de otra fuente, es necesario tener autorización para reproducirlos, y se debe mencionar este hecho al pie de la tabla.

separadas por un guion. Si el texto consultado tiene más de seis autores, se mencionan los seis primeros seguidos de la abreviatura et al (en redonda).

III. CONSIDERACIONES ÉTICAS EN INVESTIGACIÓN Y PUBLICACIÓN

1. ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

La revista Horizonte Médico (Lima) sigue los estándares de ética vigentes en la investigación y publicación científica durante el proceso de revisión o posterior a ello. En las investigaciones realizadas en seres humanos es imprescindible mencionar en el artículo si el protocolo de investigación fue aprobado por un comité de ética institucional, previo a su ejecución, y si respeta las normas éticas de la Declaración de Helsinki (actualizada al 2013).

La aprobación de un comité de ética institucional es necesaria en los siguientes casos: investigaciones en seres humanos, e investigaciones que empleen material biológico humano o datos de personas que puedan permitir su identificación (registros médicos).

Las investigaciones con bases de datos secundarios de acceso público (revisiones sistemáticas, meta-análisis o estudios biométricos), de salud pública (vigilancia y evaluación de programas) y los estudios de brotes o

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Las referencias bibliográficas deben insertarse en el texto ordenadas correlativamente según su aparición, y se escriben de acuerdo a las Normas de Vancouver. El autor debe considerar solo aquellas fuentes a las que recurrió en la redacción del manuscrito. Las referencias se numeran consecutivamente según el orden en que se mencionen por primera vez en el texto, en números arábigos, en superíndice y entre paréntesis. Si hay más de una cita, se separan mediante comas, pero si fueran correlativas, se menciona la primera y la última

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

emergencias sanitarias no requieren de la aprobación del comité de ética de la institución en que se realiza la investigación.

Las faltas éticas más frecuentes en las publicaciones son plagio, autoría honoraria o ficticia, manipulación de datos e intento de publicación duplicada o redundante. Para detectar del plagio o similitud de copia, la revista utiliza el programa TURNITIN.

En caso de existir alguna duda y/o controversia al respecto, estas serán evaluadas y solucionadas por el Comité Editor de la revista Horizonte Médico (Lima), según lo señalado en las siguientes normas y organismos internacionales: Declaración de Helsinki 2013, Organización Mundial de la Salud OMS, The Council for International Organization of Medical Science - CIOMS, American College of Epidemiology Ethics Guidelines, Health Research Ethics Authority - Canada y el Committee on Publication Ethics (www.publicationethics.org).

2. CRITERIOS DE AUTORÍA

El Comité Editor de la Revista Horizonte Médico fundamenta el reconocimiento de autoría en las recomendaciones del ICJME, que establecen que el autor de un artículo cumple los siguientes criterios:

1. Aporte sustancial a la concepción o el diseño del manuscrito, así como en la adquisición, análisis o interpretación de los datos obtenidos.
2. Participación en el diseño de la investigación o en la revisión del contenido.
3. Aprobación en la versión final del artículo.
4. Asume la responsabilidad de todos los aspectos del artículo y garantiza la exactitud e integridad de cualquier parte del trabajo y que estén adecuadamente investigadas y resueltas.

Para ser reconocido como autor se deben cumplir los cuatro criterios mencionados, lo que debe reflejarse en la sección Contribuciones de autoría. De acuerdo a los planteamientos del ICMJE, si un participante solo interviene en la consecución de fondos, la recolección de datos o la supervisión del grupo de investigación, la condición de autor no se justifica y debe ser registrado en la sección Agradecimientos.

IV. PROCESO EDITORIAL

Los artículos serán presentados y puestos a consideración del Comité Editor, que está conformado por un equipo multidisciplinario de expertos miembros de instituciones destacadas en investigación. El Comité Editor decidirá si el artículo corresponde a la línea editorial de la revista Horizonte Médico (Lima) y si requiere pasar a un proceso de revisión por pares, de lo contrario será devuelto al autor.

REVISIÓN POR PARES

Los artículos son evaluados inicialmente de acuerdo a los criterios de la revista Horizonte Médico (Lima), la que busca garantizar la calidad e integridad de la revisión de los artículos a publicar. Los artículos pasan por una revisión por pares (de la institución y externos), que son expertos del mismo campo de los autores. La participación de los revisores en todos los casos es anónima y ad honorem.

La revisión por pares se realiza con el método de doble ciego (double blind peer review), es decir, los evaluadores no conocen la identidad de los autores de los artículos, y los autores no conocen la identidad de los evaluadores.

Los manuscritos remitidos para las secciones de artículos originales, original breve, revisión, caso clínico y artículo de opinión son evaluados por pares revisores. El editorial, historia, semblanza y carta al editor son evaluados solo por el Comité Editor, salvo los casos que requieran una evaluación de un revisor externo.

La calificación de los pares revisores puede ser: a) recomendar la publicación sin modificaciones; b) se debe publicar después de realizadas ciertas correcciones y mejoras; c) se debe rechazar por el momento, pero con recomendaciones para su revisión y presentación de una nueva versión; d) se rechaza con observaciones invalidantes.

Con base en las observaciones realizadas por los revisores, el Comité Editor decidirá la publicación del artículo, su rechazo o el envío de sugerencias al autor.

RESPUESTA A OBSERVACIONES

El autor debe enviar la versión corregida del artículo, señalar los cambios realizados y responder a los comentarios de los revisores en un plazo de treinta días.

Es potestad del Comité Editor volver a enviar el artículo corregido al par revisor antes de considerar su publicación. Si las sugerencias realizadas se han resuelto favorablemente, se procederá a publicar el artículo.

El tiempo promedio del proceso editorial, desde la recepción del artículo hasta la publicación, varía entre dos a cuatro meses.

PROCESO FINAL

Los artículos que son aprobados pasarán al proceso final de edición. Las pruebas de imprenta serán presentadas a los autores para su revisión. Los autores únicamente podrán realizar cambios en la corrección de estilo y la traducción, pero no de contenido y deberán devolver las revisiones en un plazo de siete días, de no ser así, se dará por aceptada la versión final.



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES

Facultad de
Medicina
Humana

